Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

DIV NOV

21. **EXPEDIENTE No.** 07-134754

54. **TÍTULO** "AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA DEL RECEPTOR 5-HT 1A

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A 61K 31/496

71. **SOLICITANTE** WYETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. **APODERADO** ÁLVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P. 20.281

22. **BOGOTÁ, D. C.,** DICIEMBRE 20, 2007

(FORMA P-10)

55

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-134754- -00000-0000
Fecha: 2007-12-20 16:29:51 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 543

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[X]	Patente de Invención	[ ]	Patente de Modelo de Utilidad
[X]	Capítulo I.	[ ]	Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual

Número 79.143.366 de Usaquén TP 20.281

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: ASSELIN, Magda; GROSU, George Theodore; SABB, Anmarie Louise; CHILDERS, Wayne Everett; HAVRAN, Lisa Marie; SHEN, Zhongui; BICKSLER, James Jacob y CHONG, Dan Chackoo

Dirección: 64 Ackerman Drive, Mahawah, NJ 07430, Estados Unidos de América; 117 Prospect Place, Pearl River, NY 10965, Estados Unidos de América; 15 Meadow Lane, Pennington, NJ 08534, Estados Unidos de América; 4 Hillside Lane, New Hope, PA 18938, Estados Unidos de América; 616 East Sixth Street, Florence, NJ 08518, Estados Unidos de América; 5 Holohan Drive, Plainsboro, NJ 08536, Estados Unidos de América; 18 Windybush Way, Titusville, NJ 08560, Estados Unidos de América; 6-16 Pheasant Hollow Drive, Plainsboro, NJ 08536, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, Chino, Estadounidense, Estadounidense, respectivamente.

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/022719 Fecha 09-JUN-06

Publicación Internacional No. WO/2006/135839 Fecha 21-DIC-06

(6) Título (54) AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA DEL RECEPTOR 5-HT1A

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, A61K 31/496, A61P 43/00, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	US	10-JUN-05	60/689,469

(9) Comprobante de pago No. 07-93797 **Fecha** 19-NOV-07

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [ ] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: Extractos, Reporte preliminar Internacional Cap. I; notificaciones de anotación de cambio y notificación de presentación de documento de prioridad.

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

00003

00000023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-134754- -00000-0000

Fecha: 2007-12-20 16:29:51 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 543

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 93,797
FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57478456	19/11/2007	47,408,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 December 2006 (21.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/135839 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2006/022719

(22) International Filing Date: 9 June 2006 (09.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/689,469 10 June 2005 (10.06.2005) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **WYETH** [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ASSELIN, Magda** [US/US]; 64 Ackerman Drive, Mahawah, NJ 07430 (US). **GROSU, George, Theodore** [US/US]; 117 Prospect Place, Pearl River, NY 10965 (US). **SABB, Anmarie, Louise** [US/US]; 15 Meadow Lane, Pennington, NJ 08534 (US). **CHILDERS, Wayne, Everett** [US/US]; 4 Hillside Lane, New Hope, PA 18938 (US). **HAVRAN, Lisa, Marie** [US/US]; 616 East Sixth Street, Florence, NJ 08518 (US). **SHEN, Zhongui** [CN/US]; 5 Holohan Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). **BICKSLER, James, Jacob** [US/US]; 18 Windybush Way, Titusville, NJ 08560 (US). **CHONG, Dan Chackoo** [US/US]; 6-16 Pheasant Hollow Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US).

(74) Agent: **SUPERKO, Colleen**; WILMER CUTLER PICKERING HALE AND DORR LLP, 60 State Street, Boston, MA 02109 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2006/135839 A2

(54) Title: PIPERAZINE-PIPERIDINE ANTAGONISTS AND AGONISTS OF THE 5-HT1A RECEPTOR

(57) Abstract: The present invention relates to novel piperazine-piperidine compounds. The compounds are useful as 5-HT1A binding agents, particularly as 5-HT1A receptor antagonists and agon f its. These compounds are useful in treating central nervous system disorders, such as cognition disorders, anxiety disorders, depression and sexual dysfunction.

PIPERAZINE-PIPERIDINE ANTAGONISTS AND AGONISTS OF THE 5-HT_{1A} RECEPTOR

[0001] Throughout this application, various publications are referenced. The disclosures of these publications in their entireties are hereby incorporated by reference into this application in order to more fully describe the state of the art as known to those skilled therein as of the date of the invention described and claimed herein.

[0002] This patent disclosure contains material that is subject to copyright protection. The copyright owner has no objection to the facsimile reproduction by anyone of the patent document or the patent disclosure, as it appears in the U.S. Patent and Trademark Office patent file or records, but otherwise reserves any and all copyright rights whatsoever.

FIELD OF THE INVENTION

[0003] The present invention relates to novel piperazine-piperidine compounds. The compounds are useful as 5-HT_{1A} binding agents, particularly as 5-HT_{1A} receptor antagonists and agonists. These compounds are useful in treating central nervous system disorders, such as cognition disorders, anxiety disorders, and depression.

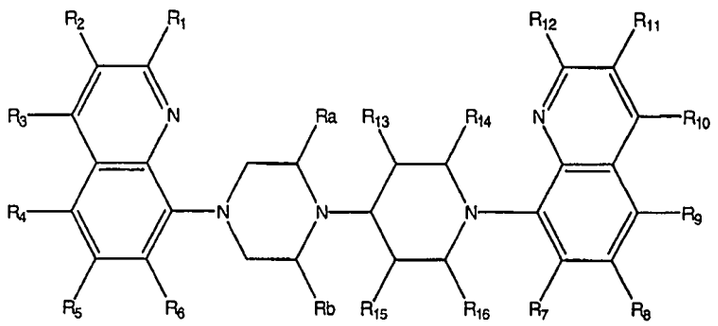
BACKGROUND OF THE INVENTION

[0004] Certain N-aryl-piperazine derivatives possess pharmaceutical activity. In particular, certain N-aryl piperazine derivatives act on the central nervous system (CNS) by binding to 5-HT receptors. In pharmacological testing, it has been shown that the certain N-aryl-piperazine derivatives bind to receptors of the 5-HT_{1A} type. Many of the N-aryl piperazine derivatives exhibit activity as 5-HT_{1A} antagonists. See, for example, W.C. Childers, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 48: 3467-3470 (2005), U.S. Patent Nos. 6,465,482, 6,127,357, 6,469,007, and 6,586,436, and PCT Publication No. WO 97/03982, the disclosures of which are incorporated herein by reference.

[0005] Pharmaceutical compounds that interact with the 5-HT_{1A} receptor are useful to treat a wide variety of central nervous system disorders, such as cognition disorders, anxiety disorders, and depression. The present invention is directed to novel 5-HT_{1A} antagonists and agonists, which would be useful for these and other uses.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] In one aspect, the invention provides compounds of the Formula (I):



(I)

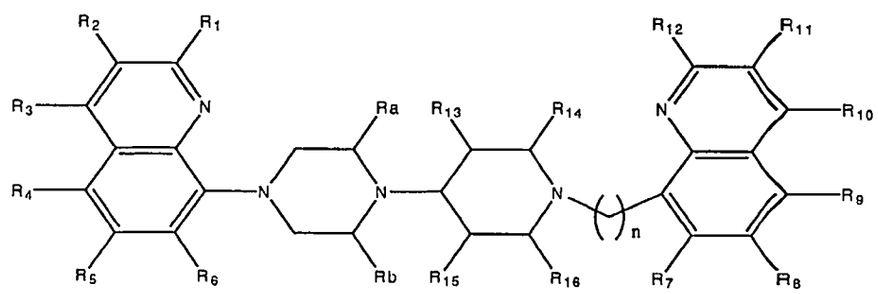
and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16}, are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H, linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl.

[0007] In another aspect, the invention provides compounds of the Formula (I'):



I'

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16}, are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$–

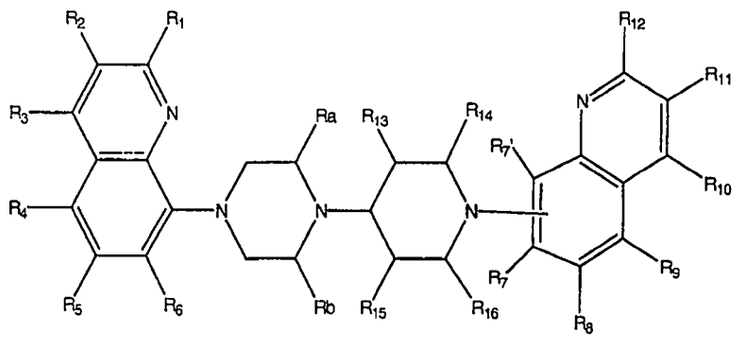
alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H, linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl; and

where n is an integer from 1 to 2.

[0008] In another aspect, the invention provides compounds of the Formula **(I")**:



I"

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

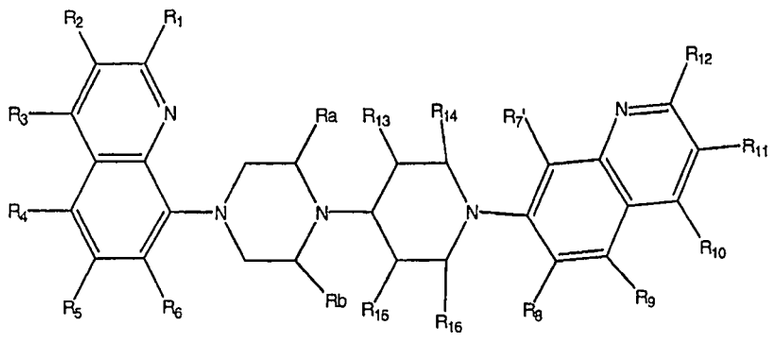
wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16}, are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$;

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl and

where the piperidine group can be attached to the nonhetero atom containing ring of the quinoline through positions R_7, $R_{7'}$, R_8, or R_9.

[0009] In another aspect, the invention provides compounds of the Formula (I"a):



(I"a)

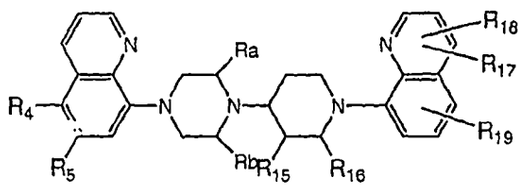
and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16}, are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl.

[0010] In another aspect, the invention provides compounds of the Formula (II):



(II)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

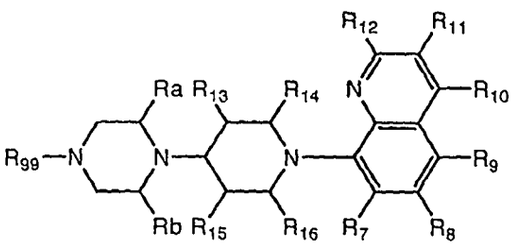
wherein R_4, R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} and R_{19} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$;

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl; and

R_4 and R_5 cannot both be hydrogen.

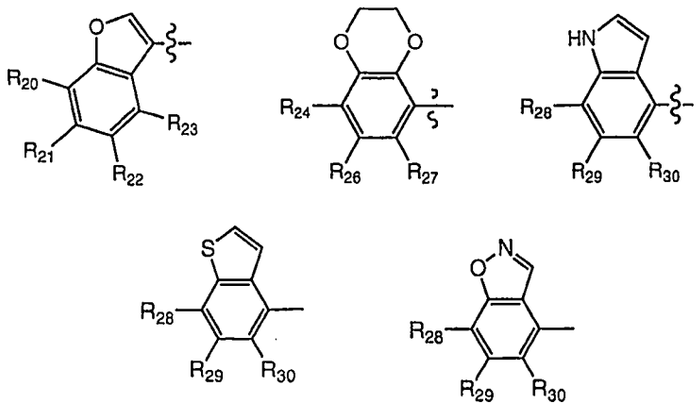
[0011] In a further aspect, the invention provides compounds of the Formula (III):



(III)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_{99} is selected from:



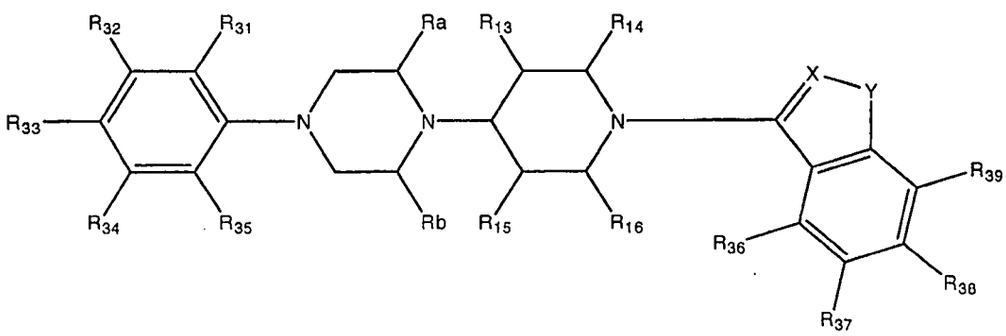
and wherein

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, and R_{30} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$;

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl.

[0012] In yet another aspect, the invention provides compounds of the Formula **(IV)**:



(IV)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein X is CR_{25}, N, O or S; Y is CR_{25}, NR_{25}, O or S; with the proviso that when X is CR_{25}, Y is not N;

R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} are each independently

-H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl.

[0013] In another aspect, the compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formulas **(I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III),** and **(IV)** are also useful when formulated as pharmaceutical compositions. These pharmaceutical compositions comprise compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formulas **(I), (I'), (I"), (II), (III),** or **(IV)** and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0014] In another aspect, the compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formulas **(I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III),** and **(IV)** are useful as 5-HT_{1A} receptor agonists and antagonists.

[0015] In another aspect, the pharmaceutical compositions comprising one or more compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formulas **(I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III),** or **(IV)** are useful as 5-HT_{1A} receptor agonists and antagonists.

[0016] In one aspect, the invention provides methods for treating a 5-HT_{1A}-related disorder, comprising administering to a patient in need thereof one or more of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas **(I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III),** and **(IV)** in a therapeutically effective amount to treat a 5-HT_{1A}-related disorder.

[0017] In one aspect, the invention provides methods for treating a 5-HT_{1A}-related disorder, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical formulation comprising one or more of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas **(I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III),** and **(IV)** in a therapeutically effective amount to treat a 5-HT_{1A}-related disorder.

[0018] In one aspect, the invention provides methods for treating a cognition-related disorder, comprising administering to a patient in need thereof one or more of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas **(I),**

(I'), (I"), (I"a), (II), (III), and (IV) in a therapeutically effective amount to treat a cognition-related disorder.

[0019] In one aspect, the invention provides methods for treating a cognition-related disorder, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical formulation comprising one or more of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas (I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III), and (IV) in an amount effective to treat a cognition-related disorder.

[0020] In another aspect, the invention provides methods for treating an anxiety-related disorder, comprising administering to a patient in need thereof one or more of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compound of Formulas (I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III), and (IV) in an amount effective to treat an anxiety-related disorder.

[0021] In another aspect, the invention provides methods for treating an anxiety-related disorder, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical formulation comprising one or more of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compound of Formulas (I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III), and (IV) in an amount effective to treat an anxiety-related disorder.

[0022] In one aspect, the invention provides methods for treating Alzheimer's disease to a patient in need thereof. The method includes administering to the patient an effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV). In one embodiment, the method includes administering to the patient a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas (I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III), and (IV) in an amount effective to treat Alzheimer's disease.

[0023] In one aspect, the invention provides methods for treating mild cognitive impairment (MCI) to a patient in need thereof. The method includes administering to the patient an effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV). In one embodiment, the method includes administering to the patient a pharmaceutical composition comprising one or more of

the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, and **(IV)** in an amount effective to treat mild cognitive impairment.

[0024] In one aspect, the invention provides methods for treating depression to a patient in need thereof. The method includes administering to the patient an effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula **(I)**, Formula **(I')**, Formula **(I")**, Formula **(I"a)**, Formula **(II)**, Formula **(III)**, or Formula **(IV)**. In one embodiment, the method includes administering to the patient a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, and **(IV)** in an amount effective to treat depression.

[0025] In one aspect, the treatment methods of the invention include administering a second therapeutic agent.

[0026] In one aspect, the invention provides methods for treating sexual dysfunction associated with drug treatment in a patient in need thereof. The method includes administering to the patient an effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula **(I)**, Formula **(I')**, Formula **(I")**, Formula **(I"a)**, Formula **(II)**, Formula **(III)**, or Formula **(IV)**. In one embodiment, the method includes administering to the patient a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, and **(IV)** in an amount effective to treat sexual dysfunction.

[0027] In one aspect, the invention provides methods of improving sexual function in a patient in need thereof, the method comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula **(I)**, Formula **(I')**, Formula **(I")**, Formula **(I"a)**, Formula **(II)**, Formula **(III)**, or Formula **(IV)**. In one embodiment, the method includes administering to the patient a pharmaceutical composition comprising one or more of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, and **(IV)** in an amount effective to improve sexual function.

[0028] In one aspect, the invention provides methods of synthesizing the compounds and pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas (I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III), and (IV).

[0029] In another aspect, the invention provides compounds and pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formulas (I), (I'), (I"), (I"a), (II), (III), and (IV) made by particular processes.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

[0030] The term "(C_1-C_6)-alkyl" as used herein refers to a linear or branched, saturated hydrocarbon having from 1 to 6 carbon atoms. Representative (C_1-C_6)-alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, and neohexyl. In one embodiment, the (C_1-C_6)-alkyl group is optionally substituted with one or more of the following groups: halogen, -N_3, -NO_2, -CN, -OR', -SR', -SO_2R', -SO_2N(R')$_2$, -N(R')$_2$, -COR', -CO_2R', -NR'CO_2R', -NR'COR', -NR'CONR', or -CON(R')$_2$, wherein each R' is independently hydrogen or unsubstituted (C_1-C_6)-alkyl.

[0031] The term "(C_2-C_6)-alkenyl" as used herein refers to a linear or branched hydrocarbon having from 2 to 6 carbon atoms and having at least one carbon-carbon double bond. In one embodiment, the (C_2-C_6)-alkenyl has one or two double bonds. The (C_2-C_6)-alkenyl moiety may exist in the E or Z conformation and the compounds of the present invention include both conformations. In one embodiment, the (C_2-C_6)-alkenyl group is optionally substituted with one or more of the following groups: halogen, -N_3, -NO_2, -CN, -OR', -SR', -SO_2R', -SO_2N(R')$_2$, -N(R')$_2$, -COR', -CO_2R', -NR'CO_2R', -NR'COR', -NR'CONR', or -CON(R')$_2$, wherein each R' is independently hydrogen or unsubstituted (C_1-C_6)-alkyl.

[0032] The term "(C_2-C_6)-alkynyl" as used herein refers to a linear or branched hydrocarbon having from 2 to 6 carbon atoms and having at least one carbon-carbon triple bond. In one embodiment, the (C_2-C_6)-alkenyl group is optionally substituted with one or more of the following groups: halogen, -N_3, -NO_2, -CN, -OR', -SR', -SO_2R', -SO_2N(R')$_2$, -N(R')$_2$, -COR', -CO_2R', -NR'CO_2R', -NR'COR', -NR'CONR', or –CON(R')$_2$, wherein each R' is independently hydrogen or unsubstituted (C_1-C_6)-alkyl.

[0033] "(C_1-C_6)-haloalkyl" refers to a C_1-C_6 alkyl group, as defined above, wherein one or more of the C_1-C_6 alkyl group's hydrogen atoms has been replaced with -F, -Cl, -Br or -I. Representative examples of an alkylhalo group include, but are not limited to, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2I$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2I$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2I$, $-CH_2CH(Br)CH_3$, $-CH_2CH(Cl)CH_2CH_3$, $-CH(F)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2(CH_2Cl)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br$, and $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2I$.

[0034] The term "administer", "administering", or "administration", as used herein refers to either directly administering a compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound or a composition to an animal, or administering a prodrug derivative or analog of the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound or composition to the animal, which can form an equivalent amount of active compound within the animal's body.

[0035] The term "animal" as used herein includes, without limitation, a human, mouse, rat, guinea pig, dog, cat, horse, cow, pig, monkey, chimpanzee, baboon, or rhesus. In one embodiment, the animal is a mammal. In another embodiment, the animal is a human.

[0036] The term "aryl" as used herein refers to an aromatic species containing 1 to 3 aromatic rings, either fused or linked. In one embodiment, the aryl group is optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-N_3, -V-NO_2, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO_2R', -V-SO_2N(R')$_2$, -V-N(R')$_2$, -V-COR', -V-CO_2R', -V-NR'CO_2R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', or –V-CON(R')$_2$, wherein each R' is independently hydrogen or unsubstituted (C_1-C_6)-alkyl; and wherein each V is independently a bond or (C_1-C_6)-alkyl.

[0037] The term "conditions effective to" as used herein refers to synthetic reaction conditions which will be apparent to those skilled in the art of synthetic organic chemistry.

[0038] The term "cyclic group" as used herein includes a cycloalkyl group and a heterocyclic group. Any suitable ring position of the cyclic group may be covalently linked to the defined chemical structure. In one embodiment, the cyclic group is optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-N_3, -V-NO_2, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO_2R', -V-SO_2N(R')$_2$, -V-N(R')$_2$, -V-COR', -V-

CO_2R', -V-NR'CO_2R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', or –V-CON(R')$_2$, wherein each R' is independently hydrogen or unsubstituted (C_1-C_6)-alkyl; and wherein each V is independently a bond or (C_1-C_6)-alkyl.

[0039] The term "cycloalkyl group" as used herein refers to a three- to seven-membered saturated or partially unsaturated carbon ring. Any suitable ring position of the cycloalkyl group may be covalently linked to the defined chemical structure. Exemplary cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl. In one embodiment, the cycloalkyl group is optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-N_3, -V-NO_2, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO_2R', -V-$SO_2N(R')_2$, -V-$N(R')_2$, -V-COR', -V-CO_2R', -V-NR'CO_2R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', or –V-CON(R')$_2$, wherein each R' is independently hydrogen or unsubstituted (C_1-C_6)-alkyl; and wherein each V is independently a bond or (C_1-C_6)-alkyl.

[0040] The term "effective amount" as used herein refers to an amount of a compound or pharmaceutically acceptable salt of a compound that, when administered to an animal, is effective to prevent, to at least partially ameliorate, or to cure, a condition from which the animal suffers or is suspected to suffer.

[0041] The term "halogen" as used herein refers to fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

[0042] The term "heterocyclic group" as used herein refers to a three- to seven-membered saturated, partially saturated, or unsaturated cycloalkyl group in which one to four of the ring carbon atoms have been independently replaced with a N, O, or S atom. Any suitable ring position of the heterocyclic group may be covalently linked to the defined chemical structure. Exemplary heterocyclic groups include, but are not limited to, azepanyl, azetidinyl, aziridinyl, furanyl, furazanyl, homopiperazinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, and triazolyl. In one embodiment, the

heterocyclic group is optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-N_3, -V-NO_2, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO_2R', -V-$SO_2N(R')_2$, -V-$N(R')_2$, -V-COR', -V-CO_2R', -V-NR'CO_2R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', or –V-$CON(R')_2$, wherein each R' is independently hydrogen or unsubstituted (C_1-C_6)-alkyl; and wherein each V is independently a bond or (C_1-C_6)-alkyl.

[0043] The term "isolated and purified" as used herein refers to separate from other components of a reaction mixture or a natural source. In certain embodiments, the isolate contains at least about 50%, at least about 55%, at least about 60%, at least about 65%, at least about 70%, at least about 75%, at least about 80%, at least about 85%, at least about 90%, at least about 95%, or at least about 98% of the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound by weight of the isolate.

[0044] The term "pharmaceutically acceptable salt", as used herein, refers to salts derived from organic and inorganic acids of a compound of the present invention. Exemplary salts include, but are not limited to, sulfate, citrate, acetate, oxalate, chloride, hydrochloride, bromide, hydrobromide, iodide, nitrate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, lactate, salicylate, acid citrate, tartrate, oleate, tannate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucaronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, camphorsulfonate; napthalenesulfonate, propionate, succinate, fumarate, maleate, malonate, mandelate, malate, phthalate, and pamoate. The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein also refers to a salt of a compound of the present invention having an acidic functional group, such as a carboxylic acid functional group, and a base. Exemplary bases include, but are not limited to, hydroxide of alkali metals including sodium, potassium, and lithium; hydroxides of alkaline earth metals such as calcium and magnesium; hydroxides of other metals, such as aluminum and zinc; ammonia, organic amines such as unsubstituted or hydroxyl-substituted mono-, di-, or tri-alkylamines, dicyclohexylamine; tributyl amine; pyridine; N-methyl, N-ethylamine; diethylamine; triethylamine; mono-, bis-, or tris-(2-OH-(C_1-C_6)-alkylamine), such as N,N-dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)amine or tri-(2-hydroxyethyl)amine; N-methyl-D-glucamine; morpholine; thiomorpholine; piperidine; pyrrolidine; and amino acids such as arginine, lysine, and the like. The term "pharmaceutically acceptable salt" also includes hydrates of a compound of the present invention.

[0045] The term "phenyl" as used herein refers to a substituted or unsubstituted phenyl group. In one embodiment, the phenyl group is optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-N_3, -V-NO_2, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO_2R', -V-SO_2N(R')$_2$, -V-N(R')$_2$, -V-COR', -V-CO_2R', -V-NR'CO_2R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', or -V-CON(R')$_2$, wherein each R' is independently hydrogen or unsubstituted (C_1-C_6)-alkyl; and wherein each V is independently a bond or (C_1-C_6)-alkyl.

[0046] The term "substantially free of its corresponding opposite enantiomer" as used herein means that the compound contains no more than about 10% by weight of its corresponding opposite enantiomer. In other embodiments, the compound that is substantially free of its corresponding opposite enantiomer contains no more than about 5%, no more than about 1%, no more than about 0.5%, or no more than about 0.1% by weight of its corresponding opposite enantiomer. An enantiomer that is substantially free of its corresponding opposite enantiomer includes a compound that has been isolated and purified or has been prepared substantially free of its corresponding opposite enantiomer.

[0047] The term "5-HT_{1A}-related disorder" as used herein refers to a condition which is mediated through the 5-HT_{1A} receptor. In some embodiments, a 5-HT_{1A}-related disorder is a condition for which it would be beneficial to prevent activation of the 5-HT_{1A} receptor. In other embodiments, a 5-HT_{1A}-related disorder is a condition for which it would be beneficial to activate the 5-HT_{1A} receptor. In one embodiment, a 5-HT1A-related disorder affects the central nervous system (*i.e.*, a CNS-related disorder). Exemplary 5-HT_{1A}-related disorders include, without limitation, depression, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking or psychomotor retardation; atypical depression (or reactive depression) including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder, pediatric depression, child abuse induced depression and postpartum depression; bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder; disruptive behavior disorder; disorders of attention and learning such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and dyslexia; behavioral disturbances associated with mental retardation,

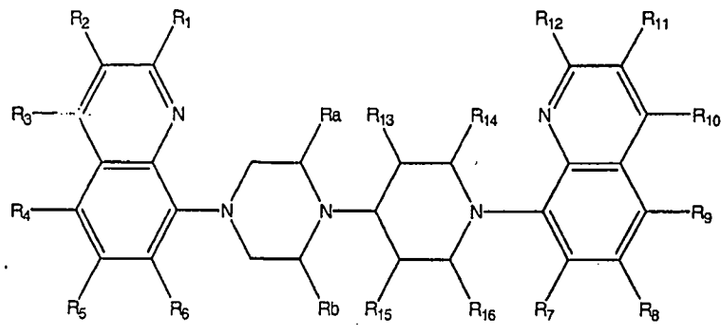
autistic disorder, pervasive development disorder and conduct disorder; anxiety disorders such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder; mood disorders associated with schizophrenia, substance-induced psychotic disorder, shared psychotic disorder, and psychotic disorder due to a general medical condition; delirium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, mild cognitive impairment (MCI), memory disorders, loss of executive function, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies; cognitive deficits associated with neurological conditions including, for example, Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor; chemical dependencies and addictions (*e.g.*, dependencies on, or addictions to, alcohol, heroin, cocaine, benzodiazepines, nicotine, or phenobarbitol); behavioral addictions such as an addiction to gambling; and ocular disorders such as glaucoma and ischemic retinopathy; sexual dysfunction associated with drug treatment (e.g., sexual dysfunction associated with SSRI's).

[0048] One nonlimiting example of a 5-HT_{1A}-related disorder is a cognition-related disorder (e.g., cognitive dysfunction). Exemplary cognition-related disorders include, without limitation, mild cognitive impairment (MCI), dementia, delirium, amnestic disorder, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, memory disorders including memory deficits associated with depression, senile dementia, dementia of Alzheimer's disease, cognitive deficits or cognitive dysfunction associated with neurological conditions including, for example, Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, depression and schizophrenia (and other psychotic disorders such as paranoia and mano-depressive illness); cognitive dysfunction in schizophrenia, disorders of attention and learning such as attention deficit disorders (e.g., attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)) and dyslexia, cognitive dysfunction associated with developmental disorders such as Down's syndrome and Fragile X syndrome, loss of executive function, loss of learned information, vascular dementia, schizophrenia, cognitive decline, neurodegenerative disorder, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies. Cognition-related disorders also include, without limitation, cognitive dysfunction associated with MCI and dementias such as Lewy Body, vascular, and post stroke dementias. Cognitive dysfunction associated with surgical procedures, traumatic brain injury or stroke may also be treated in accordance with the present invention.

[0049] Another nonlimiting example of a 5-HT_{1A}-related disorder is an anxiety-related disorder. Exemplary anxiety-related disorders include, without limitation, generalized anxiety disorder, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive compulsive disorder, substance addiction, withdrawal from drug, alcohol or nicotine addiction, panic disorder, panic attacks, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder, social anxiety disorder, eating disorders such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, vasomotor flushing, and phobias, including social phobia, agoraphobia, and specific phobias. Substance addition includes, without limitation, drug, alcohol or nicotine addiction.

Compounds of the Invention

[0050] In one embodiment, the present invention is directed to compounds of the Formula (**I**):



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16}, are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl.

[0051] In one embodiment, R_1 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$. In another embodiment, R_1 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen. In a further embodiment, R_1 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In yet another embodiment, R_1 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_1 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$ and R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0052] In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$. In another embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and one of R_{13},

R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen. In a further embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In yet another embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3 and R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0053] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen. In a further embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In yet another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3 and R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen. In a further embodiment, one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OR_{25}; R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and the remaining R groups are each hydrogen.

[0054] In one embodiment, R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In a further embodiment, R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN and one of R_4 or R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and all other R groups are each hydrogen. In one embodiment, R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13},

R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0055] In one embodiment, R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In a further embodiment, R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN and one of R_4 or R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and all other R groups are each hydrogen. In one embodiment, R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0056] In one embodiment, R_7 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_7 is –H, (C_1-C_6)-alkyl or halogen. In one embodiment, R_7 is (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_7 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0057] In one embodiment, R_{10} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{10} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{10} is -H, –CH_3, -OCH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{10} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{10} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0058] In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{11} is –CH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, or -NO_2. In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0059] In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{12} is –CH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, or -NO_2. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0060] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_5 is -OR_{25} and one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_5 is -OR_{25} and R_9 is halogen. In one embodiment, R_5 is -OR_{25} and R_9 is halogen and each remaining R group is hydrogen.

[0061] In a further embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0062] In a further embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0063] In a further embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; three of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0064] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and two of R_{10}, R_{11} and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is -OR_{25}; R_9 is halogen; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is -OCH_3; R_9 is halogen; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0065] In some embodiments, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; R_{10} and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; R_{10} and R_{11} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; R_{11} and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0066] In some embodiments, R_5 is –H or -OR_{25}, R_9 is –H or halogen, R_{10} and R_{12} are each independently, –H, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0067] In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In a further embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0068] In one embodiment, one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OR_{25}.

[0069] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0070] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0071] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0072] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0073] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, and R_{12} are each hydrogen.

[0074] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, and R_{11} are each hydrogen.

[0075] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, and R_{11} are each hydrogen.

[0076] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9 and R_{11} are each hydrogen.

[0077] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, and R_{12} are each hydrogen.

[0078] In another embodiment, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0079] In one embodiment, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0080] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, and R_{11} are each hydrogen.

[0081] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0082] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0083] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} are each hydrogen.

[0084] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0085] In one embodiment, R_1 is –H, $-CF_3$ or (C_1-C_6)-alkyl; R_4 and R_5 are each –H, halogen, $-OR_{25}$, or $-CF_3$; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each -H, halogen, -alkyl, $-OR_{25}$, $-CF_3$, or $-NO_2$; and R_{16} is –H or $-CH_3$.

[0086] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

[0087] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN; and any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$.

[0088] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN; and any three of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$.

[0089] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$.

[0090] In one embodiment, any one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, $C_1-C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN; and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$.

[0091] In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

[0092] In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; and any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or -CN; wherein the any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} can be either on the same ring of the quinoline or on different rings.

[0093] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; and any one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or -CN. In one embodiment, R_5 is -OR_{25}; any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; and any one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or -CN.

[0094] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; and any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or -CN; wherein the any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} can be either on the same ring of the quinoline or on different rings.

[0095] In one embodiment, R_5 is -OR_{25}; R_9 is halogen; any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; and any two of R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -OR_{25}, halogen, or -CF_3; wherein the any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} can be either on the same ring of the quinoline or on different rings.

[0096] In one embodiment, R_1 is -H or (C_1-C_6)-alkyl; R_2, R_8, and R_9 are each -H or halogen; R_4 is -H, halogen, -OR_{25}, or -CF_3; R_5 is -H, halogen, or -OR_{25}; and R_3, R_6, R_7, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a and R_b are each hydrogen.

[0097] In one embodiment, R_1 is -H or –CH_3; R_2, R_8, and R_9 are each -H or F; R_4 is -H, F, -OCH_3, or -CF_3; R_5 is -H, F, or -OCH_3; and R_3, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a and R_b are each hydrogen.

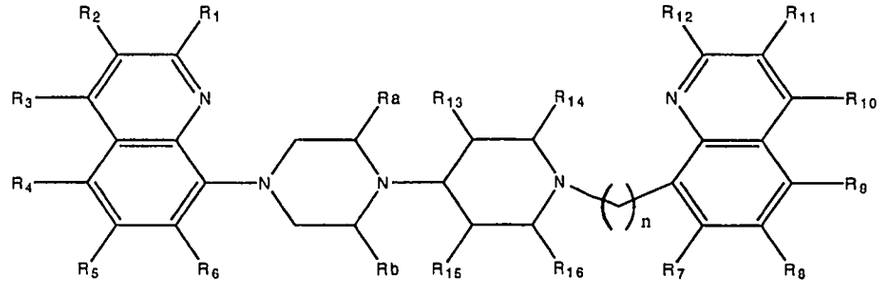
[0098] In one embodiment, R_{25} is (C_1-C_6)-haloalkyl.

[0099] In another embodiment, R_{25} is (C_1-C_6)-fluoroalkyl.

[0100] In one embodiment, R_{25} is (C_1-C_6)-alkyl. In one embodiment, R_{25} is –CH_3.

[0101] In one embodiment, the compounds of Formula (I) are antagonists of the 5-HT_{1A} receptor. In another embodiment, the compounds of Formula (I) are agonists of the 5-HT_{1A} receptor.

[0102] In another aspect, the invention provides compounds of the Formula (I'):



I'

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16}, are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$;

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl; and n is 0, 1, or 2.

[0103] In one embodiment, R_1 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$. In another embodiment, R_1 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen. In a further embodiment, R_1 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In yet another embodiment, R_1 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_1 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$ and R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0104] In one embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$. In another embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and one of R_{13},

R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen. In a further embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In yet another embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3 and R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0105] In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In another embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen. In a further embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In yet another embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3 and R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen. In a further embodiment, one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OR_{25}; R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0106] In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen; and n is 1. In one embodiment, R_5 is –H or -OR_{25}; R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen; and n is 1. In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen; and n is 2. In one embodiment, R_5 is –H or -OR_{25}; R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen; and n is 2.

[0107] In one embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In a further embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN;

one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN and one of R_4 or R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and all other R groups are each hydrogen. In one embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0108] In one embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In a further embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN and one of R_4 or R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and all other R groups are each hydrogen. In one embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0109] In one embodiment, R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl or halogen. In one embodiment, R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0110] In one embodiment, R_{10} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{10} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{10} is -H, -CH_3, -OCH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{10} is -H, (C_1-

C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{10} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0111] In one embodiment, R_{11} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{11} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{11} is -H, -CH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{11} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{11} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0112] In one embodiment, R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{12} is -H, -CH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0113] In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and R_9 is (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0114] In a further embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0115] In a further embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0116] In a further embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; three of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0117] In one embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and two of R_{10}, R_{11} and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN. In another embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H or $-OR_{25}$; R_9 is –H or halogen; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is -H, or $-OCH_3$; R_9 is –H or halogen; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; R_9 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; R_{10} and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; R_9 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; R_{10} and R_{11} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; R_9 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; R_{11} and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0118] In some embodiments, R_5 is –H or $-OR_{25}$; R_9 is –H or halogen; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H or $-OR_{25}$, R_9 is –H or halogen; R_{10} and R_{12} are each independently –H, halogen, or $-CF_3$; and each remaining R group is hydrogen.

[0119] In one embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN. In another embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In a further embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0120] In one embodiment, one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, or $-OR_{25}$.

[0121] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0122] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0123] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0124] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0125] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, and R_{12} are each hydrogen.

[0126] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, and R_{11} are each hydrogen.

[0127] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, and R_{11} are each hydrogen.

[0128] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9 and R_{11} are each hydrogen.

[0129] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, and R_{12} are each hydrogen.

[0130] In another embodiment, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0131] In one embodiment, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0132] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0133] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0134] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0135] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

[0136] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN; and any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$.

[0137] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN; and any three of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$.

[0138] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$.

[0139] In one embodiment, any one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN; and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$.

[0140] In one embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

[0141] In one embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN; wherein the any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} can be either on the same ring of the quinoline or on different rings.

[0142] In one embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

[0143] In one embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN; wherein the any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} can be either on the same ring of the quinoline or on different rings.

[0144] In one embodiment, R_1 is -H or $(C_1$-$C_6)$-alkyl; R_2, R_8, and R_9 are each -H or halogen; R_4 is -H, halogen, $-OR_{25}$, or $-CF_3$; R_5 is -H, halogen, or $-OR_{25}$; and R_3, R_6, R_7, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a and R_b are each hydrogen.

[0145] In one embodiment, R_1 is -H or $-CH_3$; R_2, R_8, and R_9 are each -H or F; R_4 is -H, F, $-OCH_3$, or $-CF_3$; R_5 is -H, F, $-OCH_3$; and R_3, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a and R_b are each hydrogen.

[0146] In one embodiment, R_1 is –H, $-CF_3$ or $(C_1$-$C_6)$-alkyl; R_4 and R_5 are each –H, halogen, $-OR_{25}$, or $-CF_3$; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each -H, halogen, -alkyl, $-OR_{25}$, $-CF_3$, or $-NO_2$; R_{16} is –H or $-CH_3$.

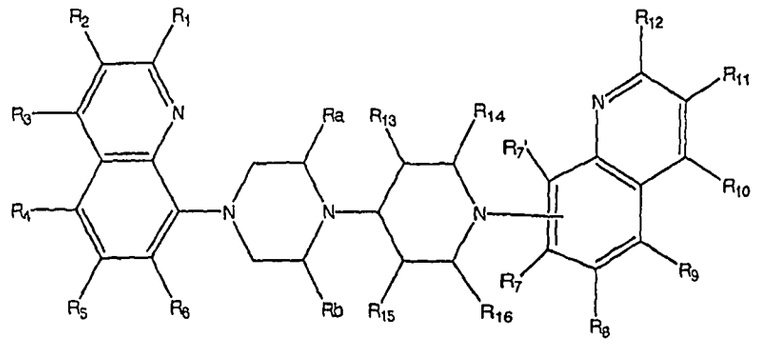
[0147] In one embodiment, R_{25} is $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl.

[0148] In another embodiment, R_{25} is $(C_1$-$C_6)$-fluoroalkyl.

[0149] In one embodiment, R_{25} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl. In one embodiment, R_{25} is $-CH_3$.

[0150] In one embodiment, the compounds of Formula (I) are antagonists of the 5-HT_{1A} receptor. In another embodiment, the compounds of Formula (I) are agonists of the 5-HT_{1A} receptor.

[0151] In another aspect, the invention provides compounds of the Formula (I"):



I"

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16}, are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$ except for the R groups through which the piperidine is connected;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl; and

where the piperidine group can be attached to the non-hetero atom containing ring of the quinoline through positions R_7, $R_{7'}$, R_8, or R_9.

[0152] In one embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$. In another embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen. In a further embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen or $-CF_3$; the piperidine is connected through one of R_7, $R_{7'}$, R_8, or R_9; and the remainder of the R groups of the quinoline attached to the piperidine are each hydrogen. In yet another embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen; the piperidine is connected through $R_{7'}$; and each remaining R group is hydrogen. In yet another embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen; the piperidine is connected through R_7; and each remaining R group is hydrogen. In yet another embodiment, R_4 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14},

R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; the piperidine is connected through R_8; and each remaining R group is hydrogen. In yet another embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; the piperidine is connected through R_9; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, the piperidine is connected through $R_{7'}$, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, the piperidine is connected through R_7, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, the piperidine is connected through R_8, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, the piperidine is connected through R_9, and each remaining R group is hydrogen.

[0153] In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In another embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen. In a further embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; the piperidine is connected through one of R_7, $R_{7'}$, R_8, or R_9; and the remainder of the R groups of the quinoline attached to the piperidine are each hydrogen. In yet another embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; the piperidine is connected through $R_{7'}$; and each remaining R group is hydrogen. In yet another embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; the piperidine is connected through R_7; and each remaining R group is hydrogen. In yet another embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; the piperidine is connected through R_8; and each remaining R group is hydrogen. In yet another embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; the piperidine is connected through R_9; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, the piperidine is connected through $R_{7'}$, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, the piperidine is connected through R_7, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment,

R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, the piperidine is connected through R_8, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, the piperidine is connected through R_9, and each remaining R group is hydrogen. In a further embodiment, one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OR_{25}; R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0154] In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN except for the R group through which the piperidine is connected. In another embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, or R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN except for the R group through which the piperidine is connected; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In some embodiments, R_5 is –H or -OR_{25} and R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In some embodiments, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, R_9 is –H or halogen and each remaining R group is –H or hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0155] In a further embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN except for the R group through which the piperidine is connected; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0156] In a further embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and $R_{7'}$ is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN, and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In one embodiment, the piperidine is connected through R_7; R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and $R_{7'}$ is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, the piperidine is connected through R_7; R_5 is –H or -OR_{25}; and $R_{7'}$ is –H or halogen.

[0157] In one embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; two of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN except for the R group through which the piperidine is connected; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0158] In one embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; two of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN except for the R group through which the piperidine is connected; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0159] In one embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; three of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN except for the R group through which the piperidine is connected; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0160] In one embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; R_9 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and two of R_{10}, R_{11} and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN. In another embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; R_9 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In some embodiments, R_5 is –H or $-OR_{25}$; R_9 is –H or halogen; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In some embodiments, R_5 is –H or $-OCH_3$; R_9 is –H or halogen; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0161] In some embodiments, R_5 is -H, -(C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; $R_{7'}$, R_{10} and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In some embodiments, R_5 is -H, -(C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; R_{10} and R_{11} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In some embodiments, In some embodiments, R_5 is -H, -(C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; R_{11} and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0162] In one embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In a further embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0163] In one embodiment, one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OR_{25}.

[0164] In one embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In a further embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, R_a and R_b are each independently

–H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In one embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN and one of R_4 or R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In one embodiment R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and all other R groups are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In one embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, R_a and R_b are each independently –H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0165] In one embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6, is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently –H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In a further embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; R_a and R_b are each independently –H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In one embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN and one of R_4 or R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In one embodiment R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and all other R groups are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In one embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0166] In one embodiment, R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl or halogen. In one embodiment, R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen, except for the R group through

which the piperidine is connected. In one embodiment, R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen, except for the R group through which the piperidine is connected.

[0167] In one embodiment, R_{10} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{10} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{10} is -H, CH_3, -OCH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{10} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen, except for the R group through which the piperidine is connected. In one embodiment, R_{10} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen, except for the R group through which the piperidine is connected.

[0168] In one embodiment, R_{11} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{11} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{11} is -H, -CH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{11} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen, except for the R group through which the piperidine is connected. In one embodiment, R_{11} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen, except for the R group through which the piperidine is connected.

[0169] In one embodiment, R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{12} is –H, -CH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen, except for the R group through which the piperidine is connected. In one embodiment, R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl,

$-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and each remaining R group is hydrogen, except for the R group through which the piperidine is connected.

[0170] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, $R_{7'}$, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12}, are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0171] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_{10}, R_{11}, and R_{12}, are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0172] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{11}, and R_{12}, are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0173] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, and R_{11}, are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0174] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, $R_{7'}$, R_8, and R_{11}, are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0175] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, and R_{11}, are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0176] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12}, are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0177] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0178] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0179] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0180] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0181] In another embodiment, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0182] In one embodiment, R_3, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0183] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0184] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0185] In one embodiment, R_1 is -H or $(C_1$-$C_6)$-alkyl; R_4 and R_5 are each independently -H, halogen, $-OR_{25}$, or $-CF_3$; R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, $-CF_3$, NO_2 or CN except for the R group through which the piperidine is connected.

[0186] In one embodiment, R_5 is -H, halogen, or $-OR_{25}$; and R_3, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0187] In one embodiment, R_1 is -H or $(C_1$-$C_6)$-alkyl; R_2, R_8, and R_9 are each -H or halogen; R_4 is -H, halogen, $-OR_{25}$, or $-CF_3$; R_5 is -H, halogen, or $-OR_{25}$; and R_3, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected. In one embodiment, R_1 is -H or $(C_1$-$C_6)$-alkyl; R_2, R_8, and R_9 are each -H or F; R_4 is H, F, $-OR_{25}$, or $-CF_3$; R_5 is -H, F, or $-OR_{25}$; and R_3, R_6, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

[0188] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen; and any one of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN except for the R group through which the piperidine is connected.

[0189] In one embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or –CN, except for the R group through which the piperidine is connected.

[0190] In one embodiment, R_5 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any two of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl,

-OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or –CN, except for the R group through which the piperidine is connected.

[0191] In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; and any three of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or –CN, except for the R group through which the piperidine is connected.

[0192] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen; and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen.

[0193] In one embodiment, any one of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or -CN except for the R group through which the piperidine is connected; and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3.

[0194] In one embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and any one of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or -CN except for the R group through which the piperidine is connected.

[0195] In one embodiment, R_4 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and any two of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or -CN except for the R group through which the piperidine is connected; wherein the any two of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} can be either on the same ring of the quinoline or on different rings.

[0196] In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and any one of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or -CN except for the R group through which the piperidine is connected.

[0197] In one embodiment, R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and any two of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or -CN except for the R group through which the piperidine is

connected; wherein the any two of $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} can be either on the same ring of the quinoline or on different rings.

[0198] In one embodiment, the piperidine N is connected through the R_7 of the quinoline. In another embodiment, the piperidine N is connected through the $R_{7'}$ of the quinoline. In yet another embodiment, the piperidine N is connected through the R_8 of the quinoline. In still another embodiment, the piperidine N is connected through the R_9 of the quinoline.

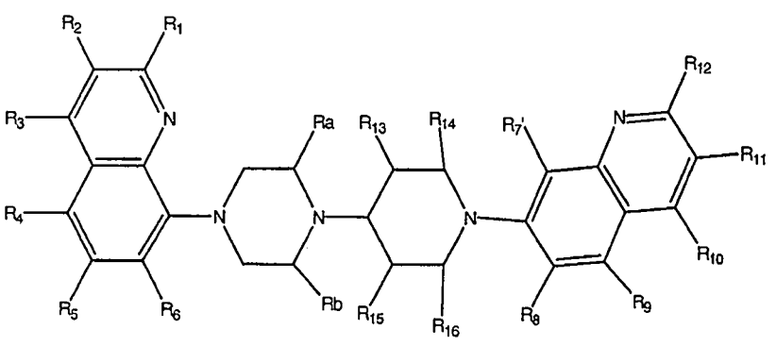
[0199] In one embodiment, R_{25} is $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl.

[0200] In another embodiment, R_{25} is $(C_1\text{-}C_6)$-fluoroalkyl.

[0201] In one embodiment, R_{25} is $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl. In one embodiment, R_{25} is $-CH_3$.

[0202] In one embodiment, the compounds of Formula (I") are antagonists of the 5-HT_{1A} receptor. In another embodiment, the compounds of Formula (I") are agonists of the 5-HT_{1A} receptor.

[0203] In another embodiment, the compounds of Formula (I") have the Formula (I"a):



I"a

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_a, R_b, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, and R_{25} are defined as above for Formula (I")

[0204] In one embodiment, R_1 is –H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$. In another embodiment, R_1 is –H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen. In a further embodiment, R_1 is –H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1\text{-}$

C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In yet another embodiment, R_1 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and R_2, R_3, R_4 R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_1 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3 and R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0205] In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In another embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen. In a further embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In yet another embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3 and R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0206] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen. In a further embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In yet another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3 and R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen. In a further embodiment, one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OR_{25}; R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0207] In one embodiment, $R_{7'}$ is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, $R_{7'}$ is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, $R_{7'}$ is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or

–CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, $R_{7'}$ is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0208] In one embodiment, R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In a further embodiment, R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, R_a and R_b are each independently –H or –CH_3, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_4 or R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, R_a and R_b are each independently -H or –CH_3, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and all other R groups are each hydrogen. In one embodiment, R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, R_a and R_b are each independently –H or –CH_3, and each remaining R group is hydrogen.

[0209] In one embodiment, R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In a further embodiment, R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_4 or R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and all other R groups are each hydrogen. In one embodiment, R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and each remaining R group is hydrogen.

[0210] In one embodiment, R_{10} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{10} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{10} is -H, -CH_3, -OCH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{10} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{10} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0211] In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{11} is –H, -CH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, or -NO_2. In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3 -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0212] In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{12} is –H, -CH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, or -NO_2. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0213] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –

H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and $R_{7'}$ is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H or -OR_{25} and $R_{7'}$ is –H or halogen; and each remaining R group is hydrogen.

[0214] In a further embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0215] In a further embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; two of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0216] In a further embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; three of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0217] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and two of R_{10}, R_{11} and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H or -OR_{25}; R_9 is –H or halogen; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H or -OCH_3; R_9 is –H or halogen; two of R_{10}, R_{11}, R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; R_{10} and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; R_{10} and R_{11} are each

independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In some embodiments, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; R_{11} and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0218] In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In another embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In a further embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and each remaining R group is hydrogen.

[0219] In one embodiment, one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OR_{25}.

[0220] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0221] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0222] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0223] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0224] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, and R_{12} are each hydrogen.

[0225] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, and R_{11} are each hydrogen.

[0226] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, and R_{11} are each hydrogen.

[0227] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, R_9 and R_{11} are each hydrogen.

[0228] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, and R_{12} are each hydrogen.

[0229] In another embodiment, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0230] In one embodiment, R_3, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0231] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0232] In one embodiment, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0233] In one embodiment, any one of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN; and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$.

[0234] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

[0235] In one embodiment, any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$.

[0236] In one embodiment, R_4 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

[0237] In one embodiment, R_4 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any two of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN; wherein the any two of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} can be either on the same ring of the quinoline or on different rings.

[0238] In one embodiment, R_5 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

[0239] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; and any two of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or -CN; wherein the any two of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} can be either on the same ring of the quinoline or on different rings.

[0240] In one embodiment, R_1 is -H or (C_1-C_6)-alkyl; R_2, R_8, and R_9 are each independently -H or halogen; R_4 is -H, halogen, -OR_{25}, or -CF_3; R_5 is -H, halogen, or -OR_{25}; and R_3, R_6, $R_{7'}$, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a and R_b are each hydrogen.

[0241] In one embodiment, R_1 is -H or –CH_3; R_2, R_8, and R_9 are each independently -H or F; R_4 is -H, F, -OCH_3, or -CF_3; R_5 is -H, F, -OCH_3; and R_3, R_6, $R_{7'}$, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a and R_b are each hydrogen.

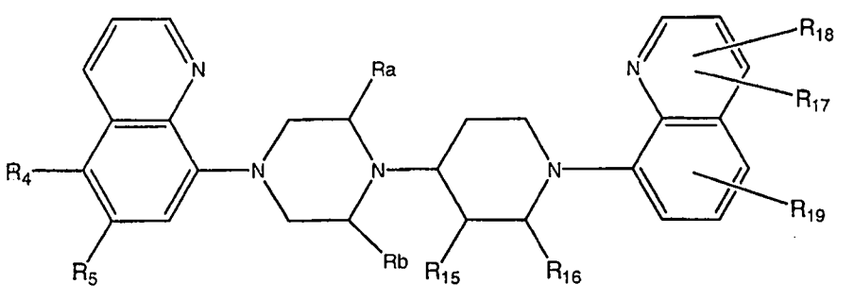
[0242] In one embodiment, R_1 is –H, -CF_3 or (C_1-C_6)-alkyl; R_4 and R_5 are each independently –H, halogen, -OR_{25}, or -CF_3; $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, -CF_3, or -NO_2; R_{16} is –H or -CH_3.

[0243] In one embodiment, R_{25} is (C_1-C_6)-haloalkyl.

[0244] In another embodiment, R_{25} is (C_1-C_6)-fluoroalkyl.

[0245] In one embodiment, R_{25} is (C_1-C_6)-alkyl. In one embodiment, R_{25} is –CH_3.

[0246] In another aspect, the invention provides compounds of the Formula (II):



(II)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_a, R_b, R_4, R_5, R_{15}, R_{16}, and R_{25} are defined as above for Formula (I);

R_{17}, R_{19}, and R_{19} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -OSO_2R_{25}, -

SR_{25}, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$; and

R_4 and R_5 cannot both be hydrogen.

[0247] In one embodiment, R_4 and R_5 are each independently -H, $-OR_{25}$, halogen, or (C_1-C_6)-alkyl; R_{15} and R_{16} are each independently -H or $-CH_3$; and R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently -H, $-OR_{25}$, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN. In one embodiment, R_4 and R_5 are each independently -H, $-OCH_3$, F, or $-CH_3$; R_{15} and R_{16} are each independently -H or $-CH_3$; and R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently -H, $-OCH_3$, -F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, or -Br.

[0248] In one embodiment, R_4 and R_5 are each independently -H, or $-OR_{25}$; R_{15} and R_{16} are each independently -H or $-CH_3$; and R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently -H, $-OR_{25}$, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, or $-CF_3$. In one embodiment, R_4 and R_5 are each independently -H, or $-OR_{25}$; R_a, R_b, R_{15} and R_{16} are hydrogen; and R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently -H, $-OR_{25}$, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, or $-CF_3$.

[0249] In another embodiment, R_{19} is in the *para* position relative to the nitrogen of the piperidine.

[0250] In one embodiment, R_{17} and R_{18} are located at positions 2 and 4 of the quinoline ring (*i.e.*, at the *ortho* and *para* positions relative to the nitrogen of the quinoline ring).

[0251] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$.

[0252] In another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and one of R_{15} and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen.

[0253] In yet another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; R_{15} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and R_4 and R_{16} are each hydrogen.

[0254] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen, and R_4 and R_{15} are each hydrogen.

[0255] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$ and R_4, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} and R_{19} are each hydrogen.

[0256] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and one of R_{17}, R_{18} and R_{19} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$. In another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{17}, R_{18} and R_{19}

is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0257] In one embodiment, R_5, R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3 and R_4, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen. In one embodiment, R_5 is –H, -OR_{25} or halogen; R_{17} and R_{18} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; R_{19} is -H or halogen; and R_a, R_b, R_4, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0258] In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

[0259] In another embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen.

[0260] In a further embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{15} and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and R_{17}, R_{18} and R_{19} are each hydrogen.

[0261] In yet another embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_{15} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and R_5 and R_{16} are each hydrogen.

[0262] In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen, and R_5 and R_{15} are each hydrogen.

[0263] In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3 and R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} and R_{19} are each hydrogen.

[0264] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{17}, R_{18} and R_{19} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

[0265] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and two of R_{17}, R_{18} and R_{19} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

[0266] In one embodiment, R_5, R_{17}, R_{18} and R_{19} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

[0267] In another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{17}, R_{18} and R_{19} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0268] In another embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and two of R_{17}, R_{18} and R_{19} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0269] In one embodiment, R_5, R_{17}, R_{18} and R_{19} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and each remaining R group is hydrogen.

[0270] In a further embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{17}, R_{18} and R_{19} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{15} and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and each remaining R group is hydrogen.

[0271] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and any two of R_{17}, R_{18} and R_{19} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and one of R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

[0272] In one embodiment, R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_{17}, R_{18} and R_{19} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and one of R_{15}, and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

[0273] In one embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{17}, R_{18} and R_{19} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

[0274] In another embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{17}, R_{18} and R_{19} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0275] In a further embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{17}, R_{18} and R_{19} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; one of R_{15} and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, or halogen; and each remaining R group is hydrogen.

[0276] In a further embodiment, R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and any two of R_{17}, R_{18} and R_{19} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_4, R_{17}, R_{18} and R_{19} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and each remaining R group is hydrogen.

[0277] In one embodiment, one of R_{15} and R_{16} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OR_{25}. In a further embodiment, one of R_{15} and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OR_{25}; R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0278] In a further embodiment, one of R_{15} and R_{16} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, or $-OR_{25}$; R_4 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and each remaining R group is hydrogen.

[0279] In one embodiment, R_4, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} and R_{19} are each hydrogen.

[0280] In one embodiment, R_4, R_{15}, R_{16}, R_{17}, and R_{18} are each hydrogen.

[0281] In one embodiment, R_4, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0282] In one embodiment, R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} and R_{19} are each hydrogen.

[0283] In one embodiment, R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17}, and R_{18} are each hydrogen.

[0284] In one embodiment, R_4, R_{15}, R_{16}, and R_{19} are each hydrogen.

[0285] In one embodiment, R_5, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0286] In one embodiment, R_5 is –H, $-OR_{25}$ or halogen; R_4, R_{15}, R_{16}, R_{17}, and R_{18} are each hydrogen; and R_{19} is -H or halogen.

[0287] In one embodiment, R_5 is –H, $-OCH_3$ or F; R_4, R_{15}, R_{16}, R_{17}, and R_{18} are each hydrogen; and R_{19} is -H or F.

[0288] In one embodiment, R_5 is –H, $-OCH_3$ or F; R_4, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen; and one of R_{18} or R_{19} is -H or F. In one embodiment, R_5 is –H, $-OCH_3$ or F; R_4, R_{15}, R_{16} and R_{17} are each hydrogen; and R_{18} and R_{19} are each independently –H, $-CH_3$ or halogen.

[0289] In one embodiment, R_4 is hydrogen, R_5 is –H, $-OR_{25}$; and R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently –H, $-OR_{25}$, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, or $-CF_3$. In one embodiment, R_4 is hydrogen, R_5 is $-OR_{25}$; R_{17}, and R_{18} are each independently –H, $-OR_{25}$, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, or $-CF_3$; and R_{19} is –H or halogen.

[0290] In one embodiment, R_5 is –H, $-OR_{25}$ or halogen; R_{17} and R_{18} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; R_{19} is H or halogen; and R_a, R_b, R_4, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0291] In one embodiment, R_5 is –H, $-OCH_3$ or F; R_{17} is –H, $-OCH_3$; R_{18} is –H, $-CF_3$; R_{19} is –H, F; and R_a, R_b, R_4, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0292] In one embodiment, R_4 is –H, $-OR_{25}$ or halogen; R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17} and R_{18} are each hydrogen; and R_{19} is -H or halogen. In one embodiment, R_5 is –H, $-OCH_3$ or

F; R_4, R_{15}, R_{16} and R_{19} are each hydrogen; and R_{17} and R_{18} are each –H, $-CH_3$ or halogen.

[0293] In one embodiment, R_4 is –H, $-OCH_3$ or F; R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17} and R_{18} are each hydrogen; and R_{19} is -H or F.

[0294] In one embodiment, R_4 is –H, $-OCH_3$ or F; R_5, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen; and one of R_{18} or R_{19} is -H or F. In one embodiment. R_4 is –H, $-OCH_3$ or F; R_5, R_{15}, R_{16} and R_{17} are each hydrogen; and R_{18} and R_{19} are each –H, $-CH_3$ or halogen. In one embodiment, R_4 is –H, $-OCH_3$ or F; R_4, R_{15}, R_{16} and R_{19} are each hydrogen; and R_{17} and R_{18} are each –H, $-CH_3$ or halogen.

[0295] In one embodiment, the compounds of Formula (II) are antagonists of the 5-HT_{1A} receptor.

[0296] In another embodiment, the compounds of Formula (II) are agonists of the 5-HT_{1A} receptor.

[0297] Illustrative examples of compounds of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), or Formula (1"a) and Formula (II) are set forth below and include, without limitation:

6-methoxy-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-fluoro-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

5-fluoro-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

7-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

6-fluoro-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-yl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}quinoline;

3-trifluoromethyl-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(quinolin-8-ylmethyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

5-fluoro-4-methoxy-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)quinoline;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-chloro-8-[4-(4-(6-chloro)-quinolin-8-yl-piperidin-1-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-fluoro-8-[4-(4-(5-chloro)-quinolin-8-yl-piperidin-1-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

5-chloro-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

2-methyl-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-chloro-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethyl-quinoline;

5-methoxy-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

5-fluoro-8-[4-(4-quinolin-8-yl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-quinoline;

6-methoxy-8-[4-(2-methylquinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-fluoro-8-(4-(1-(2-methylquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-[4-(3-methylquinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(4-methylquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(2,4-dimethylquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(2,4-dimethyl-5-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(2-(trifluoromethyl)quinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-fluoro-8-(4-(1-(5-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(6-bromoquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(6-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-fluoro-8-(4-(1-(7-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-yl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}quinoline;

6-methoxy-8-{4-[1-(2-trifluoromethyl-4-methoxyquinolin-7-yl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(2-trifluoromethyl-4-methoxyquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-trifluoromethylquinoline;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-trifluoromethylquinoline;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-trifluoromethylquinoline;

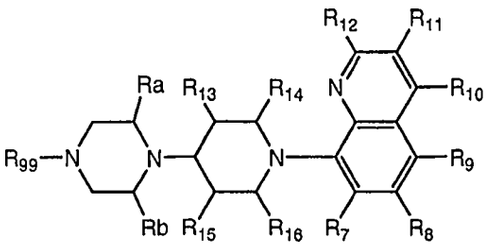
2,5-difluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

3,5-difluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

4,5-difluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

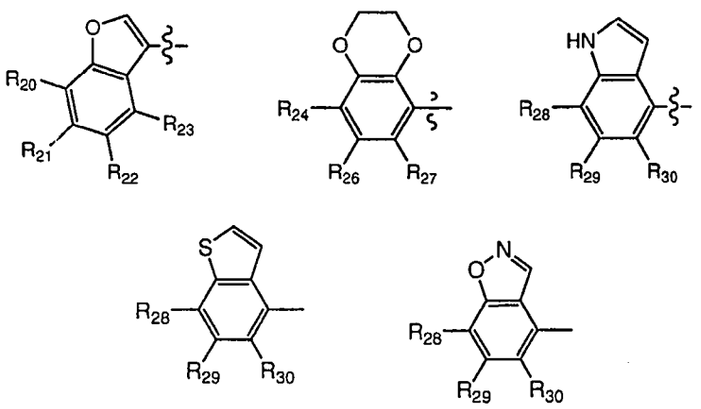
[0298] In a further aspect, the invention provides compounds of the Formula (III):



(III)

and pharmaceutically acceptable salts thereof

wherein R_{99} is selected from:



and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29} and R_{30} are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl.

[0299] In one embodiment, any of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ or -CN; and the remaining R_7-R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, any of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ or -CN; and the remaining R_7-R_{16} are each hydrogen.

[0300] In one embodiment, any of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, halogen, or $-CF_3$; and the remaining R_7-R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, any of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, halogen, or $-CF_3$; and the remaining R_7-R_{16} are each hydrogen.

[0301] In one embodiment, any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ or -CN; and the remaining R_7-R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ or -CN; and the remaining R_7-R_{16} are each hydrogen.

[0302] In one embodiment, any three of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, halogen, or $-CF_3$ and the remaining R_7-R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, any three of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, halogen, or $-CF_3$ and the remaining R_7-R_{16} are each hydrogen.

[0303] In one embodiment, R_7 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN. In one embodiment, R_7 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_7 is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and each remaining R group is hydrogen.

[0304] In one embodiment, R_{10} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN. In one embodiment, R_{10} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$. In one embodiment, R_{10} is -H, $-CH_3$, $-OCH_3$, -F or $-CF_3$. In one embodiment, R_{10} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{10} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and each remaining R group is hydrogen.

[0305] In one embodiment, R_{11} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN. In one embodiment, R_{11} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, or $-CF_3$. In one embodiment, R_{11} is –H, $-CH_3$, -F or $-CF_3$. In one embodiment, R_{11} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$ or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H,

(C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{11} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0306] In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, or -CF_3. In one embodiment, R_{12} is –H, -CH_3, -F or -CF_3. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0307] In one embodiment, R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN and R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or –CN; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen.

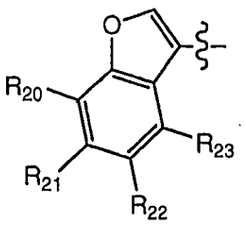
[0308] In one embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN and R_7, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or –CN; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0309] In one embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN and R_7, R_8, R_{10}, R_{11} and R_{12} are each hydrogen. In one embodiment, R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or –CN; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0310] In one embodiment, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29} and R_{30} are each hydrogen.

[0311] In one embodiment, R_{25} is (C_1-C_6)-alkyl.

[0312] In one embodiment, R_{99} is



and R_{20}, R_{21}, R_{22}, and R_{23} are each independently -H, -OR_{25}, -CH_3, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN.

[0313] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above and R_{20}, R_{21}, R_{22}, and R_{23} are each -H.

[0314] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

[0315] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12}, are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{15} are each hydrogen.

[0316] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OCH_3.

[0317] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; R_{15} and R_{16} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OR_{25}; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} and R_{14} are each hydrogen.

[0318] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0319] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} are each hydrogen.

[0320] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_8 is –H or halogen and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} are each hydrogen. In one embodiment, R_{99}

is the benzofuran above; R_8 is –H or halogen and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} are each hydrogen.

[0321] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; and R_8 and R_{22} are each –H or halogen. In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_8 and R_{22} are each –H or halogen; and each remaining R group is hydrogen.

[0322] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; and R_8 and R_{22} are each independently –H, -Cl or -F.

[0323] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_8 and R_{22} are each independently -H, -Cl or -F; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, and R_{23} are each hydrogen.

[0324] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_8 and R_{22} are each independently -H, -Cl or -F; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, and R_{23} are each hydrogen.

[0325] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ or -CN; R_7, R_8, R_{10}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, or $-OCH_3$; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0326] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ or -CN; R_{15} and R_{16} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, or $-OR_{25}$; and R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} and R_{14} are each hydrogen.

[0327] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ or -CN; and R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0328] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ or -CN; and R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} are each hydrogen.

[0329] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ or -CN; and each remaining R group is H.

[0330] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; one of R_{20}, R_{21}, R_{22}, and R_{23} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is H.

[0331] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is H.

[0332] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and one of R_{20}, R_{21}, R_{22}, and R_{23} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

[0333] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{20}, R_{21}, R_{22}, and R_{23} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and the remaining R groups are hydrogen.

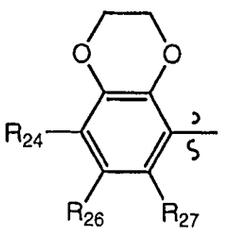
[0334] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0335] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{20}, R_{21}, R_{22}, and R_{23} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0336] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{20}, R_{21}, R_{22}, and R_{23} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0337] In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_9 and R_{22} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, R_{99} is the benzofuran above; R_9 and R_{22} are each independently -H or halogen; and each remaining R group is hydrogen.

[0338] In another embodiment, R_{99} is



and R_{24}, R_{26}, and R_{27} are each independently, -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN. In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above and R_{24}, R_{26}, and R_{27} are each hydrogen.

[0339] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

[0340] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{15} are each hydrogen.

[0341] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{24}, R_{26}, and R_{27} are each hydrogen. In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_a and R_b are each hydrogen.

[0342] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above and R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

[0343] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; R_{15} and R_{16} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0344] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0345] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

[0346] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; R_{15} and R_{16} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0347] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0348] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0349] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{24}, R_{26}, and R_{27} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

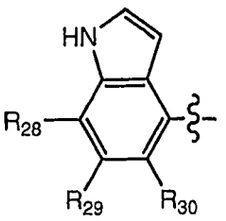
[0350] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{24}, R_{26}, and R_{27} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0351] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0352] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{24}, R_{26}, and R_{27} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0353] In one embodiment, R_{99} is the benzo[1,4]dioxane above; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{24}, R_{26}, R_{27} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0354] In a further embodiment, R_{99} is



and R_{28}, R_{29} and R_{30} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

[0355] In one embodiment, R_{99} is the indole above and R_{28}, R_{29}, and R_{30} are each hydrogen.

[0356] In one embodiment, R_{99} is the indole above and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

[0357] In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0358] In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

[0359] In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{28}, R_{29}, and R_{30} are each hydrogen. In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_8 is –H or halogen and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{28}, R_{29}, and R_{30} are each hydrogen. In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_8 is –H or halogen and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{28}, R_{29}, and R_{30} are each hydrogen. In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_8 is –H or halogen and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_a and R_b are each hydrogen.

[0360] In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0361] In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_8 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; R_{15} and R_{16} are each -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0362] In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

[0363] In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{28}, R_{29}, and R_{30} are each hydrogen.

[0364] In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0365] In one embodiment, R_{99} is the indole above; R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; R_{15} and R_{16} are each -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

[0366] In one embodiment, R_{99} is the indole above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is H. In one embodiment, R_{99} is the indole above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H or halogen and each remaining R group is H.

[0367] In one embodiment, R_{99} is the indole above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{28}, R_{29}, and R_{30} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is H.

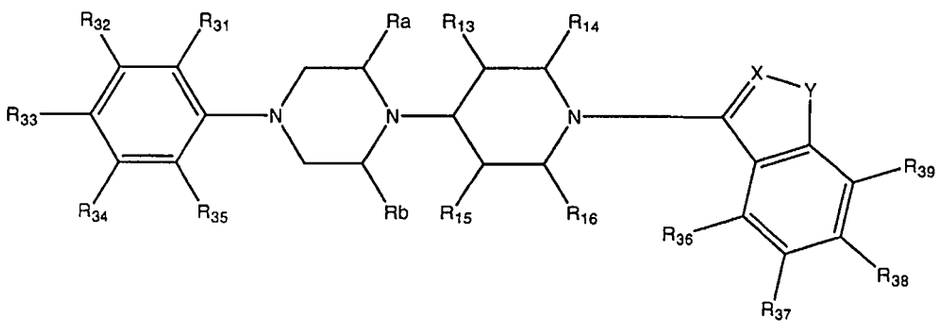
[0368] In one embodiment, R_{99} is the indole above; one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{28}, R_{29}, and R_{30} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0369] In one embodiment, R_{99} is the indole above; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0370] In one embodiment, R_{99} is the indole above; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{28}, R_{29}, and R_{30} is -H, -OR_{25}, -CH_3, halogen, -CF_3, -NO_2 or —CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0371] In one embodiment, R_{99} is the indole above; two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{28}, R_{29}, and R_{30} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and each remaining R group is hydrogen.

[0372] In yet another aspect, the invention provides compounds of the Formula (IV):



(IV)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein X is CR_{25}, N, O or S; Y is CR_{25}, NR_{25}, O or S; with the proviso that when X is CR_{25}, Y is not NR_{25}; R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -OSO_2R_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, or -$CON(R_{25})_2$; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6-alkynyl).

[0373] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; one of R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} and R_{35} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or –CF_3; and each remaining R group is hydrogen.

[0374] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; one of R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} and R_{35} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, $-CH_3$, halogen, or $-CF_3$; and each remaining R group is hydrogen.

[0375] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; one of R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} and R_{35} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, $-CH_3$, halogen, or $-CF_3$; and each remaining R group is hydrogen.

[0376] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; one of R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} and R_{35} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and each remaining R group is hydrogen.

[0377] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, and R_{39} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

[0378] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{15} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} are each hydrogen.

[0379] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{15} are each hydrogen.

[0380] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{31} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$. In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{31} is –H or $-OR_{25}$.

[0381] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{31} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and each remaining R group is hydrogen. In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{31} is –H or $-OR_{25}$ and each remaining R group is hydrogen.

[0382] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{31} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, and R_{39} are each hydrogen.

[0383] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{31} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, $-CH_3$, halogen, or $-CF_3$; R_{16} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, and R_{39} are each hydrogen.

[0384] In one embodiment, X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{31} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; R_{15} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and R_{13}, R_{14}, R_{16}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, and R_{39} are each hydrogen.

[0385] In one embodiment, R_{31} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, or $-OR_{25}$; R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} are each independently -H, $-CH_3$, halogen, $-CF_3$, or $-OR_{25}$; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

[0386] In one embodiment, R_{31} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, halogen, $-CF_3$, or $-OR_{25}$; R_{15} and R_{16} are each independently -H, $-CH_3$, halogen, $-CF_3$, or $-OR_{25}$; and R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} are each hydrogen.

[0387] Illustrative examples of compounds of Formula (III) and Formula (IV) are set forth below and include, without limitation:

6-chloro-8-{4-[4-(1*H*-indole-4-yl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-quinoline;

8-{4-[4-(1*H*-indole-4-yl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-quinoline;

8-{4-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-quinoline;

8-[4-(4-benzofuran-3yl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-6-chloro-quinoline;

5-fluoro-8-{4-[4-(5-fluoro-benzofuran-3-yl)-piperazin-1-yl]- piperidin-1-yl}-quinoline;

1-(1-benzo[*b*]thiophen-3-yl-piperidin-4-yl)-4-(2-methoxy-phenyl)-piperazine; or

3-{4-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-1-piperidinyl}-1,2-benzisoxazole;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0388] The compounds and pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention can contain an asymmetric carbon atom and some of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of the invention can contain one or more asymmetric centers, and can thus give rise to optical isomers and diastereomers. While depicted without respect to stereochemistry in the compounds and

pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention, the present invention includes such optical isomers and diastereomers, as well as racemic and resolved, enantiomerically pure R and S stereoisomers, and also other mixtures of the R and S stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof. Where a stereoisomer is preferred, it can in some embodiments be provided substantially free of its corresponding opposite enantiomer.

[0389] In addition, the compounds and pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention can exist as polymorphs. Such polymorphs can be transient or isolatable as a stable product.

[0390] Prodrugs of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds are also within the scope of the present invention.

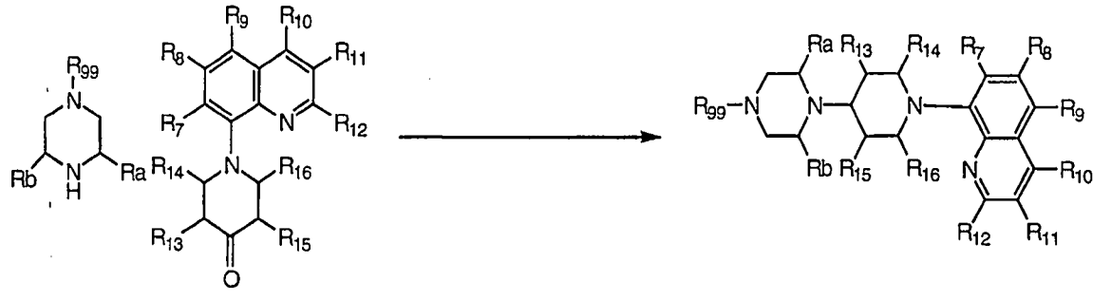
Methods for Making the Compounds of the Invention

[0391] The compounds and pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention can be prepared using a variety of methods starting from commercially available compounds, known compounds, or compounds prepared by known methods. General synthetic routes to many of the compounds of the invention are included in the following schemes. The methods for making some intermediates of the invention are described in WO2004/024731 and U.S. Patent No. 4,465,482, both of which are hereby incorporated by reference. It is understood by those skilled in the art that protection and deprotection steps not shown in the Schemes may be required for these syntheses, and that the order of steps may be changed to accommodate functionality in the target molecule.

[0392] Scheme 1 illustrates the coupling of piperazine-piperidine compounds of Formulas (I), (II), (III), and (IV) through reductive amination, wherein R_a, R_b, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, and R_{99} are as defined above, and R_{99} can also be a substituted or unsubstituted quinoline. A compound of Formula (X) is reacted with a compound of Formula (XIV) under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, thereby providing the piperazine-piperidine compound of Formulas (I), (II), (III), and (IV). Reagents that can effect this coupling include, but are not limited to, sodium cyanoborohydride and sodium triacetoxyborohydride. Suitable solvents for performing the reaction include, but are not limited to, dichloroethane and methanol and acids such as acetic acid and

hydrochloride may optionally be added to the reaction. Reaction temperatures can vary, depend on the nature of the reactants, but usually span the range from 0°C to the boiling point of the solvent.

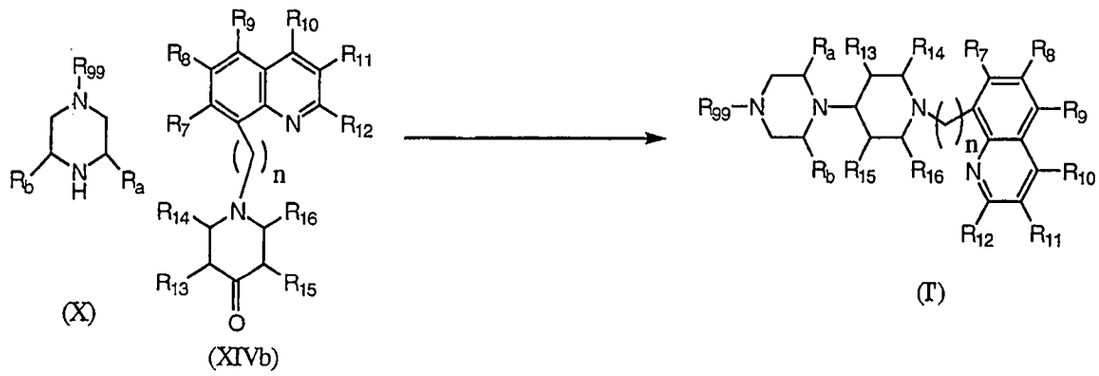
Scheme 1



(X) (XIV) (I), (II), (III) and (IV)

[0393] Scheme 1a illustrates the coupling of piperazine-piperidine compounds of Formula (I'), through reductive amination, wherein R_a, R_b, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, and R_{99} are as defined above, and R_{99} can also be a substituted or unsubstituted quinoline. A compound of Formula (X) is reacted with a compound of Formula (XIVb) under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, such as those described in Scheme 1, thereby providing the piperazine-piperidine compound of Formulas (I').

Scheme 1a

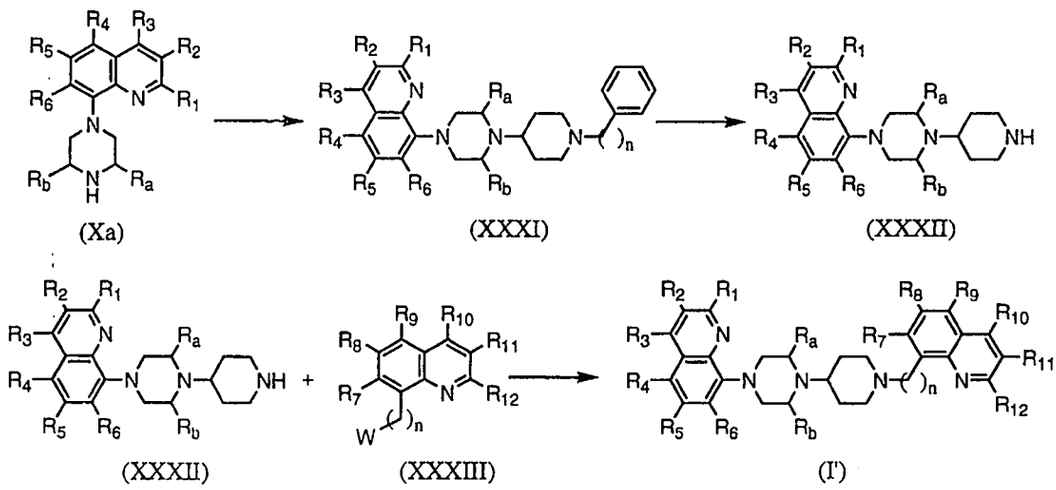


(X) (XIVb) (I')

[0394] Scheme 1a' illustrates another method for making compounds of Formula (I'), wherein R_a, R_b, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are as defined above, and R_{99} is an optionally substituted quinoline (n is also as defined above). A compound of Formula (Xa) is reacted under conditions effective to provide the compound of Formula (XXXI). The compound of Formula (XXXI) is

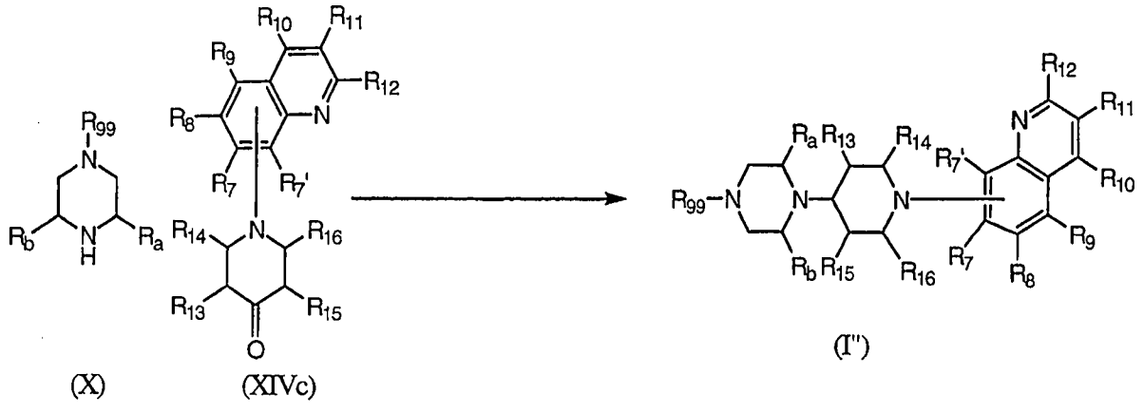
reacted under conditions effective to provide the removal of the phenyl-methyl group, thereby providing the compound of Formula (XXXII). The compound of Formula (XXXII) is reacted with an alkyl-substituted quinoline of Formula (XXXIII) having a good leaving group (W) under conditions effective to produce a compound of Formula (I'). Suitable leaving groups are known to those of skill in the art and include, without limitation, halogen, -OTs, -OMs or –OTr.

Scheme 1a'



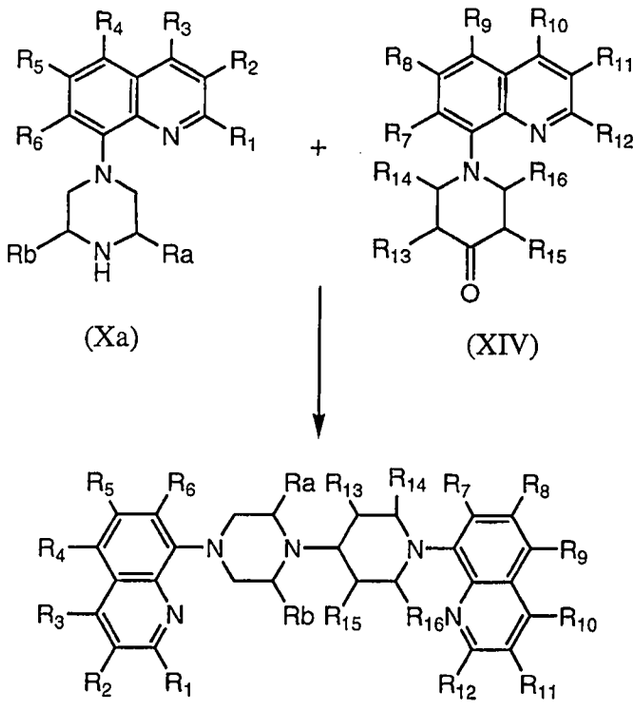
[0395] Scheme 1b illustrates the coupling of piperazine-piperidine compounds of Formula (I"), through reductive amination, wherein R_a, R_b, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{99} are as defined above except for the R group through which the piperidine is connected; and n is as defined above; and R_{99} can also be a substituted or unsubstituted quinoline. A compound of Formula (X) is reacted with a compound of Formula (XIVc) under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, such as those described in Scheme 1, thereby providing the piperazine-piperidine compound of Formula (I").

Scheme 1b



[0396] Scheme 2 illustrates the production of compounds of Formula (I). As shown in Scheme 2, a compound of Formula (Xa) and a compound of Formula (XIV) can be reacted under conditions effective to produce the di-quinoline substituted piperazine-piperidine compound of Formula (I), such as those described in Scheme 1.

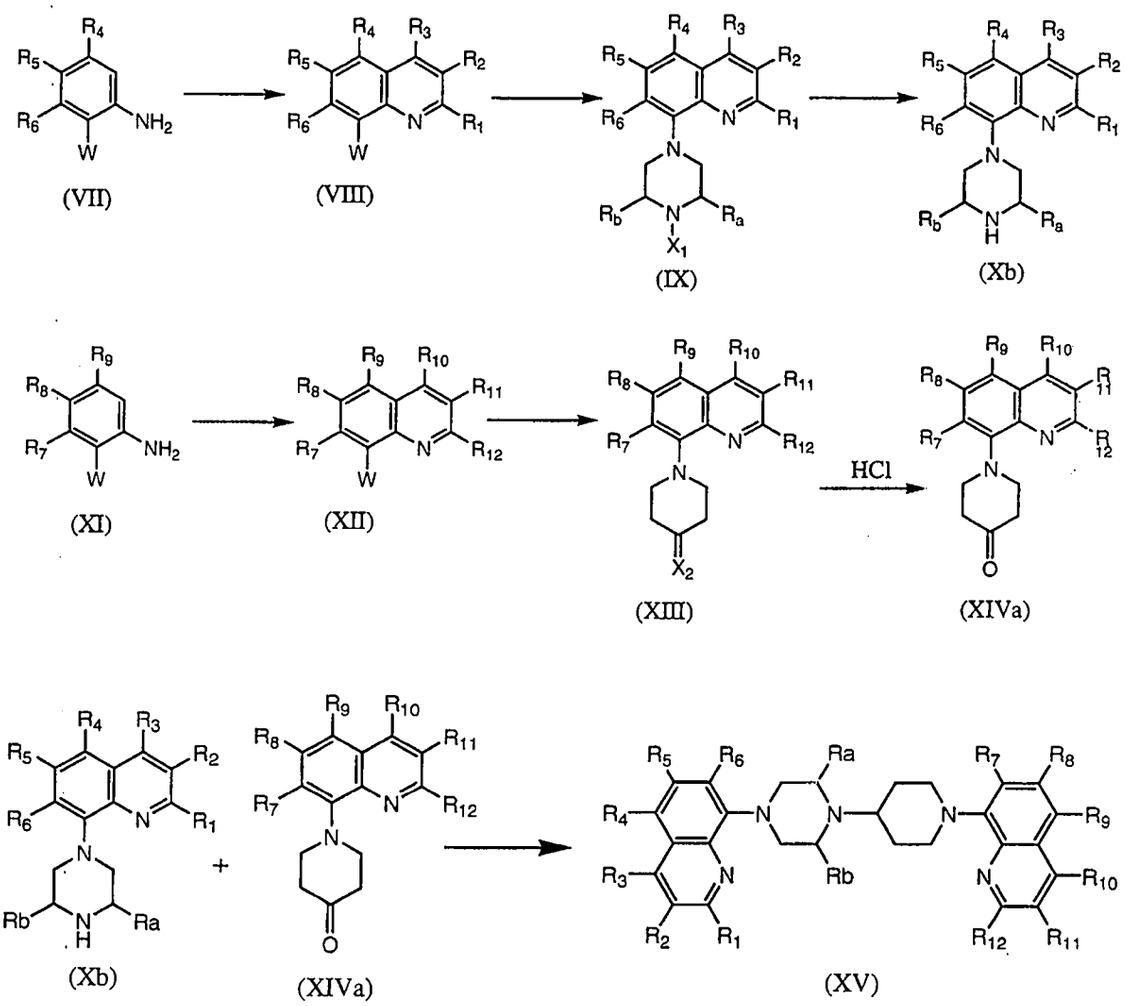
Scheme 2



[0397] Scheme 3 illustrates the production of compounds of Formula (Xb) and Formula (XV) in which R_1, R_2, R_3, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen and R_a, R_b, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 and R_9 are as defined above. An optionally substituted aniline compound of Formula (VII) is reacted with an appropriate reagent under conditions effective to produce the quinoline compound of Formula (VIII). Numerous reagents and conditions affect this transformation. Many of these can be found in a review by G. Jones (Synthesis of the Quinoline Ring System, in *Heterocyclic Compounds: Volume 32 (Quinolines)*, Interscience, New York, New York, 1977, pp. 93-318). One such reagent is glycerol, as originally described by Skraup (Monatsh. (1880), 1, 316). R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 of (VII) and (VIII) are as above for (I) and W is a good leaving group, for example halogen, p-toluenesulfonyl (-OTs), methanesulfonyl (-OMs) or trifluoromethanesulfonyl (-OTr). The compound of Formula (VIII) is then reacted with a protected piperazine derivative under conditions effective to provide a protected piperazino-quinoline of Formula (IX), where X_1 is a protecting group. Protecting groups are well known to those of skill in the art and include, without limitation, *tert*-butoxycarbonyl. Conditions that can effect this reaction include, but are not limited to, reacting the two components in the presence of a palladium complex such as those described by Buchwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **118**:7215 (1996) and Hartwig *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **118**:7217 (1996). The protected piperazino-quinoline of Formula (IX) is then reacted under conditions to promote the removal of the protecting group (e.g., aqueous acid or mixtures of a water miscible organic solvent and aqueous acid), providing the substituted piperazino-quinoline compound of Formula (Xb). Separately, compounds of Formula (XIV) are produced by beginning with an optionally substituted aniline compound of Formula (XI) and reacting it as described above with an appropriate reagent under conditions effective to produce the quinoline compound of Formula (XII). R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} of (XI) and (XII) are as above for Formula (I) and W is a suitable leaving group such as halogen, -OTs, -OMs or –OTr. The quinoline compound of Formula (XII) is then reacted with a piperidin-4-one derivative under conditions effective to provide the compound of Formula (XIII) (*e.g.*, a palladium-catalyzed coupling such as that described above). The carbonyl group of the piperidin-4-one derivative is protected with a protecting group (X_2). Suitable protecting groups are well known to those of skill in the art and include, without limitation, 1,4-dioxolane. The compound of Formula (XIII) is then reacted under conditions to promote the

removal of the protecting group (*e.g.*, aqueous acid or a mixture of a water miscible organic solvent and aqueous acid), providing the piperidin-4-one compound of Formula (XIVa). The piperidin-4-one compound of Formula (XIVa) is then reacted with the piperazino-quinoline compound of Formula (Xb) as described above in Schemes 1 and 2 to produce the di-quinoline piperazine-piperidine compound of Formula (XV).

Scheme 3



[0398] Alternative syntheses for the quinoline compounds of Formulae (VIII) and (XII) are provided in Scheme 3a. The aniline compounds of Formulae (VII) and (XI) are reacted with an appropriate reagent under conditions effective to product the quinoline compounds of Formulae (XXXIV) and (XXXV) where W is a leaving

group. Reagents and conditions suitable for affecting this transformation are known to those of skill in the art and include, for example, methods described in G. Jones, *supra*. One exemplary reagent is glycerol, as described above. The compounds of Formulae (XXXIV) and (XXXV) are then reacted with appropriate reagents to yield the desired intermediate compounds of Formulae (VIII) and (XI).

[0399] In some embodiments, compounds of Formula (I) and Formula (XV) are further reacted to form a salt of the compounds of Formula (I) and Formula (XV) through an acid addition process. In one nonlimiting example, one or more equivalents of an acid (*e.g.*, hydrochloride, succinic, or adipic acids) are reacted with the free base of a compound of Formula (I) and Formula (XV) to form an acid addition salt. Exemplary salts include, without limitation, mono-, di-, tri- and tetra-acid salts.

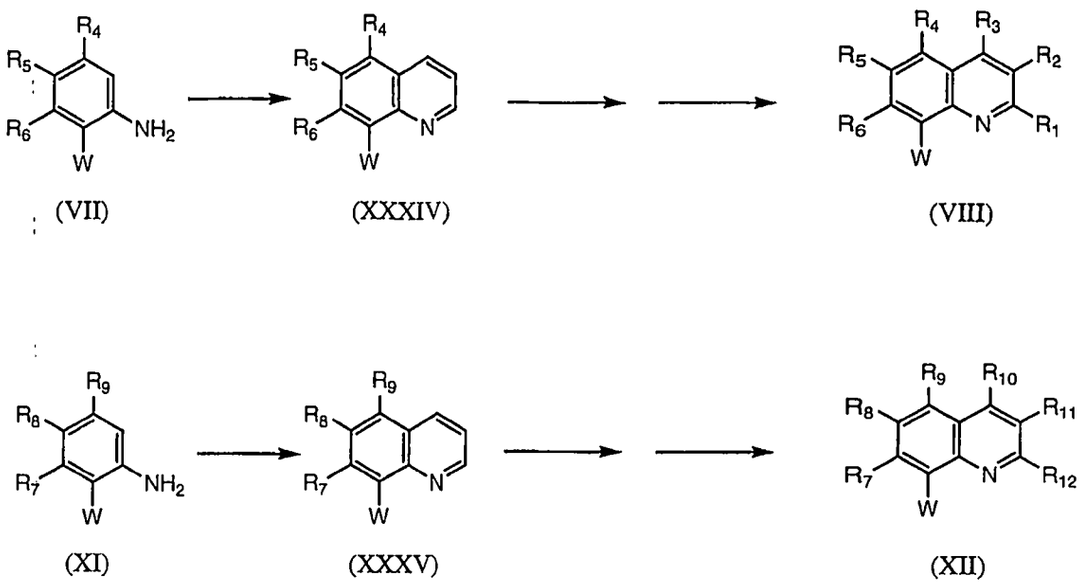
[0400] In some embodiments, the acid addition step is modified to allow for isolation of the salts of the compounds of Formula (I) and Formula (XV) without the use of potentially environmentally hazardous materials. In one embodiment, compounds of Formula (I) and Formula (XV) are reacted in the presence of non-chlorinated solvents. In one embodiment, the non-chlorinated solvent is toluene.

[0401] In some embodiments, the acid addition reaction is performed under conditions that result in relatively low amounts of residual solvent found in the final product. In some embodiments, the amount of each individual residual solvent is present in an amount that is less than about 0.25 w% of the resulting salt form of the compound of Formula (I) or Formula (XV). In one embodiment, the amount of each residual solvent is less than about 0.2 w% of the resulting salt form of the compound of Formula (I) or the compound of Formula (XV). In still other embodiments, the amount of each solvent is less than about 0.15 w% of the resulting salt form of the compound of Formula (I) or the compound of ormula (XV). In further embodiments, the amount of each solvent is less than about 0.1 w% of the resulting salt form of the compound of Formula (I) or the compound of Formula (XV). In yet more embodiments, the amount of each solvent is less than about 0.05 w% of the resulting salt form of the compound of Formula (I) or the compound of Formula (XV). In still more embodiments, the amount of each solvent is less than about 0.025 w% of the resulting salt form of the compound of Formula (I) or the compound of Formula (XV). In additional embodiments, the amount of each solvent is less than about 0.02 w% of

the resulting salt form of the compound of Formula (I) or the compound of Formula (XV). In another embodiment, the amount of each solvent is less than about 0.01 w% of the resulting salt form of the compound of Formula (I) or the compound of Formula (XV). In one embodiment, the presence of chlorinated solvents is decreased significantly from the final isolated salt form of the compound of Formula (I) or the compound of Formula (XV). In one embodiment, there are no detectable chlorinated solvents is the final isolated salt form of the compound of Formula (I) or the compound of Formula (XV). In one embodiment, the amount of chlorinated solvent present in the final isolated salt form of the compound of Formula (I) or the compound of Formula (XV) is less than about 0.1%. In one embodiment, the amount of chlorinated solvent present in the final isolated salt form of the compound of Formula (I) and the compound of Formula (XV) is less than about 0.05%. In one embodiment, the amount of chlorinated solvent present in the final isolated salt form of the compound of Formula (I) and the compound of Formula (XV) is less than about 0.01%. In one embodiment, the amount of chlorinated solvent present in the final isolated salt form of the compound of Formula (I) and the compound of Formula (XV) is less than about 0.001%.

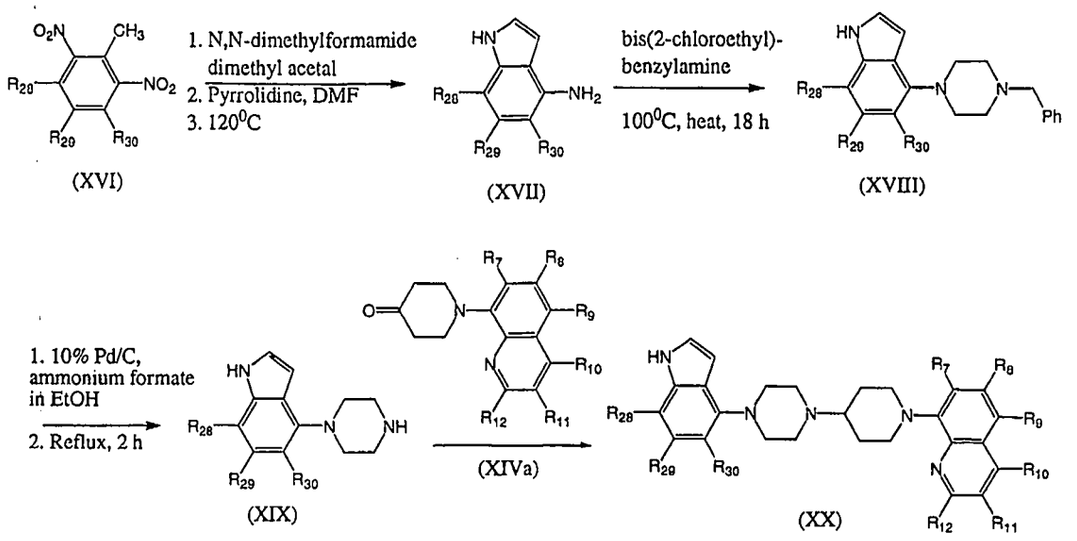
[0402] In some embodiments, the acid addition reaction occurs in the presence of organic solvents including, but not limited to, tetrahydrofuran (THF), acetone, dichloromethane, and dichloroethane. In one embodiment, the organic solvents are THF and acetone. In one embodiment, a compound of Formula (I) or a compound of Formula (XV) is mixed with a first organic solvent and then added to a solution that includes a second organic solvent and an acid. In one embodiment, the first organic solvent is THF or acetone. In one embodiment, the second organic solvent is THF or acetone. In one embodiment, the first organic solvent is THF and the second organic solvent is acetone. In one embodiment, a compound of Formula (I) or a compound of Formula (XV) is mixed with THF prior to addition to a solution of acetone and an acid. In one embodiment, the acid is an organic acid. In one embodiment, the acid is a dicarboxylic acid. In one embodiment, the organic acid is succinic acid.

Scheme 3a



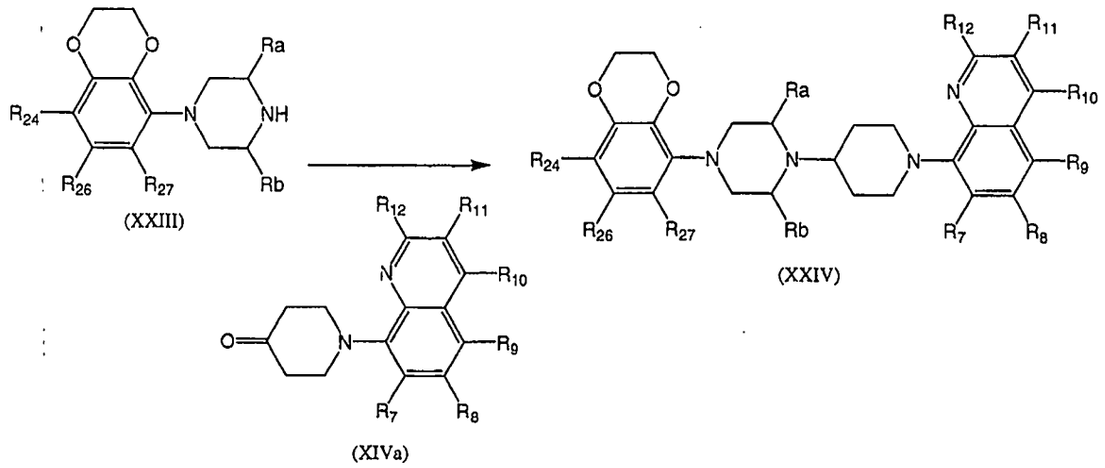
[0403] Scheme 4 illustrates the production of a compound of Formula (III) in which R_{99} is an indole compound and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{28}, R_{29} and R_{30} are defined as above for Formula (III). A piperidin-4-one compound of Formula (XIVa) is produced as described above in Scheme 3. A dinitro-toluene compound of Formula (XVI) is reacted with N,N-dimethylformamide dimethyl acetal and pyrrolidine under conditions effective to bring about cyclization, thereby providing an indol-4-ylamine compound of Formula (XVII). The compound of Formula (XVII) is then reacted with a bis(2-chloroethyl)-benzylamine under conditions effective to produce the compound of Formula (XVIII). The compound of Formula (XVIII) is then reacted under conditions effective to remove the benzyl protecting group to produce a 4-piperazin-1-yl-indole of Formula (XIX). The piperazin-1-yl-indole compound of Formula (XIX) is then reacted with the piperidin-4-one compound of Formula (XIVa) as described above in Scheme 1 to produce the piperazine-piperidine compound of Formula (XX), which is a compound of Formula (III).

Scheme 4



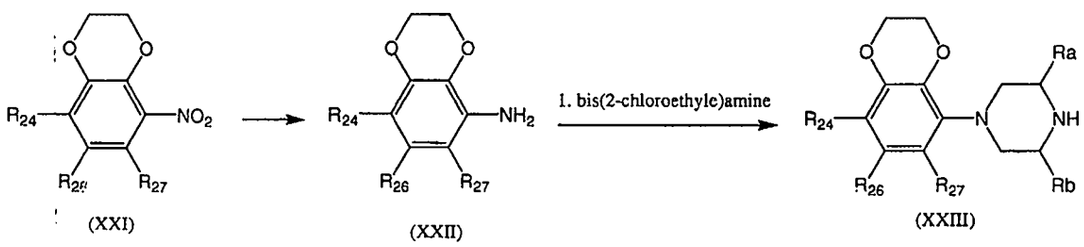
[0404] Scheme 5 illustrates the production of compounds of Formula (III) in which R_{99} is a benzo[1,4]dioxane compound and R_a, R_b, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{24}, R_{26} and R_{27} are defined as above for Formula (III). A piperidin-4-one compound of Formula (XIVa) is produced as described above in Scheme 3. A benzo[1,4]dioxane-piperazine compound having the Formula (XXIII) is produced by reacting a piperidine with a benzo[1,4]dioxane substituted with a good leaving group, for example a halogen -OTs, -OMs or –OTr, under conditions effective to produce a compound of Formula (XXIII). The compound of Formula (XXIII) is reacted with the piperidin-4-one compound of Formula (XIVa) as described above in Scheme 1 to produce the benzo[1,4]dioxane piperazine-piperidine quinoline compound of Formula (XXIV).

Scheme 5



[0405] Scheme 5a illustrates an alternative production of a benzo[1,4]dioxane-piperazine compound having the Formula (XXIII) in which R_a, R_b, R_{24}, R_{26}, and R_{27} are defined as above for Formula (III). A nitro-benzodioxane of Formula (XXI) is reacted under conditions effective to produce a compound of Formula (XXII). The compound of Formula (XXII) is reacted with a bis(2-chloroethyl)amine under conditions effective to produce a compound of Formula (XXIII).

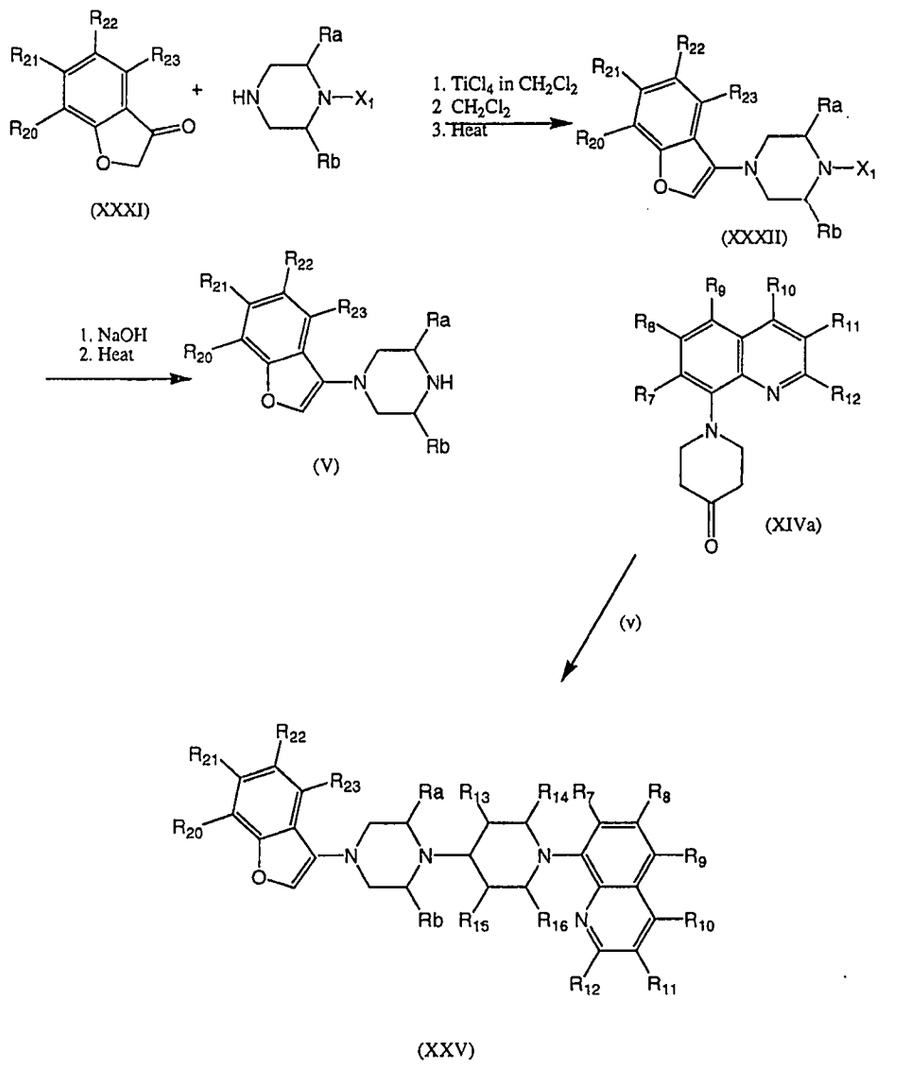
Scheme 5a



[0406] Scheme 6 illustrates the production of a compound or pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (III) in which R_{99} is a benzofuran compound and R_a, R_b, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} are defined as above for Formula (III). A piperidin-4-one compound of Formula (XIVa) is produced as described above in Scheme 3. The benzofuranone of Formula (XXXI) is reacted with a protected piperazine under conditions effective to produce benzofuran-N-protected piperazine compound of Formula (XXXII). Suitable protecting groups (X_1)

are well known to those of skill in the art and include, without limitation, ethoxycarbonyl. Deprotection of the N-protecting group (such as by hydrolysis) of the compound of Formula (XXXII) gives a compound of formula (V). The benzofuran-piperazine of Formula (V) is then reacted with the piperidin-4-one compound of Formula (XIV) as described above in Scheme 1 to produce the piperazine-piperidine compound of Formula (XXV).

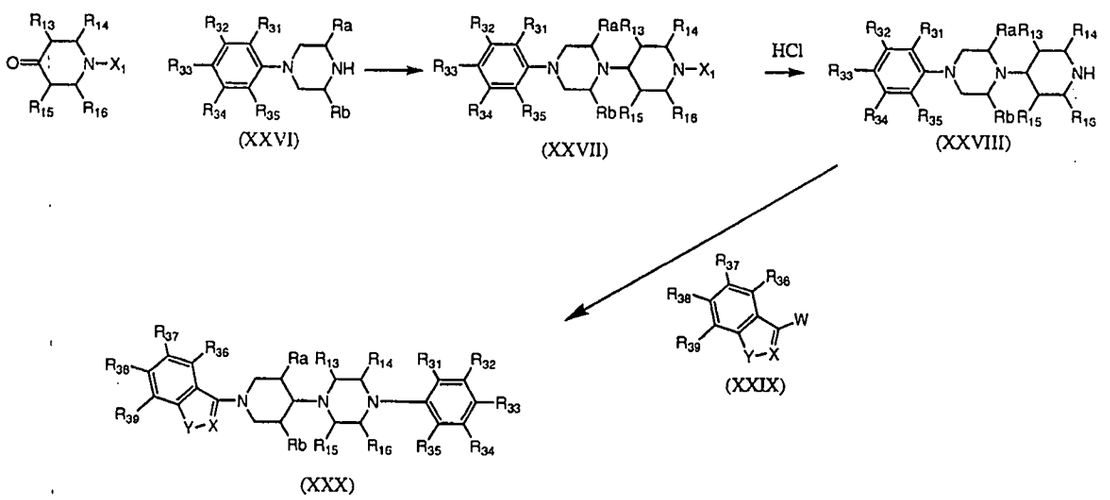
Scheme 6



[0407] Scheme 7 illustrates the production of a compound or pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (IV) in which R_a, R_b, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{31},

R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} are defined as above for Formula (IV). As shown in Scheme 7, an optionally substituted phenyl-piperazine compound of Formula (XXVI) is reacted with an optionally substituted protected-piperazine under conditions effective to provide the compound of Formula (XXVII), wherein X_1 is a protecting group. Suitable protecting groups are well known to those of skill in the art and include, without limitation, tert-butoxycarbonyl. The compound of Formula (XXVII) is reacted under conditions effective to remove the protecting group, providing a phenyl-piperazine-piperidine compound of Formula (XXVIII). The phenyl-piperazine-piperidine compound of Formula (XXVIII) is reacted with a bicyclic aryl compound of Formula (XXIX) possessing a suitable leaving group (W) under conditions effective to provide the compound of Formula (IV).

Scheme 7



[0408] Schemes 1-7 illustrate the synthetic methodology used to prepare particular compounds of the present invention.

[0409] One of skill in the art will recognize that Schemes 1-7 can be adapted to produce the other compounds according to the present invention and that other methods may be used to produce the compounds of the present invention.

Therapeutic Administration

[0410] When administered to an animal, the compounds or pharmaceutically acceptable salts of the compounds can be administered neat or as a component of a composition that comprises a physiologically acceptable carrier or vehicle. A pharmaceutical composition of the invention can be prepared using a method comprising admixing the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound and a physiologically acceptable carrier, excipient, or diluent. Admixing can be accomplished using methods well known for admixing a compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound and a physiologically acceptable carrier, excipient, or diluent.

[0411] The present pharmaceutical compositions, comprising compounds or pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention, can be administered orally. The compound of the invention can also be administered by any other convenient route, for example, by infusion or bolus injection, by absorption through epithelial or mucocutaneous linings (*e.g.*, oral, rectal, vaginal, and intestinal mucosa, *etc.*) and can be administered together with another therapeutic agent. Administration can be systemic or local. Various known delivery systems, including encapsulation in liposomes, microparticles, microcapsules, and capsules, can be used.

[0412] Methods of administration include, but are not limited to, intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenous, subcutaneous, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdermal, rectal, by inhalation, or topical, particularly to the ears, nose, eyes, or skin. In some instances, administration will result of release of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound into the bloodstream. The mode of administration is left to the discretion of the practitioner.

[0413] In one embodiment, the compound of the invention is administered orally.

[0414] In another embodiment, the compound of the invention is administered intravenously.

[0415] In another embodiment, it may be desirable to administer the compound of the invention locally. This can be achieved, for example, by local infusion during surgery, topical application, *e.g.*, in conjunction with a wound dressing after surgery, by injection, by means of a catheter, by means of a suppository or edema, or by means

of an implant, said implant being of a porous, non-porous, or gelatinous material, including membranes, such as sialastic membranes, or fibers.

[0416] In certain embodiments, it can be desirable to introduce the compound of the invention into the central nervous system, circulatory system or gastrointestinal tract by any suitable route, including intraventricular, intrathecal injection, paraspinal injection, epidural injection, enema, and by injection adjacent to the peripheral nerve. Intraventricular injection can be facilitated by an intraventricular catheter, for example, attached to a reservoir, such as an Ommaya reservoir.

[0417] Pulmonary administration can also be employed, *e.g.*, by use of an inhaler or nebulizer, and formulation with an aerosolizing agent, or via perfusion in a fluorocarbon or synthetic pulmonary surfactant. In certain embodiments, the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound can be formulated as a suppository, with traditional binders and excipients such as triglycerides.

[0418] In another embodiment, the compound of the invention can be delivered in a vesicle, in particular a liposome (see Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) and Treat *et al.*, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 and 353-365 (1989)).

[0419] In yet another embodiment, the compound of the invention can be delivered in a controlled-release system or sustained-release system (*see*, *e.g.*, Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Other controlled or sustained-release systems discussed in the review by Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) can be used. In one embodiment, a pump can be used (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); and Saudek *et al.*, *N. Engl. J Med.* 321:574 (1989)). In another embodiment, polymeric materials can be used (see *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 2:61 (1983); Levy *et al.*, *Science* 228:190 (1935); During *et al.*, *Ann. Neural.* 25:351 (1989); and Howard *et al.*, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)).

[0420] The present compositions can optionally comprise a suitable amount of a physiologically acceptable excipient.

[0421] Such physiologically acceptable excipients can be liquids, such as water and oils, including those of petroleum, animal, vegetable, or synthetic origin, such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like. The physiologically acceptable excipients can be saline, gum acacia, gelatin, starch paste, talc, keratin, colloidal silica, urea and the like. In addition, auxiliary, stabilizing, thickening, lubricating, and coloring agents can be used. In one embodiment the physiologically acceptable excipients are sterile when administered to an animal. The physiologically acceptable excipient should be stable under the conditions of manufacture and storage and should be preserved against the contaminating action of microorganisms. Water is a particularly useful excipient when the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound is administered intravenously. Saline solutions and aqueous dextrose and glycerol solutions can also be employed as liquid excipients, particularly for injectable solutions. Suitable physiologically acceptable excipients also include starch, glucose, lactose, sucrose, gelatin, malt, rice, flour, chalk, silica gel, sodium stearate, glycerol monostearate, talc, sodium chloride, dried skim milk, glycerol, propylene, glycol, water, ethanol and the like. The present compositions, if desired, can also contain minor amounts of wetting or emulsifying agents, or pH buffering agents.

[0422] Liquid carriers may be used in preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups, and elixirs. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of this invention can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, a mixture of both, or pharmaceutically acceptable oils or fat. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives including solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers, or osmo-regulators. Suitable examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include water (particularly containing additives as above, *e.g.*, cellulose derivatives, including sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols, *e.g.*, glycols) and their derivatives, and oils (*e.g.*, fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration the carrier can also be an oily ester such as ethyl oleate and isopropyl myristate. Sterile liquid carriers are used in sterile liquid form compositions

for parenteral administration. The liquid carrier for pressurized compositions can be halogenated hydrocarbon or other pharmaceutically acceptable propellant.

[0423] The present compositions can take the form of solutions, suspensions, emulsion, tablets, pills, pellets, capsules, capsules containing liquids, powders, sustained-release formulations, suppositories, emulsions, aerosols, sprays, suspensions, or any other form suitable for use. In one embodiment, the composition is in the form of a capsule. Other examples of suitable physiologically acceptable excipients are described in *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro, ed., 19th ed. 1995).

[0424] In one embodiment, the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound is formulated in accordance with routine procedures as a composition adapted for oral administration to humans. Compositions for oral delivery can be in the form of tablets, lozenges, buccal forms, troches, aqueous or oily suspensions or solutions, granules, powders, emulsions, capsules, syrups, or elixirs for example. Orally administered compositions can contain one or more agents, for example, sweetening agents such as fructose, aspartame or saccharin; flavoring agents such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry; coloring agents; and preserving agents, to provide a pharmaceutically palatable preparation. In powders, the carrier can be a finely divided solid, which is an admixture with the finely divided compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound. In tablets, the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound is mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets can contain up to about 99% of the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound.

[0425] Capsules may contain mixtures of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of the compounds with inert fillers and/or diluents such as pharmaceutically acceptable starches (*e.g.*, corn, potato, or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses (such as crystalline and microcrystalline celluloses), flours, gelatins, gums, etc.

[0426] Tablet formulations can be made by conventional compression, wet granulation, or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable diluents, binding agents, lubricants, disintegrants, surface modifying agents (including

surfactants), suspending or stabilizing agents (including, but not limited to, magnesium stearate, stearic acid, sodium lauryl sulfate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidine, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, low melting waxes, and ion exchange resins.) Surface modifying agents include nonionic and anionic surface modifying agents. Representative examples of surface modifying agents include, but are not limited to, poloxamer 188, benzalkonium chloride, calcium stearate, cetostearl alcohol, cetomacrogol emulsifying wax, sorbitan esters, colloidal silicon dioxide, phosphates, sodium dodecylsulfate, magnesium aluminum silicate, and triethanolamine.

[0427] Moreover, when in a tablet or pill form, the compositions can be coated to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract, thereby providing a sustained action over an extended period of time. Selectively permeable membranes surrounding an osmotically active driving compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound are also suitable for orally administered compositions. In these latter platforms, fluid from the environment surrounding the capsule can be imbibed by the driving compound, which swells to displace the agent or agent composition through an aperture. These delivery platforms can provide an essentially zero order delivery profile as opposed to the spiked profiles of immediate release formulations. A time-delay material such as glycerol monostearate or glycerol stearate can also be used. Oral compositions can include standard excipients such as mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharin, cellulose, and magnesium carbonate. In one embodiment, the excipients are of pharmaceutical grade.

[0428] In another embodiment, the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound can be formulated for intravenous administration. Typically, compositions for intravenous administration comprise sterile isotonic aqueous buffer. Where necessary, the compositions can also include a solubilizing agent. Compositions for intravenous administration can optionally include a local anesthetic such as lignocaine to lessen pain at the site of the injection. Generally, the ingredients are supplied either separately or mixed together in unit dosage form, for example, as a dry lyophilized powder or water-free concentrate in a hermetically sealed container

such as an ampule or sachette indicating the quantity of active agent. Where the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound is to be administered by infusion, it can be dispensed, for example, with an infusion bottle containing sterile pharmaceutical grade water or saline. Where the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound is administered by injection, an ampule of sterile water for injection or saline can be provided so that the ingredients can be mixed prior to administration.

[0429] In another embodiment, the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound can be administered transdermally through the use of a transdermal patch. Transdermal administrations include administrations across the surface of the body and the inner linings of the bodily passages including epithelial and mucosal tissues. Such administrations can be carried out using the present compounds or pharmaceutically acceptable salts of the compounds, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (*e.g.*, rectal or vaginal).

[0430] Transdermal administration can be accomplished through the use of a transdermal patch containing the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound and a carrier that is inert to the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound, is non-toxic to the skin, and allows delivery of the agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier may take any number of forms such as creams or ointments, pastes, gels, or occlusive devices. The creams or ointments may be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active ingredient may also be suitable. A variety of occlusive devices may be used to release the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound into the blood stream, such as a semi-permeable membrane covering a reservoir containing the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient.

[0431] The compounds or pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention may be administered rectally or vaginally in the form of a conventional suppository. Suppository formulations may be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppository's

melting point, and glycerin. Water-soluble suppository bases, such as polyethylene glycols of various molecular weights, may also be used.

[0432] The compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound can be administered by controlled-release or sustained-release means or by delivery devices that are known to those of ordinary skill in the art. Such dosage forms can be used to provide controlled- or sustained-release of one or more active ingredients using, for example, hydropropylmethyl cellulose, other polymer matrices, gels, permeable membranes, osmotic systems, multilayer coatings, microparticles, liposomes, microspheres, or a combination thereof to provide the desired release profile in varying proportions. Suitable controlled- or sustained-release formulations known to those skilled in the art, including those described herein, can be readily selected for use with the active ingredients of the invention. The invention thus encompasses single unit dosage forms suitable for oral administration such a but not limited to, tablets, capsules, gelcaps, and caplets that are adapted for controlled- or sustained-release.

[0433] In one embodiment a controlled- or sustained-release composition comprises a minimal amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound to treat or prevent a 5-HT_{1A}-related disorder in a minimal amount of time. Advantages of controlled- or sustained-release compositions include extended activity of the drug, reduced dosage frequency, and increased compliance by the animal being treated. In addition, controlled- or sustained-release compositions can favorably affect the time of onset of action or other characteristics, such as blood levels of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, and can thus reduce the occurrence of adverse side effects.

[0434] Controlled- or sustained-release compositions can initially release an amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound that promptly produces the desired therapeutic or prophylactic effect, and gradually and continually release other amounts of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound to maintain this level of therapeutic or prophylactic effect over an extended period of time. To maintain a constant level of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound in the body, the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound can be released from the dosage form at a rate that will replace the amount of the compound or a pharmaceutically

acceptable salt of the compound being metabolized and excreted from the body. Controlled- or sustained-release of an active ingredient can be stimulated by various conditions, including but not limited to, changes in pH, changes in temperature, concentration or availability of enzymes, concentration or availability of water, or other physiological conditions or compounds.

[0435] In certain embodiments, the present invention is directed to prodrugs of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention. Various forms of prodrugs are known in the art, for example as discussed in Bundgaard (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder *et al.* (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Kgrogsgaard-Larsen *et al.* (ed.); *"Design and Application of Prodrugs", Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard *et al.*, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); Bundgaard *et al.*, *J. Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.), *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

[0436] The amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound delivered is an amount that is effective for treating or preventing a 5-HT_{1A}-related disorder. In addition, *in vitro* or *in vivo* assays can optionally be employed to help identify optimal dosage ranges. The precise dose to be employed can also depend on the route of administration, the condition, the seriousness of the condition being treated, as well as various physical factors related to the individual being treated, and can be decided according to the judgment of a health-care practitioner. Equivalent dosages may be administered over various time periods including, but not limited to, about every 2 hours, about every 6 hours, about every 8 hours, about every 12 hours, about every 24 hours, about every 36 hours, about every 48 hours, about every 72 hours, about every week, about every two weeks, about every three weeks, about every month, and about every two months. The number and frequency of dosages corresponding to a completed course of therapy will be determined according to the judgment of a health-care practitioner. The effective dosage amounts described herein refer to total amounts administered; that is, if more than one compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound is administered, the effective dosage amounts correspond to the total amount administered.

[0437] The amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound that is effective for treating or preventing a 5-HT_{1A}-related disorder will typically range from about 0.001 mg/kg to about 600 mg/kg of body weight per day, in one embodiment, from about 1 mg/kg to about 600 mg/kg body weight per day, in another embodiment, from about 10 mg/kg to about 400 mg/kg body weight per day, in another embodiment, from about 10 mg/kg to about 200 mg/kg of body weight per day, in another embodiment, from about 10 mg/kg to about 100 mg/kg of body weight per day, in another embodiment, from about 1 mg/kg to about 10 mg/kg body weight per day, in another embodiment, from about 0.001 mg/kg to about 100 mg/kg of body weight per day, in another embodiment, from about 0.001 mg/kg to about 10 mg/kg of body weight per day, and in another embodiment, from about 0.001 mg/kg to about 1 mg/kg of body weight per day.

[0438] In one embodiment, the pharmaceutical composition is in unit dosage form, *e.g.*, as a tablet, capsule, powder, solution, suspension, emulsion, granule, or suppository. In such form, the composition is sub-divided in unit dose containing appropriate quantities of the active ingredient; the unit dosage form can be packaged compositions, for example, packeted powders, vials, ampoules, prefilled syringes or sachets containing liquids. The unit dosage form can be, for example, a capsule or tablet itself, or it can be the appropriate number of any such compositions in package form. Such unit dosage form may contain from about 0.01 mg/kg to about 250 mg/kg, and may be given in a single dose or in two or more divided doses. Variations in the dosage will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the patient being treated and the patient's individual response to the medicament.

[0439] In one embodiment, the unit dosage form is about 0.01 to about 1000 mg. In another embodiment, the unit dosage form is about 0.01 to about 500 mg; in another embodiment, the unit dosage form is about 0.01 to about 250 mg; in another embodiment, the unit dosage form is about 0.01 to about 100 mg; in another embodiment, the unit dosage form is about 0.01 to about 50 mg; in another embodiment, the unit dosage form is about 0.01 to about 25 mg; in another embodiment, the unit dosage form is about 0.01 to about 10 mg; in another embodiment, the unit dosage form is about 0.01 to about 5 mg; and in another embodiment, the unit dosage form is about 0.01 to about 10 mg;

[0440] The compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound can be assayed *in vitro* or *in vivo* for the desired therapeutic or prophylactic activity prior to use in humans. Animal model systems can be used to demonstrate safety and efficacy.

[0441] The present methods for treating or preventing a 5-HT_{1A}-related disorder can further comprise administering another therapeutic agent to the animal being administered the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. In one embodiment the other therapeutic agent is administered in an effective amount.

[0442] Effective amounts of the other therapeutic agents are well known to those skilled in the art. However, it is well within the skilled artisan's purview to determine the other therapeutic agent's optimal effective amount range. The compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound and the other therapeutic agent can act additively or, in one embodiment, synergistically. In one embodiment of the invention, where another therapeutic agent is administered to an animal, the effective amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound is less than its effective amount would be where the other therapeutic agent is not administered. In this case, without being bound by theory, it is believed that the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound and the other therapeutic agent act synergistically. In some cases, the patient in need of treatment is being treated with one or more other therapeutic agents. In some cases, the patient in need of treatment is being treated with at least two other therapeutic agents.

[0443] In one embodiment, the other therapeutic agent is selected from the group consisting of one or more anti-depressant agents, anti-anxiety agents, anti-psychotic agents, or cognitive enhancers. Examples of classes of antidepressants that can be used in combination with the active compounds of this invention include norepinephrine reuptake inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), NK-1 receptor antagonists, monoamine oxidase inhibitors (MAOs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α-adrenoreceptor antagonists, and atypical antidepressants. Suitable norepinephrine reuptake inhibitors include tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics. Suitable tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics include amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, trimipramine, dothiepin, butriptyline, iprindole, lofepramine,

nortriptyline, protriptyline, amoxapine, desipramine and maprotiline. Suitable selective serotonin reuptake inhibitors include fluoxetine, citolopram, escitalopram, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. Examples of monoamine oxidase inhibitors include isocarboxazid, phenelzine, and tranylcypromine. Suitable reversible inhibitors of monoamine oxidase include moclobemide. Suitable serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors of use in the present invention include venlafaxine, nefazodone, milnacipran, and duloxetine. Suitable CRF antagonists include those compounds described in International Patent Publication Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 and WO 94/13677. Suitable atypical anti-depressants include bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine. Suitable NK-1 receptor antagonists include those referred to in International Patent Publication WO 01/77100.

[0444] Anti-anxiety agents that can be used in combination with the active compounds of this invention include without limitation benzodiazepines and serotonin 1A (5-HT_{1A}) agonists or antagonists, especially 5-HT_{1A} partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Exemplary suitable benzodiazepines include alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, and prazepam. Exemplary suitable 5-HT_{1A} receptor agonists or antagonists include buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone.

[0445] Anti-psychotic agents that are used in combination with the active compounds of this invention include without limitation aliphatic phethiazine, a piperazine phenothiazine, a butyrophenone, a substituted benzamide, and a thioxanthine. Additional examples of such drugs include without limitation haloperidol, olanzapine, clozapine, risperidone, pimozide, aripiprazol, and ziprasidone. In some cases, the drug is an anticonvulsant, *e.g.*, phenobarbital, phenytoin, primidone, or carbamazepine.

[0446] Cognitive enhancers that are co-administered with the 5-HT_{1A} antagonist compounds of this invention include, without limitation, drugs that modulate neurotransmitter levels (*e.g.*, acetylcholinesterase or cholinesterase inhibitors, cholinergic receptor agonists or serotonin receptor antagonists), drugs that modulate the level of soluble Aβ, amyloid fibril formation, or amyloid plaque burden (*e.g.*, γ-secretase inhibitors, β-secretase inhibitors, antibody therapies, and degradative enzymes), and drugs that protect neuronal integrity (*e.g.*, antioxidants, kinase inhibitors, caspase inhibitors, and hormones). Other representative candidate drugs

that are co-administered with the compounds of the invention include cholinesterase inhibitors, (*e.g.*, tacrine (COGNEX®), donepezil (ARICEPT®), rivastigmine (EXELON®) galantamine (REMINYL®), metrifonate, physostigmine, and Huperzine A), N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists and agonists (*e.g.*, dextromethorphan, memantine, dizocilpine maleate (MK-801), xenon, remacemide, eliprodil, amantadine, D-cycloserine, felbamate, ifenprodil, CP-101606 (Pfizer), Delucemine, and compounds described in U.S. Patent Nos. 6,821,985 and 6,635,270), ampakines (*e.g.*, cyclothiazide, aniracetam, CX-516 (Ampalex®), CX-717, CX-516, CX-614, and CX-691 (Cortex Pharmaceuticals, Inc. Irvine, CA), 7-chloro-3-methyl-3-4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine S,S-dioxide (see Zivkovic *et al.*, 1995, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 272:300-309; Thompson *et al.*, 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**:7667-7671), 3-bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-yl-6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide (Yamada, *et al.*, 1993, *J. Neurosc.* **13**:3904-3915); 7-fluoro-3-methyl-5-ethyl-1,2,4-benzothiadiazine-S,S-dioxide; and compounds described in U.S. Patent No. 6,620,808 and International Patent Application Nos. WO 94/02475, WO 96/38414, WO 97/36907, WO 99/51240, and WO 99/42456), benzodiazepine (BZD)/GABA receptor complex modulators (*e.g.*, progabide, gengabine, zaleplon, and compounds described in U.S. Patent No. 5,538,956, 5,260,331, and 5,422,355); serotonin antagonists (*e.g.*, 5-HT receptor modulators, including other 5-HT_{1A} antagonist compounds and 5-HT_6 antagonists (including without limitation compounds described in U.S. Patent Nos. 6,727,236, 6,825,212, 6,995,176, and 7,041,695)); nicotinics (*e.g.*, niacin); muscarinics (*e.g.*, xanomeline, CDD-0102, cevimeline, talsaclidine, oxybutin, tolterodine, propiverine, tropsium chloride and darifenacin); monoamine oxidase type B (MAO B) inhibitors (*e.g.*, rasagiline, selegiline, deprenyl, lazabemide, safinamide, clorgyline, pargyline, N-(2-aminoethyl)-4-chlorobenzamide hydrochloride, and N-(2-aminoethyl)-5(3-fluorophenyl)-4-thiazolecarboxamide hydrochloride); phosphodiesterase (PDE) inhibitors (*e.g.*, PDE IV inhibitors, roflumilast, arofylline, cilomilast, rolipram, RO-20-1724, theophylline, denbufylline, ARIFLO, CDP-840 (a tri-aryl ethane) CP80633 (a pyrimidone), RP 73401 (Rhone-Poulenc Rorer), denbufylline (SmithKline Beecham), arofylline (Almirall), CP-77,059 (Pfizer), pyrid[2,3d]pyridazin-5-ones (Syntex), EP-685479 (Bayer), T-440 (Tanabe Seiyaku), and SDZ-ISQ-844 (Novartis)); G proteins; channel modulators; immunotherapeutics (*e.g.*, compounds described in U.S. Patent Application Publication No. US 2005/0197356 and US

2005/0197379); anti-amyloid or amyloid lowering agents (*e.g.*, bapineuzumab and compounds described in U.S. Patent No. 6,878,742 or U.S. Patent Application Publication Nos. US 2005/0282825 or US 2005/0282826); statins and peroxisome proliferators activated receptor (PPARS) modulators (*e.g.*, gemfibrozil (LOPID®), fenofibrate (TRICOR®), rosiglitazone maleate (AVANDIA®), pioglitazone (Actos™), rosiglitazone (Avandia™), clofibrate and bezafibrate); cysteinyl protease inhibitors; an inhibitor of receptor for advanced glycation endproduct (RAGE) (*e.g.*, aminoguanidine, pyridoxaminem carnosine, phenazinediamine, OPB-9195, and tenilsetam); direct or indirect neurotropic agents (*e.g.*, Cerebrolysin®, piracetam, oxiracetam, AIT-082 (Emilieu, 2000, *Arch. Neurol.* 57:454)); beta-secretase (BACE) inhibitors, α-secretase, immunophilins, caspase-3 inhibitors, Src kinase inhibitors, tissue plasminogen activator (TPA) activators, AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) modulators, M4 agonists, JNK3 inhibitors, LXR agonists, H3 antagonists, and angiotensin IV antagonists. Other cognition enhancers include, without limitation, acetyl-1-carnitine, citicholine, huperzine, DMAE (dimethylaminoethanol), Bacopa monneiri extract, Sage extract, L-alpha glyceryl phosphoryl choline, Ginko biloba and Ginko biloba extract, Vinpocetine, DHA, nootropics including Phenyltropin, Pikatropin (from Creative Compounds, LLC, Scott City, MO), besipirdine, linopirdine, sibopirdine, estrogen and estrogenic compounds, idebenone, T-588 (Toyama Chemical, Japan), and FK960 (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.). Compounds described in U.S. Patent Nos. 5,219,857, 4,904,658, 4,624,954 and 4,665,183 are also useful as cognitive enhancers as described herein. Cognitive enhancers that act through one or more of the above mechanisms are also within the scope of this invention.

[0447] In one embodiment, the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound of the invention and cognitive enhancer act additively or, in one embodiment, synergistically. In one embodiment, where a cognitive enhancer and a compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound of the invention are co-administered to an animal, the effective amount of the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of the invention is less than its effective amount would be where the cognitive enhancer agent is not administered. In one embodiment, where a cognitive enhancer and a compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound of the invention are co-administered to an animal, the

effective amount of the cognitive enhancer is less than its effective amount would be where the compound or pharmaceutically acceptable salt of the invention is not administered. In one embodiment, a cognitive enhancer and a compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound of the invention are co-administered to an animal in doses that are less than their effective amounts would be where they were no co-administered. In these cases, without being bound by theory, it is believed that the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound and the cognitive enhancer act synergistically.

[0448] In one embodiment, the other therapeutic agent is an agent useful for treating Alzheimer's disease or conditions associate with Alzheimer's disease, such as dementia. Exemplary agents useful for treating Alzheimer's disease include, without limitation, donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, and tacrine.

[0449] In one embodiment, the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound is administered concurrently with another therapeutic agent.

[0450] In one embodiment, a composition comprising an effective amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound and an effective amount of another therapeutic agent within the same composition can be administered.

[0451] In another embodiment, a composition comprising an effective amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound and a separate composition comprising an effective amount of another therapeutic agent can be concurrently administered. In another embodiment, an effective amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound is administered prior to or subsequent to administration of an effective amount of another therapeutic agent. In this embodiment, the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound is administered while the other therapeutic agent exerts its therapeutic effect, or the other therapeutic agent is administered while the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound exerts its preventative or therapeutic effect for treating or preventing a 5-HT_{1A}-related disorder.

[0452] Thus, in one embodiment, the invention provides a composition comprising an effective amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. In another embodiment, the composition further comprises a second therapeutic agent.

[0453] In another embodiment, the composition further comprises a therapeutic agent selected from the group consisting of one or more other antidepressants, anti-anxiety agents, anti-psychotic agents or cognitive enhancers. Antidepressants, anti-anxiety agents, anti-psychotic agents and cognitive enhancers suitable for use in the composition include the antidepressants, anti-anxiety agents, anti-psychotic agents and cognitive enhancers provided above.

[0454] In another embodiment, the pharmaceutically acceptable carrier is suitable for oral administration and the composition comprises an oral dosage form.

Therapeutic or Prophylactic Uses

[0455] In one embodiment, the compounds or pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention are useful as 5-HT_{1A} receptor antagonists. In another embodiment, the compounds or pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention are useful as 5-HT_{1A} receptor agonists. Compounds that are 5-HT_{1A} antagonists and/or agonists can readily be identified by those skilled in the art using numerous art-recognized methods, including standard pharmacological test procedures such as those described herein. Accordingly, the compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention are useful for treating a mammal with a 5-HT_{1A}-related disorder. One non-limiting example of a disorder that 5-HT_{1A} receptor antagonists are useful for treating is cognition-related disorder, while a non-limiting example of a disorder that 5-HT_{1A} receptor agonists are useful for treating is anxiety-related disorder. In some embodiments, the compounds and pharmaceutical salts of the invention are useful for improving cognitive function or cognitive deficits. Examples of improvements in cognitive function include, without limitation, memory improvement and retention of learned information. Accordingly, the compounds and pharmaceutical salts of the invention are useful for slowing the loss of memory and cognition and for maintaining independent function for patients afflicted with a cognition-related disorder. Thus, in one embodiment, the compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention that act as 5-HT_{1A} receptor antagonists are useful for treating a mammal with a cognition-related disorder. In one embodiment, the compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention that act as 5-HT_{1A} receptor antagonists are useful for improving the cognitive function of a mammal. Similarly, in one embodiment, the compounds and

pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention that act as 5-HT_{1A} receptor agonists are useful for treating a mammal with an anxiety-related disorder.

[0456] In one embodiment, the invention provides a method for treating a 5-HT_{1A}-related disorder, comprising administering to a mammal in need thereof a compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III) or Formula (IV) in an amount effective to treat a 5-HT_{1A}-related disorder. In one embodiment, the invention provides a method for treating a cognition-related disorder, comprising administering to a mammal in need thereof a compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III) or Formula (IV) in an amount effective to treat a 5-HT_{1A}-related disorder. In one embodiment, the invention provides a method for treating an anxiety-related disorder, comprising administering to a mammal in need thereof a compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III) or Formula (IV) in an amount effective to treat a 5-HT_{1A}-related disorder.

[0457] In one embodiment, the invention provides a method for treating Alzheimer's disease, comprising administering to a mammal in need thereof a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (Ia"), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV) in an amount effective to treat Alzheimer's disease. In one embodiment, the method for treating Alzheimer's disease includes administering a second therapeutic agent. In some embodiments, the second therapeutic agent is an anti-depressant agent, an anti-anxiety agent, an anti-psychotic agent, or a cognitive enhancer.

[0458] In one embodiment, the invention provides a method for treating mild cognitive impairment (MCI), comprising administering to a mammal in need thereof a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (Ia"), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV) in an amount effective to treat mild cognitive impairment (MCI). In one embodiment, the method for treating MCI includes administering a second therapeutic agent. In some embodiments, the second therapeutic agent is an anti-depressant agent, an anti-anxiety agent, an anti-psychotic agent, or a cognitive enhancer.

[0459] In one embodiment, the invention provides a method for treating depression, comprising administering to a mammal in need thereof a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (Ia"), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV) in an amount effective to treat depression. In one embodiment, the method for treating depression includes administering a second therapeutic agent. In some embodiments, the second therapeutic agent is an anti-depressant agent, an anti-anxiety agent, an anti-psychotic agent, or a cognitive enhancer.

[0460] In some embodiments, the invention provides a pharmaceutical composition for treating a 5-HT_{1A}-related disorder, the composition including a compound or pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV). In some embodiments, the invention provides a pharmaceutical composition for treating a cognition-related disorder, the composition including a compound or pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV). In some embodiments, the invention provides a pharmaceutical composition for treating an anxiety-related disorder, the composition including a compound or pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV).

[0461] In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition for treating Alzheimer's disease, the composition including a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (Ia"), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV).

[0462] In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition for treating mild cognitive impairment (MCI), the composition including a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (Ia"), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV).

[0463] In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition for treating depression, the composition including a compound or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (Ia"), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV).

[0464] In one embodiment, the compounds or pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention are useful for treating sexual dysfunction, *e.g.*, sexual dysfunction associated with drug treatment such as drug treatment with an antidepressant, an antipsychotic, or an anticonvulsant. Accordingly, in one embodiment, the invention provides a method for treating sexual dysfunction associated with drug treatment in a patient in need thereof. The method includes administering to the patient an effective amount of one or more of the compounds disclosed herein. In some embodiments, the drug treatment is antidepressant drug treatment, antipsychotic drug treatment, or anticonvulsant drug treatment. The compound can be a compound or pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV).

[0465] In certain embodiments, the drug associated with sexual dysfunction is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) (for example, fluoxetine, citalopram, escitalopram oxalate, fluvoxamine maleate, paroxetine, or sertraline), a tricyclic antidepressant (for example, desipramine, amitriptyline, amoxipine, clomipramine, doxepin, imipramine, nortriptyline, protriptyline, trimipramine, dothiepin, butriptyline, iprindole, or lofepramine), an aminoketone class compound (for example, bupropion). In some embodiments, the drug is a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) (for example, phenelzine, isocarboxazid, or tranylcypromine), a serotonin and norepinepherine reuptake inhibitor (SNRI) (for example, venlafaxine, nefazodone, milnacipran, duloxetine), a norepinephrine reuptake inhibitor (NRI) (for example, reboxetine), a partial 5-HT_{1A} agonist (for example, buspirone), a 5-HT_{2A} receptor antagonist (for example, nefazodone), a typical antipsychotic drug, or an atypical antipsychotic drug. Examples of such antipsychotic drugs include aliphatic phethiazine, a piperazine phenothiazine, a butyrophenone, a substituted benzamide, and a thioxanthine. Additional examples of such drugs include haloperidol, olanzapine, clozapine, risperidone, pimozide, aripiprazol, and ziprasidone. In some cases, the drug is an anticonvulsant, *e.g.*, phenobarbital, phenytoin, primidone, or carbamazepine. In some cases, the patient in need of treatment for sexual dysfunction is being treated with at least two drugs that are antidepressant drugs, antipsychotic drugs, anticonvulsant drugs, or a combination thereof.

[0466] In some embodiments of the invention, the sexual dysfunction comprises a deficiency in penile erection.

[0467] The invention also provides a method of improving sexual function in a patient in need thereof. The method includes administering to the patient a pharmaceutically effective amount of one or more of the compounds disclosed herein. The compound can be a compound or pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV).

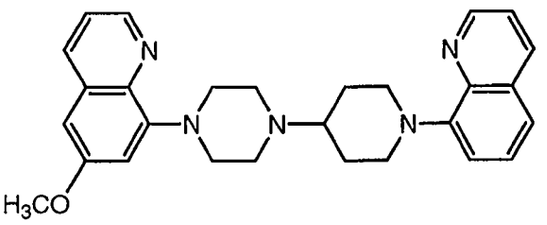
[0468] In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition for treating sexual dysfunction associated with drug treatment, the composition including a compound or pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III), or Formula (IV). In some embodiments, the drug is an antidepressant, an antipsychotic, or an anticonvulsant. In other embodiments, the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound is effective for ameliorating sexual dysfunction in an animal model of sexual dysfunction associated with drug treatment, for example, in an animal model of sexual dysfunction that is an antidepressant drug-induced model of sexual dysfunction.

[0469] The compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III) or Formula (IV) are also useful in the manufacture of medicaments for treating a 5-HT_{1A}-related disorder in a mammal. Similarly, the compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III) or Formula (IV) are also useful in the manufacture of medicaments for treating a cognition-related disorder in a mammal. Also, the compounds and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula (I), Formula (I'), Formula (I"), Formula (I"a), Formula (II), Formula (III) or Formula (IV) are also useful in the manufacture of medicaments for treating an anxiety-related disorder in a mammal.

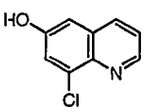
EXAMPLES

Preparation of Piperazine-Piperidine Compounds

A) Preparation of 6-Methoxy-8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}quinoline and Intermediates

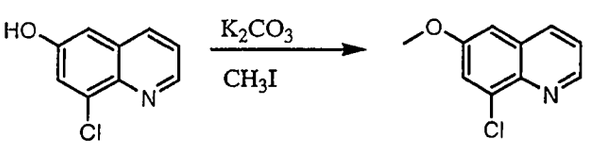


1) 8-Chloro-6-hydroxyquinoline



[0470] In a 500 ml 3-necked flask equipped with a mechanical stirrer, a reflux condenser, were added in order ferrous sulfate (2.0 g), 4-amino-3-chlorophenol hydrochloride (6.4 g, commercially available), nitrobenzene (2.9 mL) and a solution of boric acid (3.0 g) in glycerol (16 g). Then concentrated sulfuric acid (9 mL) was added drop by drop with cooling. The ice bath was removed and replaced by an oil bath and the mixture was heated cautiously to 120°C for 2 hours, then at 150°C and kept stirring under this temperature for 20 hours. After cooling, the reaction was poured on crushed ice and the resulting solution was neutralized with K2CO3. The product separated as a light brown solid that was filtered off, washed with water and hexanes and dried in a vacuum oven (35°C) overnight giving 7 g (77 %) of the desired product. MS (ES) m/z (relative intensity): 180 (M^++-H, 100).

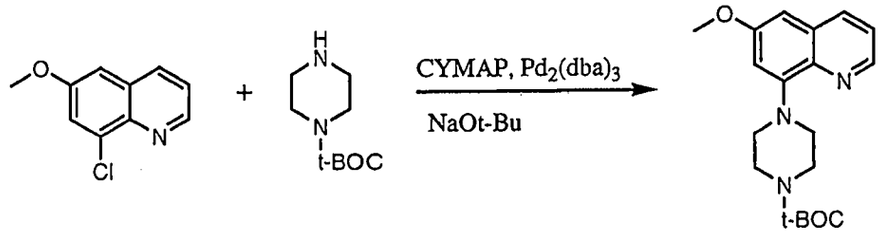
2) 8-Chloro-6-methoxyquinoline



[0471] To a solution of 3.3 g of 8-chloro-6-hydroxyquinoline (Step 1, 3.3 g) in dimethylformamide was added K_2CO_3 (3.8 g), followed by iodomethane (5.2 g). The mixture was stirred at room temperature overnight. Water was then added and the aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were

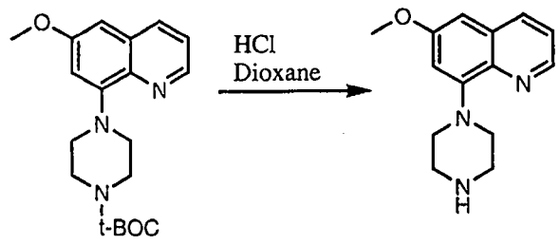
dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using 100% CH_2Cl_2, to give 2.2 g of the desired product as a beige solid; MP = 74-75°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 194 $(M+H)^+$ (100).

3) 6-Methoxy-8-[1-(tert-butoxycarbonyl)-4-piperazino]quinoline



[0472] To a mixture of 8-chloro-6-methoxyquinoline (Step 2, 2.7 g) in anhydrous tetrahydrofuran, was added tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.064 g) , sodium tert-butoxide (1.9 g), 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (CYMAP, 0.08 g) and *tert*-butoxycarbonylpiperazine (3.4 g). The mixture was refluxed for 5 hours under a nitrogen atmosphere. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with ether, filtered through celite and concentrated on a rotary evaporator. The crude material was purified by flash chromatography using 100% CH_2Cl_2 to give 4.0 g of the desired product as a beige solid; mp = 92-93°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 344 $(M^+ + H)$ (100).

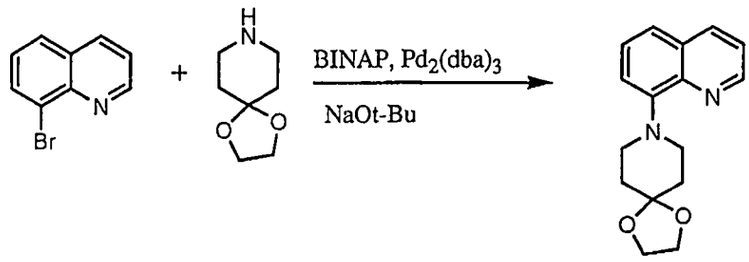
4) 6-Methoxy-8-piperazinoquinoline



[0473] To a solution of 6-methoxy-8-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-piperazino]quinoline (Step 3, 4.0 g) in 20 mL of Dioxane was added 10 mL of 4 N HCl/Dioxane. The mixture was stirred at room temperature overnight. The resulting precipitate was collected by vacuum filtration, dissolved in water, neutralized with aqueous sodium hydroxide and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator to

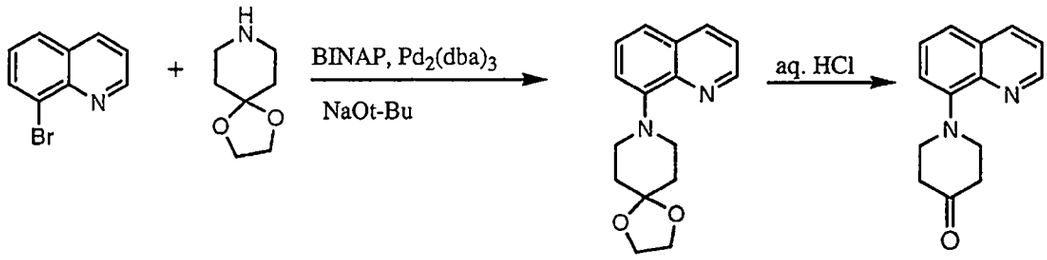
give 2.8 g of the desired product as a beige solid; MP = 105-107°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 244 $(M+H)^+$ (100).

5) 8-(1,4-Dioxa-8-azaspairo[4,5]dec-8-yl)quinoline



[0474] To a solution of 8-bromoquinoline (commercially available, 4.0 g) in 20 mL of anhydrous tetrahydrofuran, was added tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.2 g), sodium *tert-butoxide* (2.6 g), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binapthyl (BINAP, 0.1 g), tetrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) (0.1 g) and 1,4- dioxo-8-azaspiro-4,5-decane (3,3 g). The mixture was refluxed for 3 hours under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then cooled to room temperature, diluted with ether, filtered through celite and concentrated on a rotary evaporator. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to give 3.0 g of the desired product as a brown oil; MS (ES) m/z (relative intensity): 271 $(M+H)^+$ (100).

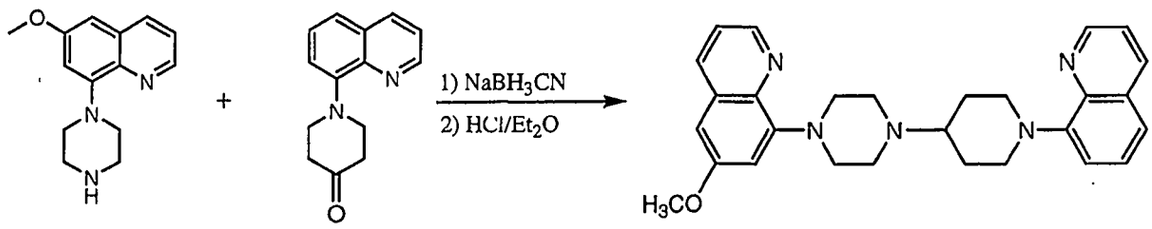
6) 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one



[0475] To a solution of (4.0 g) 8-(1,4-Dioxa-8-azaspairo[4,5]dec-8-yl)quinoline (Step 4, 4.0 g) in 10 mL of tetrahydrofuran was added 10 mL of 2N HCl. The reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was then diluted with water, made basic with aqueous sodium hydroxide and extracted with CH_2Cl. The combined organic layers were dried over anhydrous and the product is extracted with CH_2Cl_2, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator and to give 3.2 g

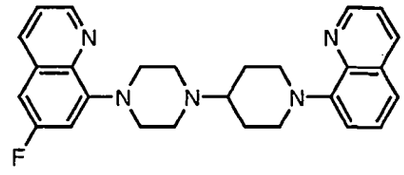
of the desired product as a sticky yellow oil; MS (ES) m/z (relative intensity): 227 $(M+H)^+$ (100).

7) 6-Methoxy-8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}quinoline

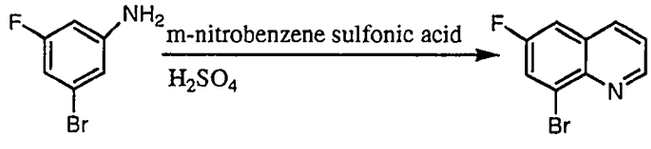


[0476] To a solution of 0.247 g of 6-methoxy-8-piperazino-quinoline (Step 4) in 10 mL of dichloroethane, was added 0.226g of 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Step 6) followed by 0.274 g of sodium triacetoxyborohydride and 0.1 mL acetic acid. The reaction was stirred at room temperature overnight. It was quenched with 1N NaOH, and the product was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was washed with water and dried over magnesium sulfate. The product crystallized and filtered to give 0.200 g of the desired product. Mp.194-197°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 454 (M^++-H, 100).

B) Preparation of 6-fluoro-8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}quinoline and Intermediates



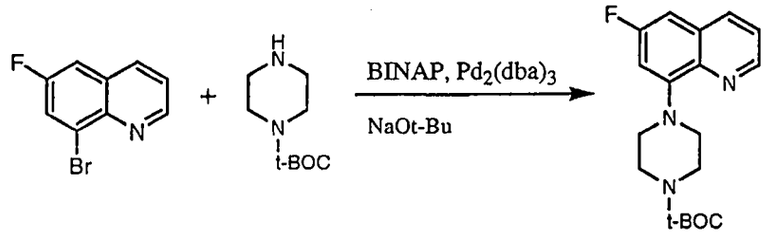
1) 6-Fluoro-8 bromoquinoline



[0477] To a mixture of 2-bromo-4-fluoroaniline (commercially available, 7.0 g), glycerol (7.0 g) and m-nitrobenzene sulfonic acid sodium salt (13.0 g) was added 20 ml of 70 % sulfuric acid dropwise. The reaction temperature was raised to 150° C for 4 hr. The mixture then was cooled to room temperature, poured on ice water and

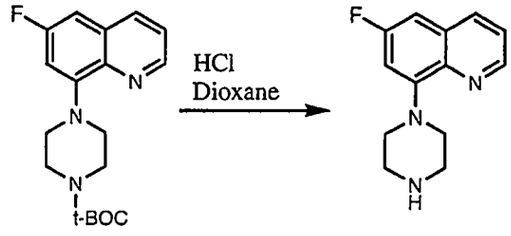
filtered through celite. The filtrate was neutralized with NaOH and the resulting precipitate was collected by vacuum filtration to yield 3.47g of the title compound as a light yellow solid; MP = 75-78°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 227 $(M+H)^+$ (100).

2) 6-Fluoro- 8-[1-(tert-butoxycarbonyl)-4-piperazino]quinoline



[0478] To a mixture of 6-fluoro-8-bromoquinoline (Step 1, 2.2 g) in anhydrous tetrahydrofuran, was added tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.045 g) sodium *tert-butoxide* (1.3 g), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binapthyl (BINAP, 0.044 g), 0.052g tetrakis(triphenylphosphine)-palladium (0) (0.052 g) and *tert*-butoxycarbonyl-piperazine (2.2 g). The mixture was refluxed for 3 hours under a nitrogen atmosphere. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with ether, filtered through celite and concentrated on a rotary evaporator. The crude material was purified by flash chromatography using 100% CH_2Cl_2 to give 3.0 g of the desired product as a brown oil; MS (ES) m/z (relative intensity): 332 $(M+H)^+$ (100).

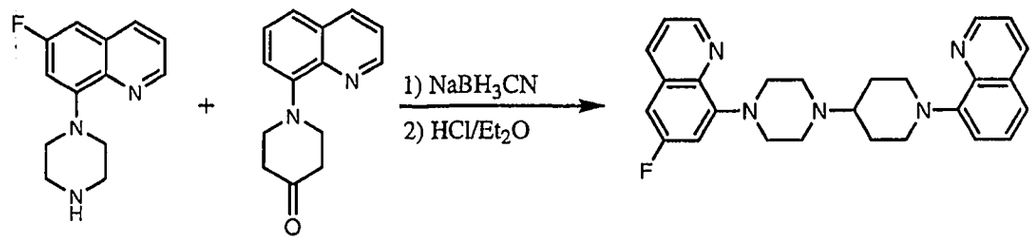
3) 6-fluoro-8-piperazinoquinoline



[0479] To a solution of 6-fluoro-8-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-piperazino]quinoline (Step 2, 3.0 g) in 10 mL Dioxane was added 10 mL of 4 N HCl/Dioxane. The mixture was stirred at room temperature overnight. The resulting precipitate was collected by vacuum filtration, dissolved in water, neutralized with aqueous sodium hydroxide and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers

were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give 1.9 g of the desired product as an off-white solid. Mp. 101-103°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 233 $(M+H)^+$ (100).

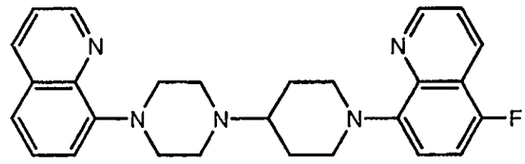
4) 6-fluoro-8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}quinoline



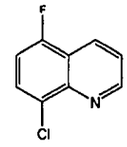
[0480] To a solution of 0.247 g of 6-fluoro-8-piperazino-quinoline (Step 3) in 10 mL of dichloroethane, was added 0.226g of 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 6, above) followed by 0.274 g of sodium triacetoxyborohydride and 0.1 mL acetic acid. The reaction was stirred at room temperature overnight. It was quenched with 1N NaOH, and the product was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was washed with water and dried over magnesium sulfate. The product crystallized and filtered to give .200 g of the desired product. Mp: 211°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 442 (M^++-H, 100).

[0481]

C) Preparation of 5-fluoro-8-{4-[4-(8-quinolinyl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}-quinoline and Intermediates



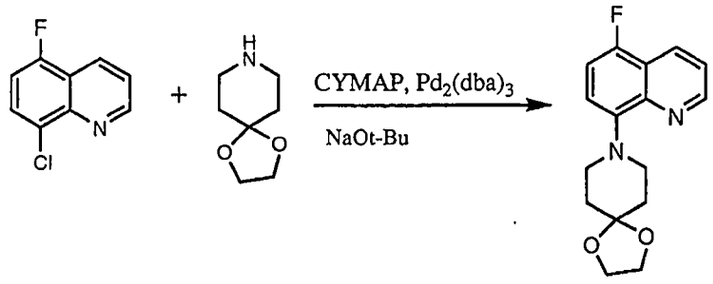
1) 5-Fluoro-8 chloroquinoline



[0482] To a mixture of (5.0 g) 2-chloro-5-fluoroaniline (commercially available, 6.0 g), glycerol (6.0 g) and *m*-nitrobenzene sulfonic acid sodium salt (11.0 g), was

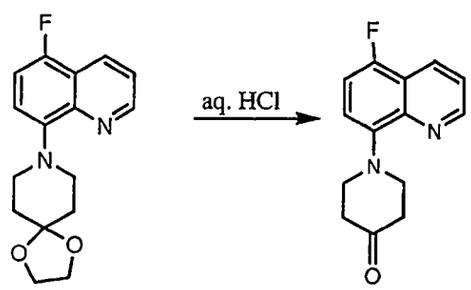
added 20 ml of 70 % sulfuric acid dropwise. The reaction temperature was raised to 140°C for 2 hr. The mixture was then cooled, poured on ice water and filtered through celite. The filtrate was neutralized with NaOH and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using 100% CH_2Cl_2 to give 3.7 g of the desired product of a yellow solid; MP = 74-76°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 182 $(M+H)^+$ (100).

2) 8-(1,4-Dioxa -8-azaspiro[4,5]dec-5-yl)-5-fluoroquinoline



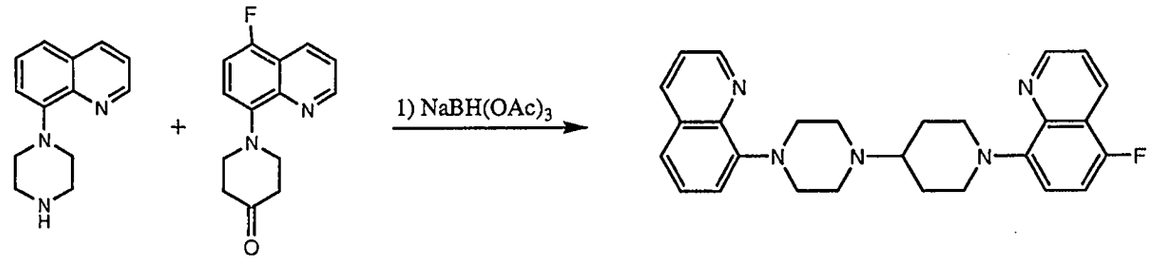
[0483] To a solution of 5-fluoro-8-chloroquinoline (Step 1, 1.12 g) in 20 mL of anhydrous tetrahydrofuran, was added 0.085 g of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.085 g), sodium *tert-butoxide* (0.83 g), 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)-biphenyl (CYMAP, 0.036 g), and 1,4-dioxo-8-azaspiro-4,5-decane (1.05 g). The mixture was refluxed for 6 hours under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then cooled to room temperature, diluted with ether, filtered through celite and concentrated on a rotary evaporator. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to give 0.700 g of the desired product as a brown oil; MS (ES) m/z (relative intensity): 289 $(M+H)^+$ (100).

3) 1-(5-Fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-one



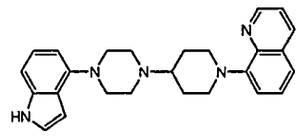
[0484] A solution of 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-5-yl)-5-fluoroquinoline (Step 2, 2.1 g)) in 10 mL of 1:1 tetrahydrofuran/2N aqueous HCl was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with water, made basic with 1N aqueous NaOH and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give 1.68 g of the desired product as a yellow solid, which was pure enough to use in subsequent reactions; MS m/z = 245 $[M+H]^+$.

4) 5-fluoro-8-{4-[4-(8-quinolinyl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}-quinoline



[0485] To a solution of 0.120 g of 1-(5-fluoro-quinolin-8-yl)-piperidin-4-one (Step 3, 0.22g) and 8-piperazin-1-ylquinoline (Oruz, *et al.*, *J. Med. Chem.* 45:4128 (2002), 0.19g) was added of 0.19 g sodium triacetoxyborohydride and 0.1 mL acetic acid. The reaction was stirred at room temperature overnight. It was quenched with 1N NaOH, and the product was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was washed with water and dried over magnesium sulfate. The product was filtered through 75 ml of silica gel using 100% Ethyl acetate, to give .30 g of the desired product. Mp: 224 °C; MS (ES) m/z (relative intensity): 442 (M^++-H, 100).

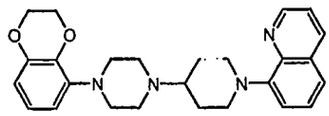
D) Preparation of 8-{4-[4-(1H-indole-4-yl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}quinoline



[0486] To a solution of 0.270 g of 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 6, above) and 0.240 g of 4-piperazino-indole (commercially available) in 15 mL CH_2Cl_2 was added 0.327 g of sodium triacetoxyborohydride and 0.2mL acetic acid. The reaction was stirred at room temperature overnight. It was quenched with 1N NaOH, and the product was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was washed

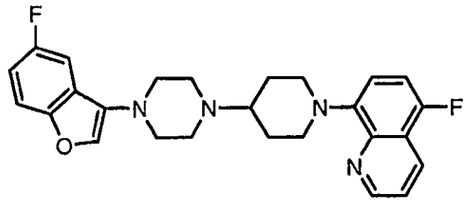
with water, dried over magnesium sulfate and evaporated. The product crystallized to give 0.200g of the desired product. Mp: 256 °C; MS (ES) m/z (relative intensity): 412 (M^++-H, 100).

E) Preparation of 8-{4-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzo[1,4]dioxane-5-yl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}quinoline

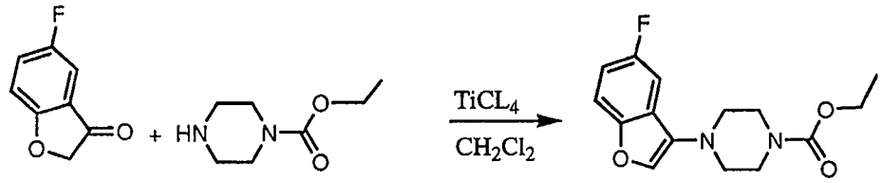


[0487] To a solution of 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 6, above, 0.220 g) in 10 mL of dichloroethane, was added 0.226 g of 8-piperazino-1,3-benzdioxane (Childers *et al.*, *J. Med. Chem.* 48:3467 (2005), 0.226 g) followed by 0.274 g of sodium triacetoxyborohydride and 0.1 mL acetic acid. The reaction was stirred at room temperature overnight. It was quenched with 1N NaOH, and the product was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was washed with water, dried over magnesium sulfate and evaporated. The product crystallized to give 0.140 g of the desired product. Mp: 226 °C; MS (ES) m/z (relative intensity): 431 (M^++-H, 100).

F) Preparation of 5-fluoro-8-{4-[4-(5-fluoro-1-benzofuran-3-yl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}quinoline



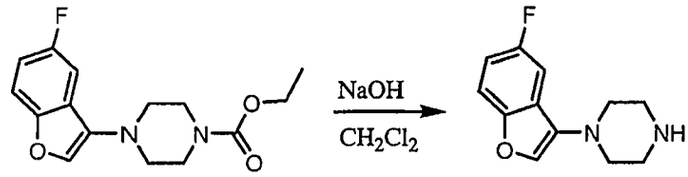
1) 4-(5-fluorobenzofuran-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester



[0488] To a stirred solution of $TiCl_4$ (1M solution in CH_2Cl_2, 7 ml) and 5-fluoro-benzofuran-3-one (Cagniant, *et al.*, *Comptus Rendus des Seances Acad. de Sci., Ser. C*, 282:993 (1976), 3.0 g) (3.0 g, 19.7 mmol) in methylene chloride (200 ml) at –10°C, ethyl-1-piperizine carboxylate (commercially available) (3.9 g, 35 mmol) was slowly added. After the addition, the reaction mixture was warmed to room temperature and slowly refluxed for 24 hours. After cooling to room temperature, the

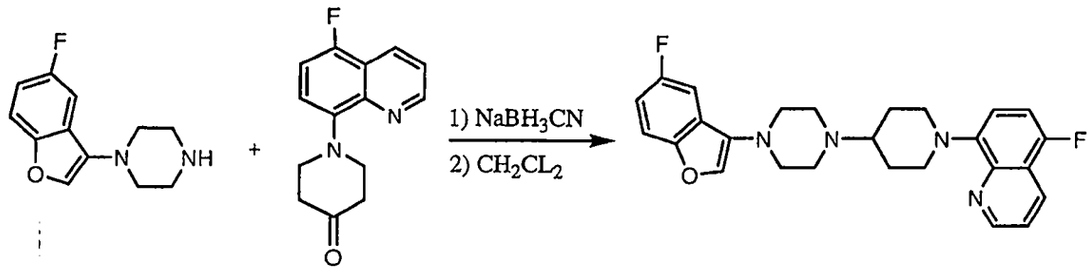
reaction was quenched with 2 N aqueous HCl. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with chloroform. The combined organic layers were washed well with water and dried over anhydrous $MgSO_4$, then filtered and concentrated resulting in a brown oil. Yield: 3.5 g, (60%); MS (ESI) *m/z* 293 $[M+-H]^+$.

2) 4-(5-fluorobenzofuran-3-yl)-piperazine



[0489] 4-(5-fluorobenzofuran-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester (Step 1, 3 g) was dissolved in 95% ethanol and 3N aqueous sodium hydroxide (25 mL) was added. The reaction mixture was stirred at reflux for 24 hours. The mixture was then cooled to room temperature, concentrated on a rotary evaporator to remove the ethanol and extracted with chloroform. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The desired product (0.8 g) was obtained as a brown oil and was used without further purification; MS (ES) *m/z* (relative intensity): 221 $(M+H)^+$ (100).

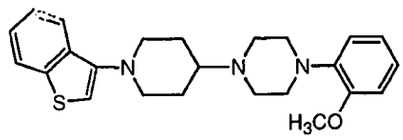
3) 5-fluoro-8-{4-[4-(5-fluoro-1-benzofuran-3-yl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}quinoline



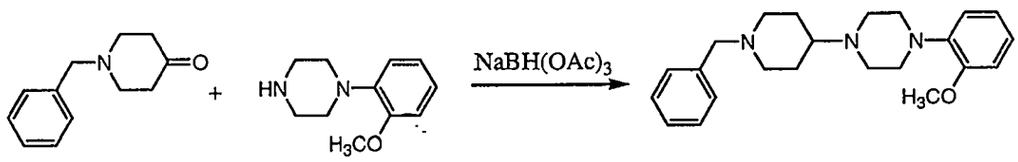
[0490] To a solution of 0.200 g of 1-(5-fluoro-quinolin-8-yl)-piperidin-4-one (Example C, Step 3, 0.20 g) and 5-fluoro-3-piperazino benzofuran (Step 2, 0.20g) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (0.224 g) and 0.02 mL acetic acid. The reaction was stirred at room temperature overnight. It was quenched with 1N NaOH, and the product was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was

washed with water and dried over magnesium sulfate. The product was filtered through 100 ML of silica gel using 50% Ethyl acetate / Hexanes then 100% Ethyl acetate to give .100 g of the desired product. Mp: 187-189°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 449 (M^++-H, 100).

G) Preparation of 1-[1-(1-benzothien-3-yl)-4-piperidinyl]-4-(2-methoxyphenyl)piperazine [Table 1, #18]

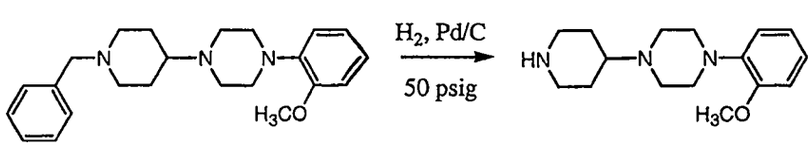


1) 4-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazine



[0491] Sodium triacetoxyborohydride (21.2 g) was added portionwise to a stirred solution of 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (commercially available, 19.23 g) and 1-benzyl-4-piperidone (commercially available, 18.93 g) in CH_2Cl_2 (300 mL) at room temperature, followed by glacial acetic acid (6 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was made basic by careful addition of saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was separated, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give the desired product (20.65 g) as an off-white solid which was used without further purification. The compound was characterized as the dihydrochloride salt, which was formed by dissolving the free base in ethanol and treating it with an excess of 1 N HCl/Et_2O to give a white solid, which was collected by vacuum filtration, washed with Et_2O and dried in vacuo; MP. 238 – 242°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 366 $(M+H)^+$ (100).

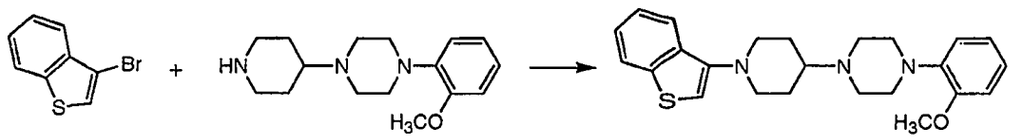
2) 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)piperidine



[0492] A solution of 4-(1-benzylpiperidine-4-yl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazine (Step 1, 20.0 g) in ethanol (120 mL) containing acetic acid (12 mL) was hydrogenated

over 10% palladium on carbon (1 g) at 50 psig on a Parr apparatus for 12 hours. The catalyst was removed by filtration through Celite and the mixture was concentrated to dryness on a rotary evaporator. The residue was partitioned between chloroform and saturated aqueous $NaHCO_3$. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated on a rotary evaporator to provide the desired product (14.4 g) as a yellow oil which was used without further purification. The compound was characterized as the dihydrochloride salt, which was formed by dissolving the oil in ethanol and treating it with an excess of 1N HCl/Et_2O to give an off-white precipitate, which was collected by vacuum filtration, washed with Et2O and dried in vacuo; MP. 274 – 288°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity): 276 $(M+H)^+$ (100).

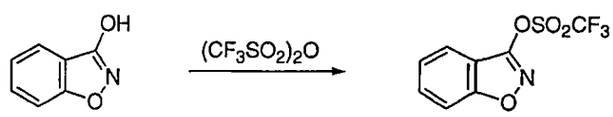
3) 1-[1-(1-benzothien-3-yl)-4-piperidinyl]-4-(2-methoxyphenyl)piperazine



[0493] A solution of 3-bromo-benzothiophene (commercially available, 0.232 g) and 4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)piperidine (Step 2, 0.30 g) in tetrahydrofuran was added sodium tert-butoxide (0.15 g), tris-(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.10 g) and 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)-biphenyl (CYMAP, 0.01 g). The reaction was heated at reflux for 24 hours. It was then cooled and filtered through celite. The filtrate was evaporated and purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/hexanes to give 0.10g of the desired product. MP: 156-158°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity): 408 $(M+H)^+$ (100).

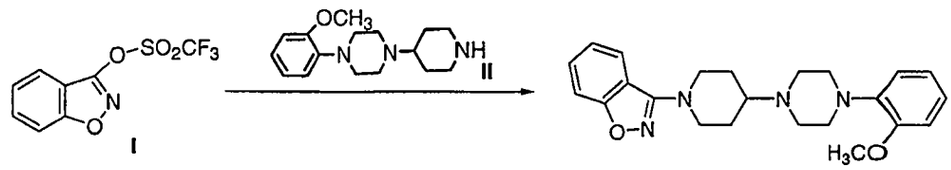
H) Preparation of 3-{4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}-1,2-benzisoxazole

1) 1,2-benzoxazole-3-trifluoromethylsulfonate



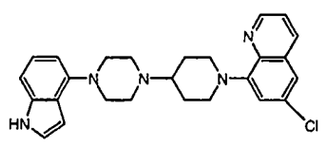
[0494] To a cold solution (-15°C) of benzo-[D]-isoxazole-3-ol (2.0g) in CH_2Cl_2 (20 mL) and triethylamine (4.5g), was added a solution of trifluoromethanesulfonic anhydride (5.0 g) in CH_2Cl_2 (10 mL) dropwise with. The reaction was stirred at 0°C for one hour and then poured into ice water. The mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give 3.0 g of the desired product as a brown oil, which was used immediately without characterization or further purification.

2) 3-{4-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}-1,2-benzisoxazole

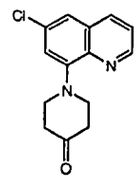


[0495] 1,2-benz-isoxazole-3- trifluoromethyl sulfonate I (Step 1, 0.50 g) and 4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)piperidine (Example G, Step 2, above, 0.514g) were added to a cold suspension of $CsCO_3$ (0.92 g) in acetonitrile (6 mL) under vigorous stirring. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The mixture was then filtered and concentrated on a rotary evaporator. The residue was dissolved in water extracted with CH_2Cl_2, dried over anhydrous MgSO4, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The desired product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/hexane to give 0.34 g as an off-white solid; MP 71-73°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity): 393 $(M+H)^+$ (100).

I) Preparation of 6-Chloro-8-{4-[4-(1H-indole-4-yl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}quinoline

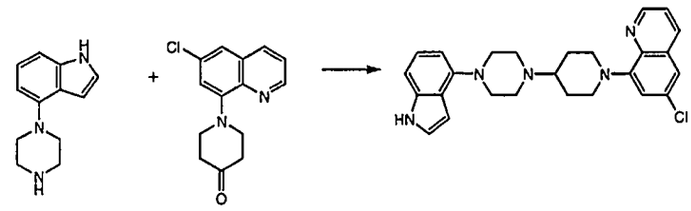


1) 1-(6-Chloro-8-quinolinyl)-4-piperidinone



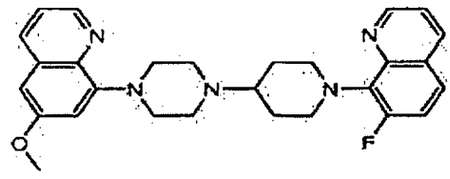
[0496] This compound was prepared from the known 8-bromo-6-chloroquinoline (Lachowicz *et al.*, *Rocz. Chem.*, 40:1848 (1966)) using a synthetic sequence and reagents identical to those described for the synthesis of 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Step 5, Example A, above). The compound was obtained as an off-white solid; MP: 223-225°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 261 $(M+H)^+$ (100).

2) 6-Chloro-8-{4-[4-(1H-indole-4-yl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}quinoline

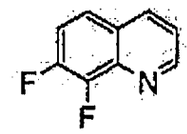


[0497] To a solution of 1-(6-chloro-quinolin-8-yl)-piperidin-4-one (Step 1, 0.13 g) and of 4-piperazino-indole (commercially available, 0.100g) in 15 mL CH_2Cl_2in 10 mL of dichloroethane, was added 0.137 g of sodium triacetoxyborohydride and 0.1 mL acetic acid. The reaction was stirred at room temperature overnight. It was quenched with 1N NaOH, and the product was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was washed with water and dried over magnesium sulfate. The product was filtered through 100 ml of silica gel using 100% Ethyl acetate, to give 0.070 g of the desired product. Mp: 224 °C; MS (ES) m/z (relative intensity): 447 (M^++-H, 100).

J) Preparation of 8-{4-[1-(7-Fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}-6-methoxyquinoline (Table 1, # 24)

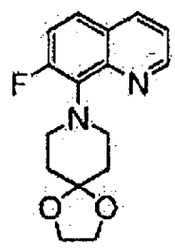


1) 7,8-Difluroquinoline (intermediate)

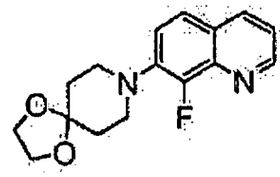


[0498] To a mixture of 2,3-difluoroaniline (commercially available, 3.57g), glycerol (5.55 g) and *m*-nitrobenzene sulfonic acid sodium salt (10.12 g) was added dropwise 70% H_2SO_4 (20 mL). The reaction was heated at 135°C for 3.5 hours and then cooled to room temperature. It was poured over ice, made basic with 50% aqueous NaOH and extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated on a rotary evaporator to give 4.13 g of the desired product as a light brown solid; MS (ES) m/z (relative intensity); 166 $(M+H)^+$ (100).

2) 8-(1.4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-7-fluoroquinoline and 7-(1.4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-fluoroquinoline (Intermediates)



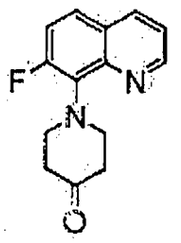
and



[0499] A mixture of 7,8-difluoroquinoline (Step 1, 0.50g) and dioxa-8-azaspiro-4.5-decane (5 mL) was heated at 120°C for 48 hours. The reaction was cooled to room temperature, poured into water and extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel. Eluting with 30% ethyl acetate in hexane provided 0.39 g of 8-(1.4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-7-fluoroquinoline as yellow oil; MS (ES) m/z (relative intensity): 289 $(M+H)^+$ (100).

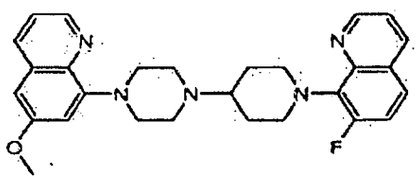
[0500] The eluent was then switched to 50% ethyl acetate in hexane, which provided 0.23 g of the regioisomeric 7-(1.4-dioxa-8-azaspirol[4.5]dec-8-yl)-8-fluoroquinoline as a white solid; MS (ES) m/z (relative intensity): 289 (M+H)+ (100).

3) 1-(7-Fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-one (Intermediate)



[0501] To a solution of 8-(1.4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-7-fluoroquinoline (Step 2, 1.73 g) in tetrahydrofuran (50 mL) was added aq. 2N aqueous HCl (10 mL). The resulting mixture was stirred at 50°C for 3 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, poured into 2.5 N aqueous NaOH and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to give 1.17 g of the desired product as a yellow oil; MS (ES) m/z (relative intensity): 245 $(M+H)^+$ (100).

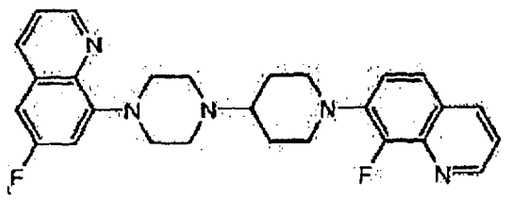
4) 8-{4-[1-(7-Fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}-6-methoxyquinoline (Final product)



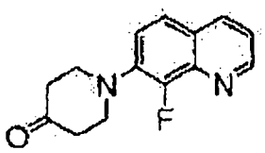
[0502] To a solution of 1-(7-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-one (Step 3, 0.26 g) and 6-methyoxy-8-(1-piperazinyl)quinoline (Example A, Step 4; 0.26 g) in anhydrous methanol (10 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.11 g). The resulting mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 18 hours. An additional aliquot of sodium cyanoborohydride (0.11 g) was added and stirring at room temperature was continued for another 24 hours. The resulting reaction mixture was poured into brine and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The

crude product was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/acetone to give the desired product, which was converted to its trihydrochloride salt in CH_2Cl_2 using 1M HCl/Et_2O to provide 0.12 g of a yellow solid; MS (ES) m/z (relative intensity): 472 (M+H)+ (100).

K) 6-Fluoro-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-yl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}quinoline (Table 1, #25)



1) 1-(8-Fluoroquinolin-7-yl)piperidin-4-one (Intermediate)



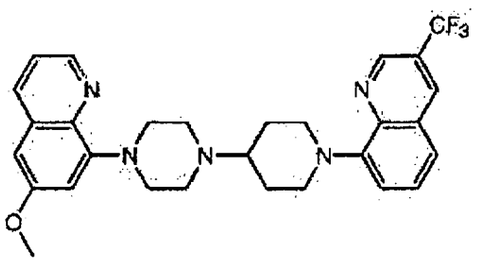
[0503] To a solution of 7-(1.4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-fluoroquinoline (Example J, Step 2; 1.30 g) in tetrahydrofuran (60 mL) was added aq. 2N aqueous HCl (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then heated at 60°C for 5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured into 1N aqueous NaOH and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography using hexane/acetone to give 0.89 g of the desired product as a yellow solid; MS (ES) m/z (relative intensity): 245 (M+H)+ (100).

2) 6-Fluoro-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-yl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}quinoline (Final product)

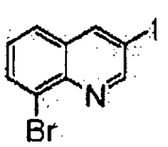
[0504] To a solution of 1-(8-fluoroquinolin-7-yl)piperidin-4-one (Step 1, 0.25 g) and 6-fluoro-8-(1-piperazinyl)quinoline (Example B, Step 3; 0.25 g) in anhydrous methanol (10 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.11 g). The resulting

mixture was stirred at room temperature for 18 hours. An additional aliquot of sodium cyanoborohydride (0.10 g) was added and stirring at room temperature was continued for another 24 hours. The reaction mixture was poured into brine and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was isolated by flash chromatography on silica gel using hexane/acetone to give the desired product as a off-white solid, which was converted to its trihydrochloride salt in CH_2Cl_2/Et_2O diethyl ether using 1M HCl/Et_2O to provide 0.11 g as a yellow solid; MS (ES) m/z (relative intensity): 460 (M+H)+ (100).

L) 8-{4-[4-(6-Methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl}-3-(trifluoromethyl)quinoline (Table 1, #22)

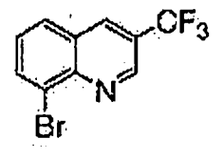


1) 8-Bromo-3-iodoquinoline (intermediate)



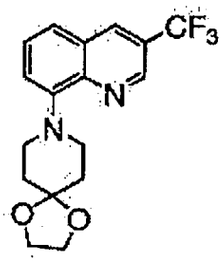
[0505] To a solution of 8-bromoquinoline (commercially available, 1.0 g) in glacial acetic acid (6 mL) was added portionwise, N-iodosuccinimide (1.08 g). The resulting mixture was stirred at 70°C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and concentrated on a rotary evaporator. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica using hexane/ethyl acetate to give 0.74 g of the desired product as a white solid; MS (ES) m/z (relative intensity): 334 $(M+H)^+$ (100).

2) 8-Bromo-3-(trifluoromethyl)quinoline (intermediate)



[0506] A mixture of cuprous iodide (0.25 g) and potassium fluoride (0.077 g) was placed under a high vacuum and heated until the solid assumed a sight green color. The cooled solid mass was suspended in anhydrous N-methylpyrrolidinone (5 mL) and then treated with 8-bromo-3-iodoquinoline (Step 1, 0.40 g), followed by trifluoromethyl-trimethylsilane (0.17g). The resulting mixture was stirred at 50°C for 18 hours. The mixture was then cooled to room temperature and poured into 15% aqueous NH_4OH and then extracted with Et_2O. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to give 0.24 g of the desired product as a brown oil; MS (ES) m/z (relative intensity); 277 $(M+H)^+$ (100).

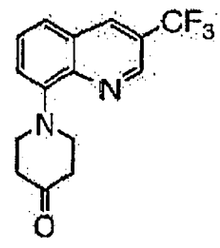
3) 8-(1.4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-(trifluoromethyl)quinoline (intermediate)



[0507] To a solution of mixture 8-bromo-3-(trifluoromethyl)quinoline (Step 2, 0.22 g) in anhydrous tetrahydrofuran was added tris (dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.03 g), sodium *tert*-butoxide (0.085 g), 2.2'-bis(diphenylphosphino)-1.1'-binapthyl (BINAP, 0.02 g), tetrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) (0.037) g) and 1.4-dioxo-8-azaspiro-4.5-decane (0.14 g). The resulting mixture was stirred at 70°C for 18 hours under a nitrogen

atmosphere. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with CH_2Cl_2, filtered through celite and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to give 0.21 g of the desired product as a beige solid; MS (ES) m/z (relative intensity); 399 $(M+H)^+$ (100).

4) 1-[3-(Trifluoromethyl)quinolin-8-yl]piperidin-4-one (intermediate)

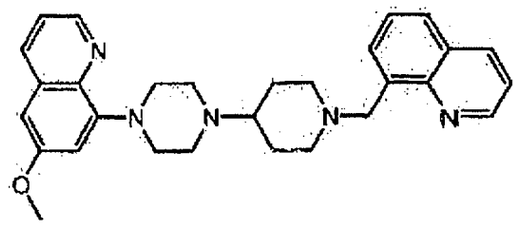


[0508] A solution of 8-(1.4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-y1)-3-(trifluoromethyl)quinoline (Step 3, 0.19 g) in tetrahydrofuran (3 mL) was treated with 2N aqueous HC1(1 mL) and then stirred at 40°C for 18 hours. The mixture was cooled to room temperature and concentrated on a rotary evaporator. The residue was taken up in CH_2Cl_2, washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give 0.11 g of the desired product as a yellow oil; MS (ES) m/z (relative intensity); 295 (M+H)+ (100).

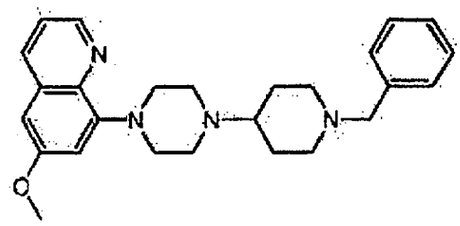
5) 8-{4-[4-(6-Methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl]piperidin-1-yl}-3-(trifluoromethyl)quinoline

[0509] A mixture of 6-methoxy-8-piperazinoquinoline (Example A, Step 4; 0.0825 g) and 1-[3-(trifluoromethyl)quinolin-8-yl]piperidin-4-one (0.1 g) in methanol (5 mL) was treated with sodium cyanoborohydride (Step 4, 0.032 g). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then concentrated on a rotary evaporator. The residue was taken up in CH_2C_2, washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to give the desired product, which was converted to its dihydrochloride salt in using 1N HC1/Et_2O to yield 0.035 g as a yellow solid; MS (ES) m/z (relative intensity): 522 $(M+H)^+$ (100).

M) 6-Methoxy-8-{4-[1-(quinolin-8-ylmethyl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}quinoline (Table 1, # 23)

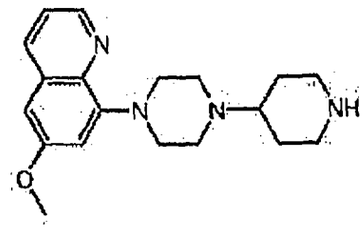


1) 8-[4-(1-Benzylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-6-methoxyquinoline (intermediate)



[0510] To a stirred mixture of 6-methoxy-8-piperazinoquinoline (Example A, Step 4, 0.24 g) and 4-benzyl-1-piperidinone (0.20 mL) in methanol (12 mL) was added glacial acetic acid (0.06 g), followed by sodium cyanoborohydride (0.123 g). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then concentrated on a rotary evaporator and re-dissolved in CH_2Cl_2. The solution was washed with water and brine and then dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to give 0.23 g of the desired product as an off-white solid; MS (ES) m/z (relative intensity); 417 (M+H)+ (100).

2) 6-Methoxy-8-(4-piperidin-4-ylpiperazin-1-yl)quinoline (intermediate)

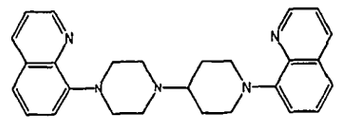


[0511] A solution of 8-[4-(1-benzylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-6-methoxyquinoline (Step 1, 0.22 g) and vinylchloroformate (0.067 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) was stirred at reflux for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and then concentrated on a rotary evaporator. The residue was taken up in dioxane (5mL), treated with concentrated HCl (0.35 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. The resulting reaction was concentrated on a rotary evaporator, taken up in ethanol (1 mL) and stirred at 50°C for 30 minutes. The reaction was again concentrated on a rotary evaporator and partitioned between CH_2Cl_2 and 1N aqueous NaOH. The organic layer was washed with water and then brine and was then dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/methanol/conc, NH_4OH to give 0.14 g of the desired product as a yellow oil; MS (ES) m/z (relative intensity); 326 $(M+H)^+$ (100).

3) 6-Methoxy-8-{4-[1-(quinolin-8-ylmethyl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}quinoline (final product)

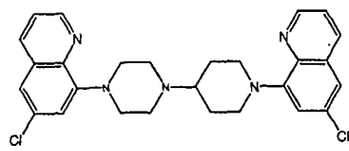
[0512] To a mixture of 6-methoxy-8-(4-piperidin-4-ylpiperazin-1-yl)quinoline (Step 2, 0.06 g) and 8-(bromo)methylquinoline (commercially available, 0.055 g) in anhydrous dimethylsulfoxide (5 mL) was added anhydrous K_2CO_3 (0.051 g). The resulting mixture was stirred at 70°C for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and brine and was then dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give the desired product, which was converted to its dihydrochloride salt in CH_2Cl_2 using 1N HCl/Et_2O to give 0.31 g of a light yellow solid; MS (ES) m/z (relative intensity); 468 $(M+H)^+$ (100).

N) Preparation of 8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}quinoline (Table 1, #3)

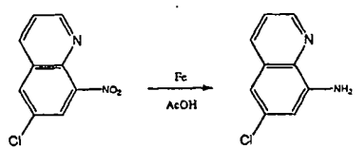


[0513] Using the synthetic methods described in previous examples, 8-(piperazin-1-yl)quinoline (Oruz *et al.*, *J. Med. Chem.* 45:4128 (2002)) and 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 5, above) were reacted with sodium triacetoxyborohydride to give the desired product as a light yellow solid; MP. 194 – 196°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 424 $(M+H)^+$ (100).

O) Preparation of 6-chloro-8-{4-[4-(6-chloro-8-quinolinyl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}quinoline (Table 1, #4)

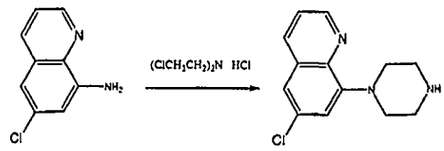


1) 6-Chloro-8-aminoquinoline



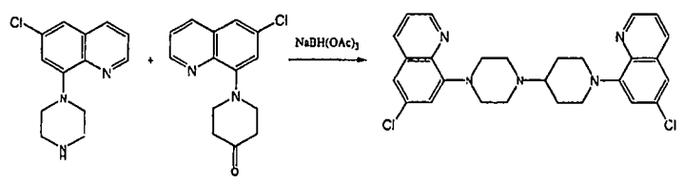
[0514] To a hot suspension of 6-chloro-8-nitroquinoline (Mosher, *et al.*, *Org. Syn.* 27:48 (1947), 0.8 g) in a mixture of ethanol/glacial acetic acid/water (2:2:1, 25 mL) was added iron powder (0.5 g) portionwise. The resulting mixture was stirred at reflux for 1.5 hours. The reaction was the cooled to room temperature, filtered through celite and made basic by addition of solid Na_2CO_3. The aqueous mixture was extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give the desired product (0.5 g) as a yellow solid; MP. 70 – 73°C; MS (ES) m/z (relative intensity) 179 $(M+H)^+$ (100).

2) 6-Chloro-8-piperazin-1-yl-quinoline



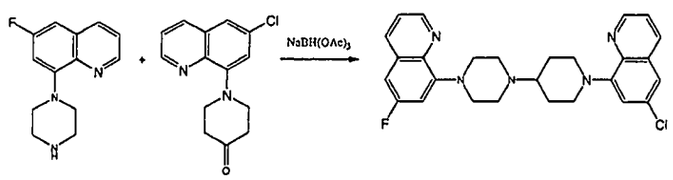
[0515] 8-amino-6-chloroquinoline (Step 1, 0.49 g) and bis(chloroethyl)amine hydrochloride (0.49 g) were dissolved in chlorobenzene (13 mL) and heated with vigorous stirring at 135°C for 5 days. The reaction was cooled to room temperature, diluted with water and extracted with Et_2O. The aqueous phase was made basic by addition of solid Na_2CO3 and then extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give the desired compound (0.20 g) as a yellow semi-solid; MS (ES) m/z (relative intensity) 248 $(M+H)^+$ (100).

3) Preparation of 6-chloro-8-{4-[4-(6-chloro-8-quinolinyl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}quinoline



[0516] Using the synthetic methods described in previous examples, 6-chloro-8-(piperazin-1-yl)quinoline (Step 2) and 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example I, Step 1, above) were reacted with sodium triacetoxyborohydride to give the desired product as an off-white solid; MP. 269 – 271°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 493 $(M+H)^+$ (100).

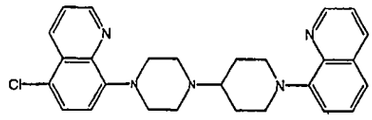
P) Preparation of 8-{4-[1-(6-chloro-8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}-6-fluoroquinoline (Table 1, #5)



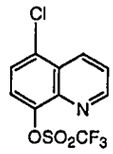
[0517] Using the synthetic methods described in previous examples, 6-fluoro-8-(piperazin-1-yl)quinoline (Example B, Step 3, above) and 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example I, Step 1, above) were reacted with sodium triacetoxyborohydride to

give the desired product as a white solid; MP. 256 – 258°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 477 $(M+H)^+$ (100).

R) Preparation of 5-chloro-8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}quinoline (Table 1, #8)

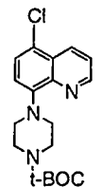


1) 5-Chloro-8-(trifluoromethylsulfonyloxy)quinoline



[0518] To a suspension of 5-chloro, 8-hydroxy-quinoline (commercially available, 8.95 g) in 100 ml CH_2Cl_2, TEA is added (20 ml). The mixture becomes homogeneous and is then cooled to –15°C. The suspension dissolved, then cooled to -15°C. A solution of 21.1 g of triflic anhydride in 50 ml of CH_2Cl_2, is added drop by drop with cooling. After complete addition, the reaction was stirred at -15°C for ½ hour; The reaction was diluted with CH_2Cl_2, washed with a solution of $NaHCO_3$, then with water dried and the solvent was removed to give 15.0 g of product. MP: 80-83 °C. MS (ES) m/z (relative intensity): 312 (M^++-H, 100

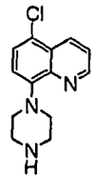
2) 5-Chloro- 8-[(4-*tert*-butoxycarbonyl)-piperazin-1-yl]quinoline



[0519] To a mixture of 5-chloro-8-(trifluoromethylsulfonyloxy)quinoline (Step 1, 4.0 g) in tetrahydrofuran (30 mL), was added 5.9 g of cesium carbonate (5.9 g), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binapthyl (BINAP, 0.36 g), palladium acetate (0.12 g) and *tert*-butoxycarbonylpiperazine (2.8 g). The mixture was refluxed for 5 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, diluted with Et_2O, filtered through celite and concentrated on a rotary evaporator. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 to give 2.4 g of the

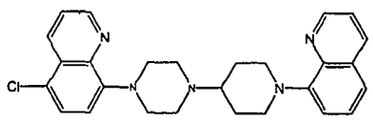
desired product as an off-white solid; MP. 127°C MS (ES) m/z (relative intensity): 348 $(M+H)^+$ (100).

3) 5-Chloro- 8-piperazinoquinoline



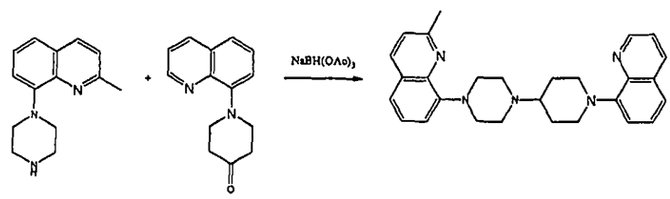
[0520] To a solution of 5-chloro- 8-[(4-*tert*-butoxycarbonyl)-piperazin-1-yl]quinoline (Step 2, 2.2 g) in dioxane (10 mL), was added 4 N HCl/dioxane (5 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. The formed precipitate was collected by vacuum filtration, dissolved in water, made basic with solid $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give 1.0 g of the desired product as a brown semi-solid; MS (ES) m/z (relative intensity): 248 $(M+H)^+$ (100).

4) 5-Chloro-8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}quinoline



[0521] Using the synthetic methods described in previous examples, 5-chloro-8-(piperazin-1-yl)quinoline (Step 3) and 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 5, above) were reacted with sodium triacetoxyborohydride to give the desired product as a beige solid; MP. 201 – 203°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 459 $(M+H)^+$ (100).

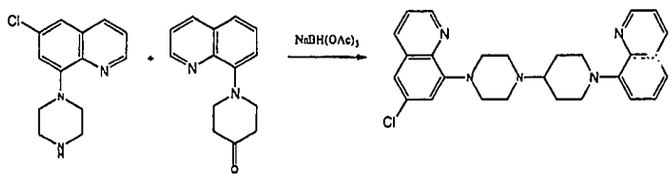
S) Preparation of 2-methyl-8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}quinoline (Table 1, #10)



[0522] Using the synthetic methods described in previous examples, 2-methyl-8-(piperazin-1-yl)quinoline (Oruz, *et al.*, *J. Med. Chem.* 45:4128 (2002)) and 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 5, above) were reacted with sodium

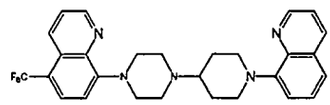
triacetoxyborohydride to give the desired product as a light brown semi-solid; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 438 $(M+H)^+$ (100).

T) Preparation of 6-chloro-8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}quinoline (Table 1, #11)

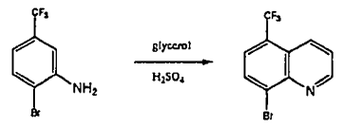


[0523] Using the synthetic methods described in previous examples, 6-chloro-8-(piperazin-1-yl)quinoline (Example O, step 2, above) and 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 5, above) were reacted with sodium triacetoxyborohydride to give the desired product as a white solid; MP. 209 – 211°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 459 $(M+H)^+$ (100).

U) Preparation of 8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}-5-(trifluoromethyl)quinoline (Table 1, #12)

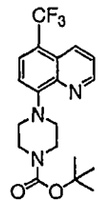


1) <u>8-Bromo-5-(trifluorommethyl)quinoline</u>



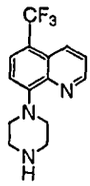
[0524] To a mixture of 2-bromo-4-(trifluoromethyl)aniline (commercially available, 5.0 g), glycerol (3.8 g) and m-nitrobenzene sulfonic acid sodium salt 7.0 g) was added 18 ml of 70 % sulfuric acid dropwise. The reaction temperature was raised to 150° C for 4 hours. The mixture then was cooled to room temperature, poured on ice water and filtered through celite. The filtrate was neutralized with NaOH and the resulting precipitate was collected by vacuum filtration to yield 3.00 g of the title compound as a brown solid that was used without further purification; MS (ES) m/z (relative intensity): 277 $(M+H)^+$ (100).

2) *Tert*-butyl 4-[5-(trifluoromethyl)-8-quinolinyl]-1-piperazinecarboxylate



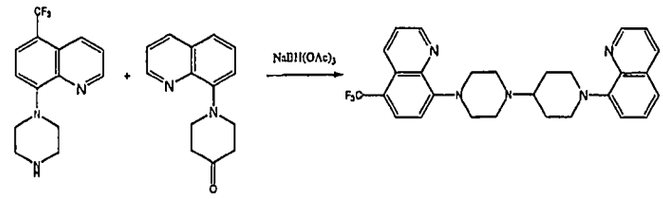
[0525] To a mixture of 5-bromo-8-trifluoromethylsulfonyloxy)quinoline (Step 1, 2.83 g) in anhydrous tetrahydrofuran (38 mL), was added tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.04 g) sodium *tert*-butoxide (5.1 g), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binapthyl (BINAP, 0.04 g), tetrakis(triphenylphosphine)-palladium (0) (0.04 g) and *tert*-butoxycarbonyl-piperazine (2.33 g). The mixture was refluxed for 3 hours under a nitrogen atmosphere. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with ether, filtered through celite and concentrated on a rotary evaporator. The crude material was purified by flash chromatography on slilca gel using 100% CH_2Cl_2 to give 0.85 g of the desired product as an off-white solid; MP. 105 - 107°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 332 $(M+H)^+$ (100).

3) 8-(1-piperazinyl)-5-(trifluoromethyl)quinoline



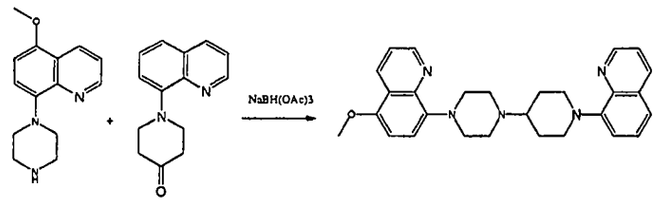
[0526] To a solution of *tert*-butyl 4-[5-(trifluoromethyl)-8-quinolinyl]-1-piperazine-carboxylate(Step 2, 0.85 g) in 5 mL dioxane was added 5 mL of 4 N HCl/dioxane. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated on a rotary evaporator, dissolved in water, neutralized with aqueous sodium hydroxide and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give 0.65 g of the desired product as an off-white solid; MP. 155-157°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 282 $(M+H)^+$ (100).

4) 8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}-5-(trifluoromethyl)-quinoline



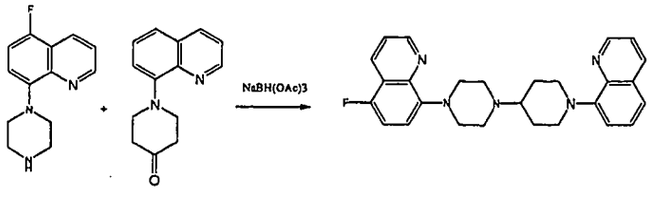
[0527] Using the synthetic methods described in previous examples, 5-(trifluoromethyl)-8-(piperazin-1-yl)quinoline (Step 3) and 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 5, above) were reacted with sodium triacetoxyborohydride to give the desired product as a white solid; MP. 202 – 204°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 492 $(M+H)^+$ (100).

V) 5-Methoxy-8-{4-[1-(8-quinolinyl)-4-piperidinyl]-1-piperazinyl}-quinoline (Table 1, #14)



[0528] Using the synthetic methods described in previous examples, 5-methoxy-8-(piperazin-1-yl)quinoline (prepared from 2-chloro-5-methoxyaniline using the methodology described for the preparation of Example N, Step 3, above) and 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 5, above) were reacted with sodium triacetoxyborohydride to give the desired product as a beige solid; MP. 218 – 220°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 454 $(M+H)^+$ (100).

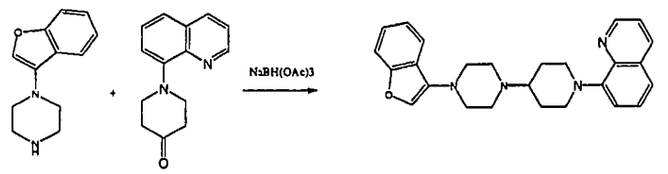
X) Preparation of 5-fluoro-8-{4-[4-(8-quinolinyl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}quinoline (Table 1, #15)



[0529] Using the synthetic methods described in previous examples, 5-fluoro 8-(piperazin-1-yl)quinoline (Prepared from commercially available 5-fluoro-8-

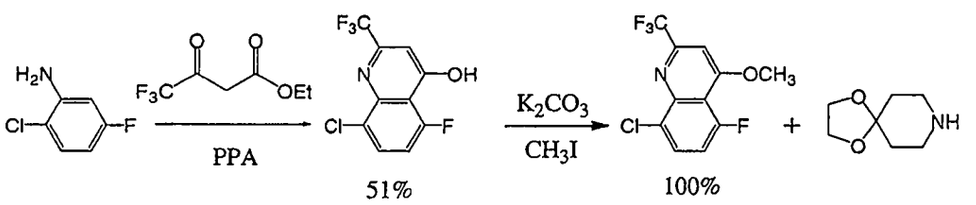
hydroxyquinoline using the methodology described for Example R, step 3, above) and 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 5, above) were reacted with sodium triacetoxyborohydride to give the desired product as a yellow solid; MP. 222 – 224°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 442 $(M+H)^+$ (100).

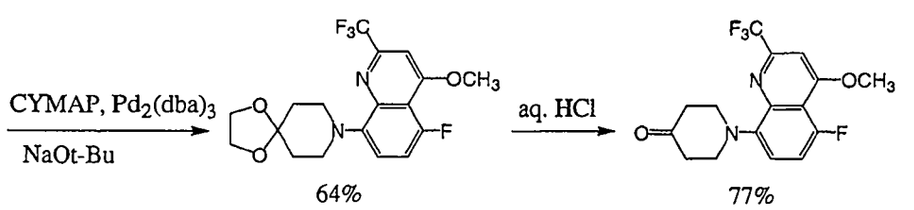
Y) 8-{4-[4-(1-Benzofuran-3-yl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl}-6-chloroquinoline (Table 1, #16)



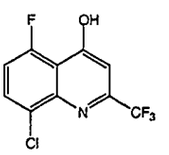
[0530] Using the synthetic methods described in previous examples, 1-(1-benzofuran-3-yl)piperazine (Prepared from commercially available benzofuran-3-one using the methodology described for Example F, step 2, above) and 1-quinolin-8-yl-piperidin-4-one (Example A, Step 5, above) were reacted with sodium triacetoxyborohydride to give the desired product as a yellow solid; MP. 86 – 88°C; MS (ES) *m/z* (relative intensity) 447 $(M+H)^+$ (100).

Z) Preparation of 5-fluoro-4-methoxy-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)quinoline and Intermediates



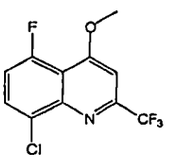


1) 8-Chloro-5-fluoro-2-(trifluoromethyl)quinolin-4-ol



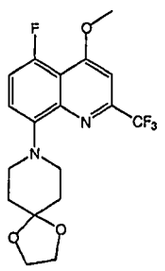
[0531] A solution of ethyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate (commercially available, 4 mL, 27.3 mmol, 1.05 eq.) in polyphosphoric acid (22 mL) was heated to 100°C. 2-chloro-5-fluoroaniline (3.78 g, 26.0 mmol, 1 eq.) was added slowly to the stirred hot solution. The resulting reaction mixture was further heated to 150°C and then stirred at that temperature overnight (approximately 18 hours). The reaction was cooled to room temperature and water was added carefully. The resulting light brown precipitate was collected by vacuum filtration, washed with water and dissolved in ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to give 3.54 g (51% yield) of the desired product as an off-white solid; MP = 141-142; MS (ES) m/z (relative intensity): 266 $(M+H)^+$ (100).

2) 8-Chloro-5-fluoro-4-methoxy-2-(trifluoromethyl)quinoline



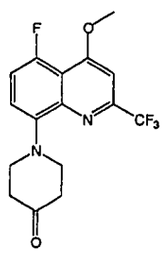
[0532] To a solution of 8-Chloro-5-fluoro-2-(trifluoromethyl)quinolin-4-ol (Step 1, 3.54 g, 13.3 mmol, 1 eq.) in acetone (75 mL) was added anhydrous K_2CO_3 (3.88 g, 28.0 mmol, 2.1 eq.), followed by iodomethane (1.8 mL, 28.9 mmol, 2.17 eq.). The resulting mixture was stirred at reflux for 1.5 hours. An additional aliquot of iodomethane (1.8 mL, 28.9 mmol, 2.17 eq.) was added and reflux was continued for an additional 1 hour. The reaction was cooled to room temperature, poured onto ice and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated on a rotary evaporator to give 3.72 g (100% yield) of the desired product as a yellow solid, which was used in subsequent reactions without further purification. An analytical sample was prepared by recrystallization from hexane/ethyl acetate; MP = 198-200°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 280 $(M+H)^+$ (100).

3) 8-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-fluoro-4-methoxy-2-(trifluoromethyl)- quinoline



[0533] To a solution of 8-chloro-5-fluoro-4-methoxy-2-(trifluoromethyl)quinoline (Step 2, 1.24 g, 4.45 mmol, 1 eq.) in anhydrous tetrahydrofuran (44 mL) was added tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.125 g, 0.14 mmol, 0.03 eq.), sodium *tert*-butoxide (0.69 g, 7.18 mmol, 1.61 eq.), 2-dicyclohexyl-phosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (CYMAP, 0.054 g, 0.14 mmol, 0.03 eq.), and 1,4-dioxo-8-azaspiro-4,5-decane (0.8 mL, 6.24 mmol, 1.4 eq.). The resulting mixture was stirred at 70°C overnight (approximately 18 hours)under a nitrogen atmosphere. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with ether, filtered through a plug of silica gel and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to give 1.09 g (64% yield) of the desired product as a beige solid; MP = 101-103°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 387 $(M+H)^+$ (100).

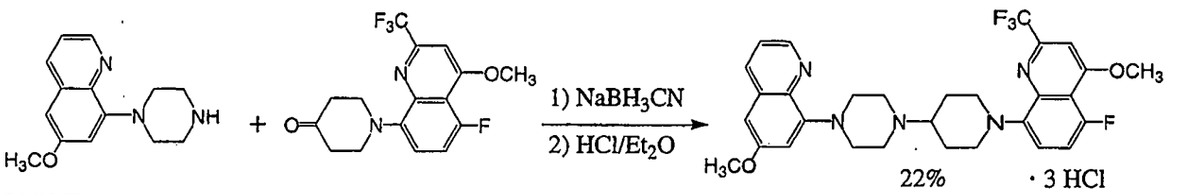
4) 1-[5-Fluoro-4-methoxy-2-(trifluoromethyl)quinolin-8-yl]piperidin-4-one



[0534] To a solution of 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-fluoro-4-methoxy-2-(trifluoro-methyl)quinoline (Step 3, 0.6 g, 1.56 mmol, 1 eq.) in tetrahydrofuran (20 mL) was added 2N aqueous HCl (6 mL). The resulting mixture was stirred at 70°C for 5 hours. The reaction was cooled to room temperature, poured into 1N aqueous sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate. The combined

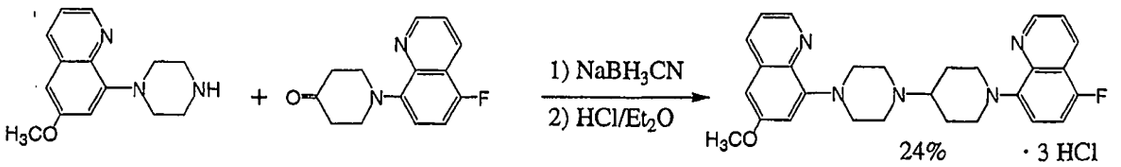
organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to give 0.41 g of the desired product as a light yellow solid; MP = 171-173C; MS (ES) m/z (relative intensity): 343 $(M+H)^+$ (100).

5) 5-fluoro-4-methoxy-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)quinoline trihydrochloride



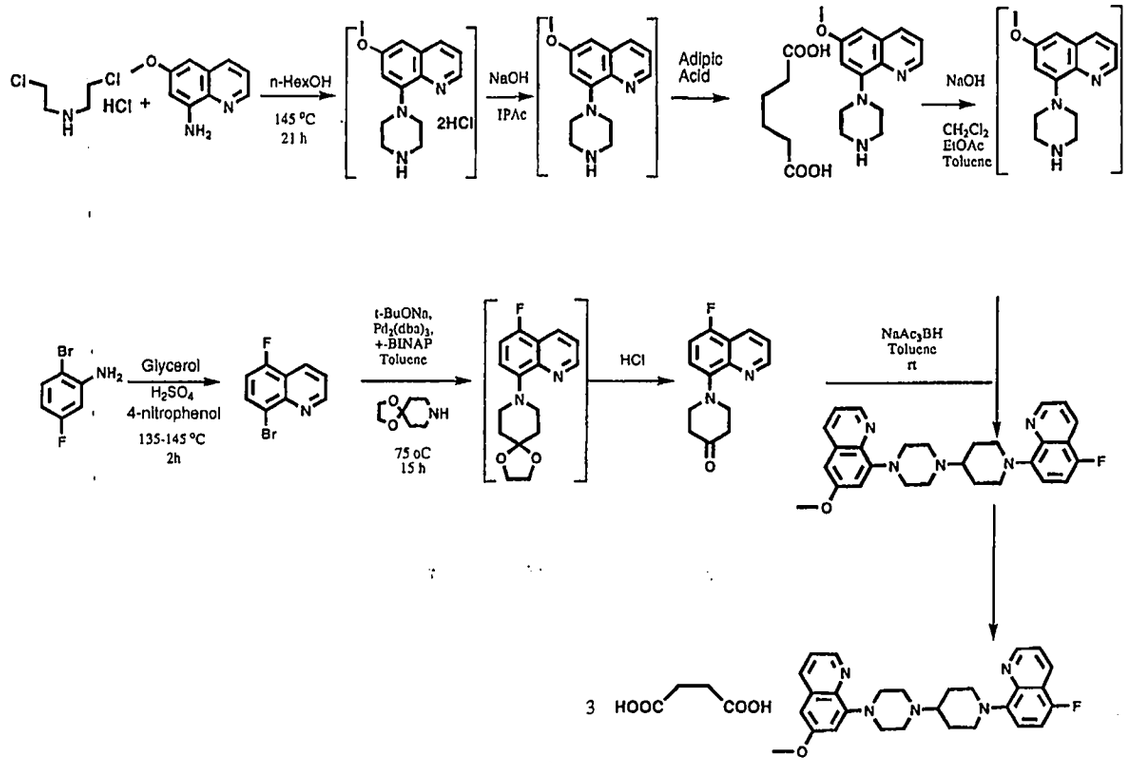
[0535] To a solution of 1-[5-fluoro-4-methoxy-2-(trifluoromethyl)quinolin-8-yl]piperidin-4-one (Step 4, 0.31 g, 0.9 mmol, 1 eq.) and 6-methoxy-8-(1-piperazinyl)quinoline (Example A, Step 4, 0.30 g, 1.23 mmol, 1.37 eq.) in anhydrous methanol (20 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.103 g, 1.64 mmol, 1.82 eq.). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature under nitrogen (app. 18 hr). An additional aliquot of sodium cyanoborohydride (0.10 g, 1.59 mmol, 1.76 eq.) was added and stirring at room temperature was continued overnight. The resulting reaction mixture was poured into brine and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated on a rotary evaporator to a yellow oil. The desired product was isolated by chromatography on a 40 g silica column (1000 mL 20% acetone in hexane followed by 500 mL 30% acetone in hexane) as a yellow solid (0.113 g, 22% yield). The free base was converted to its trihydrochloride sesquihydrate salt by dissolving it in dichloromethane (3 mL), adding diethyl ether (9 mL), cooling in an ice bath and adding 1M HCl/Et2O (1 mL). The resulting yellow solid was collected by vacuum filtration, washed with ether and dried in vacuo to give 0.152 g. MS (ES) m/z (relative intensity): 570 (M+H)+ (100).

AA) Preparation of 5-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline trihydrochloride dihydrate



[0536] 0.25 g (0.001mol) of 1-(5-fluoro-quinolin-8-yl)-piperidin-4-one (Example C, Step 3) and 0.25g (0.001mol) of 6-methoxy-8-piperazin-1-yl-quinoline (Example A, Step 4) were stirred in 20 mL of anhydrous methanol. 1.1 eq, (0.07 gm) of sodium cyanoborohydride was added and the reaction was stirred at room temperature for eighteen hours. The reaction mixture was concentrated on a rotary evaporator and the residue was taken up in ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The desired product was obtained by flash chromatography on silica gel column using ethyl acetate and converted to the trihydrochloride salt using methanolic HCl to yield 0.15 gm (24%) of the title compound as a yellow solid. Mp: 200-202°C; MS (ES) m/z (relative intensity): 472 (M+H)+ (100).

BB) Preparation of 5-Fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-quinoline and Intermediates



1) 6-methoxy-8-(1-piperazinyl)quinoline

[0537] A mixture of 8-amino-6-methoxyquinoline (150.0 g, 0.862 mol) and bis(2-chloroethyl)amine (219 g, 1.23 mol,) in 6 parts (volume of hexanol vs weight of 8-amino-6-methoxyquinoline) of 1-hexanol (900 mL) was heated to 145°C and stirred for 21 hours. Upon completion, the reaction mixture is cooled 50 – 60 °C, and 507 g of aqueous NaOH solution was added slowly. The reaction mixture was cooled to 25 – 30°C and isopropyl acetate (750 mL) was added. The mixture was clarified through a celite pad. The aqueous phase was then split off. The organic solution was treated with a slurry of adipic acid (126 g, 0.862 mol) in isopropyl acetate (250 ml). The resulting mixture was stirred for 16 hours to form 6-methoxy-8-(1-piperazinyl)quinoline adipate salt. The adipate salt was filtered and washed with isopropyl acetate (2x150 ml) and dried by nitrogen flow to give adipate of 6-Methoxy-8-piperazin-1-yl-quinoline (186 g, 55% yield) with ~97% HPLC area, 88% strength purity in 51% yield.

[0538] The salt can be recrystallized from a mixture of methanol and isopropyl acetate if further purification is required. To purify the adipate salt, 580 g of the crude adipate salt and 2.8 liter of methanol were mixed and heated to 65 °C and a dark solution was obtained. To this solution was charged slowly 1.1 liter of isopropyl acetate over 40 min at about 63 °C. The mixture was stirred at about 63 °C for about 1 h and cooled to 0-5°C. After stirring at 0-5 °C for 2 hours, the mixture was filtered and washed with 300 ml of isopropyl acetate and dried with airflow. Yield, 395 g, 68.1% recovery yield.

[0539] To liberate 6-methoxy-8-(1-piperazinyl)quinoline from its adipate salt, 100 g (0.257 mol) of the adipate salt was added into a 2-L reactor followed by the addition of 500 ml of dichloromethane. To this mixture was added 100 g of water followed by the slow (in about 15 min) addition of 41 g of 50% sodium hydroxide solution to maintain the pH in the 13-14 range, adding sodium hydroxide solution as necessary if the pH is below 10. The organic bottom layer was separated and filtered through a pad of activated basic aluminum oxide (100 g, 6.5 cm diameter x 3 cm depth). The pad was washed with 100 ml of isopropyl acetate twice. The dichloromethane was replaced by toluene by distillation under vacuum (450 to 500 mm Hg) while 3x150 ml of toluene was added into the reactor until the final volume was about 135 ml. Some white solid precipitated after distillation, the solid was removed by filtration, the filter cake was washed with 50 ml of toluene. Final volume, 185 ml, purity 97.56%, solution strength 27.4%)

2) 8-bromo-5-fluoroquinoline

[0540] To a 2-L reactor equipped with a mechanic agitator, a condenser, a thermocouple, a baffle, and nitrogen inlet were charged 228 g of water, 200 g of 2-bromo-5-fluoroaniline and 80 g of 4-nitrophenol. To this mixture was charged 96% sulfuric acid in 10-30 min at 20-120°C. The mixture was heated to 135-140°C and 194 g of glycerol was charged into the reactor over two hours at 135-145°C. The mixture was held at 135-145°C for 1 hour after the addition. The reaction mixture was cooled to below 20-50°C and slowly transferred to a 5-L reactor containing 1100 g of water and 1210 g of toluene. The 2-L reactor was washed with 300 g of water and the wash was combined into the 5-L reactor. The pH of the contents in the 5-L reactor was adjusted to pH 8-10 by adding approximately 1233 g (1370 mL)

ammonium hydroxide (28-30 % NH_3) at 20-40°C. The mixture was stirred at room temperature for 15 min and the solid by-product was filtered off while the filtrate was retained. The filter cake was washed with 400 ml of toluene and the all the filtrate was combined and charged a 3-L reactor. About 500 ml of 8.5% KOH solution was charged into the 3-L reactor and stirred for 10 min and bottom aqueous layer was spit off. A second portion of 500 ml of 8.5% KOH solution was added and the mixture was stirred for 15 min and the bottom aqueous layer was split off. Water 500 ml was added and stirred for 15 min before the bottom aqueous layer was split off. The organic layer was heated to distill off about 100-200 ml of toluene to azeotropically remove water. A clear solution will be obtained. Typical yield 178g real 8-bromo-5-fluoroquinoline, ~75%.

[0541] Alternatively, 8-bromo-5-fluoroquinoline was prepared by adding a warm mixture containing 2-bromo-5-fluoroaniline (100g, 1.0 eq), 4-nitrophenol (40g, 0.54 eq), and glycerol (97 g, 2.0 eq) over 1.5 hours to sulfuric acid (267 ml) and water (114 mL) at 140-150°C. The initial mixture showed 37.8% 4-nitrophenol by relative HPLC area%. Samples showed 4.7% 4-nitrophenol immediately after adding 50% of mixed starting materials and 5.0% immediately after adding all of the materials. The yield upon workup was 87.5%, with total impurities 0.29%. Addition of less (0.46 eq, 34 g) 4-nitrophenol also successfully produced the intermediate of interest at acceptable yield.

3) <u>1-(5-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-one</u>

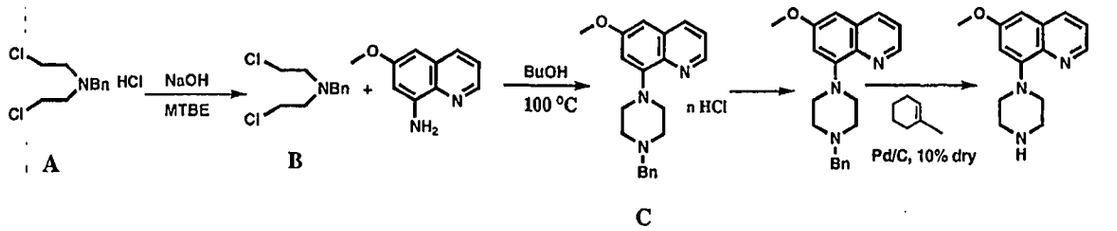
[0542] To a 5-L jacketed cylindrical reactor equipped with an impeller-style agitator, condenser, thermocouple, and vacuum/nitrogen inlet was charged 2-L, 15% toluene solution of 8-bromo-5-fluoroquinoline, 209 g of 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decane. Meanwhile in a 500-mL Erlenmeyer flask, a suspension of 16.5 g (26.5 mmol) ±-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diylbis[diphenyl-Phosphine, and 6.08 g (6.64 mmol) tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-diphenyl-1,4-pentadien-3-one]]dipalladium in 260 g of toluene was prepared. This freshly made suspension was charged into the 5-L reactor followed by a rinse of 170 g of toluene. 166 g sodium tert-butoxide was then charged into the reactor followed by a rinse with 430 g of toluene. The reactor was degassed by vacuum to less than 125 mmHg and then filled with nitrogen to atmosphere three times. The mixture was then heated to 50-60 °C and stirred for 1 h and then heat to 65-75 ° and stirred at this temperature for about 10

hours. The mixture was cooled to 40-50°C and then quenched with 800 g of water. The lower aqueous layer was split off and the volume of the organic layer was reduced to about 1.5 L by vacuum distillation. To this residual was charged 2.28 kg of 20% sulfuric acid at 25-30 °C. The mixture was stirred for an hour and was clarified by filtration and a bi-phase filtrate was obtained. The aqueous phase was split and retained. Toluene 870 g was added to the aqueous solution and the mixture was neutralized by slowly adding 770 g 50% sodium hydroxide solution. The lower aqueous layer was split off and extracted with 600 g of toluene. The organic layers were combined and the volume of the reaction was reduced to about 1 L by vacuum distillation. The residue was cooled to room temperature and 480 g of toluene was charged. The mixture was heated to 45-55 °C to form a clear solution, which was filtered through a celite/charcoal pad to remove palladium. The filtrate was concentrated by vacuum distillation to about 0.7 L and diluted with 620 g heptane, cooled to –15 to-5 °C to form a slurry. The solid was collected by filtration. The product was dried by air flow at room temperature. Typical yield is about 70%.

4) 5-fluoro-8-{4-[4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl]piperidin-1-yl}quinoline

[0543] Toluene (118 g), sodium triacetoxyborohydride (44.5 g) were mixed at 0°C to room temperature. To this mixture was charged a premixed toluene solution of 6-methoxy-8-(1-piperazinyl)quinoline (Step 1, 160 g, 27.4wt% in toluene) and 1-(5-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-one (Step 3, 41 g). The resulting mixture was stirred for 2 to 3 hours at about 30°C. KOH solution (443 g 9% in water) was charged to quench the residual sodium triacetoxyborohydride. Heptane (118 g) was added to further precipitate the product. The product was then filtered and washed with ethanol (2x100 ml). Yield 68 g, 86%. This crude product (67 g) was dissolved in 586 g dichloromethane and passed through a charcoal/celite pad to remove palladium. The dichloromethane was distilled off while 400 g of ethanol was slowly added at the same time. The resulting slurry was filtered and washed with ethanol twice (65 g +100 g). The product was dried in oven at 55°C overnight. Purification recovery yield 59.9 g, 89.4%.

CC) 6-methoxy-8-(1-piperazinyl)quinoline



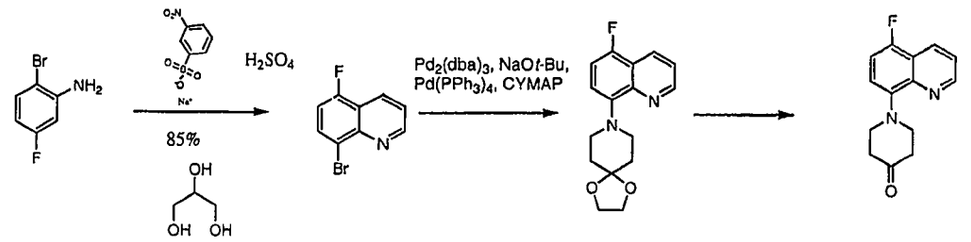
[0544] 6-methoxy-8-(1-piperazinyl)quinoline (Example P, Step 1) is also prepared as shown in the reaction scheme above. To a 2 L reactor equipped with a mechanic stirrer, an addition funnel, a thermocouple, nitrogen inlet and a bottom outlet was added 442 g of water, 134.5 g (0.5 mol) compound A and 177 g methyl tert-butyl ether. To this mixture was slowly added 125 ml 5 N sodium hydroxide in 20 min. The mixture was stirred for 10 min and the aqueous layer was split off. The organic layer was washed with 20% aq sodium chloride solution twice (2x200 g). The methyl tert-butyl ether was distilled off and the product was obtained as an oil, crude yield: 117 g~100% yield (still containing trace amount solvent).

[0545] To a 1-L reactor a mechanic stirrer, a thermocouple, and nitrogen inlet was charged with 380 g of butanol, 42 g of 8-amino-6-methyoxyquinoline, and 97 g of compound B (nor-mustard free amine). The mixture was heated to 100°C for 18 hours before cooled to 0-5 °C. The solid was formed upon cooling and was filled with nitrogen protection (solid is hygroscopic). The filter cake was washed with 100 g cold butanol and 2x 200 g of MTBE. The solid was dissolved in 160 g of water to obtain an orange solution. This orange solution was slowly charged into a 2-L reactor containing a potassium hydroxide solution prepared with 537 g water and 60 g 45% KOH. The product was precipitated upon addition into the base. The slurry was stirred for 1 h and then filtered. The filter cake was washed with 100g water, 100g MeOH and 100 g methyl tert-butyl ether. The product was dried under vacuum at 50°C. Weight = 48.2 g, 60%

[0546] To a 100 ml flask equipped with a stirrer, a thermocouple, a condenser and nitrogen inlet was charged ethanol (2B) 27 g, compound C (2 g), methylcyclohexene

(10 g) and 0.6 g of dry 10% palladium on carbon. The mixture was heated to reflux for 30 h and cooled to ambient temperature. The palladium on carbon was filtered off, the solvent was removed by rotavap, and the resulting compound isolated (weight 1.7 g (>100%, the product contained small amount of solvent)).

DD) 1-(5-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-one



[0547] 1-(5-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-one (Example P, Step 3) is also prepared as shown in the reaction scheme above. To a 500 ml flask equipped with a stirrer, a thermocouple, a condenser and nitrogen inlet were charged 50 g 2-bromo-5-fluoroaniline and 60 g glycerol. The mixture was heated to 60°C and 55 g nitrobenzene sulfonic acid was charged in portion. The mixture was then heated to 100-110 °C, started charge 200 ml 70% sulfuric acid. After sulfuric acid addition, the mixture was heat to 130°C and stirred for 3 hours before cooled to room temperature. Water (300 g) was added and a grayish by product was filtered off. The filtrate was slowly added into a 2-L reactor containing a mix of 420 g 50% NaOH, 420 g of water, 352 g methyl tert-butyl ether. After filtering off small amount solid, the aqueous layer was split off and the organic layer was washed with 10% NaOH (2x100 ml), 20% NaCl (2x200 ml), the solvent was removed, weight 56 g, 89.8%.

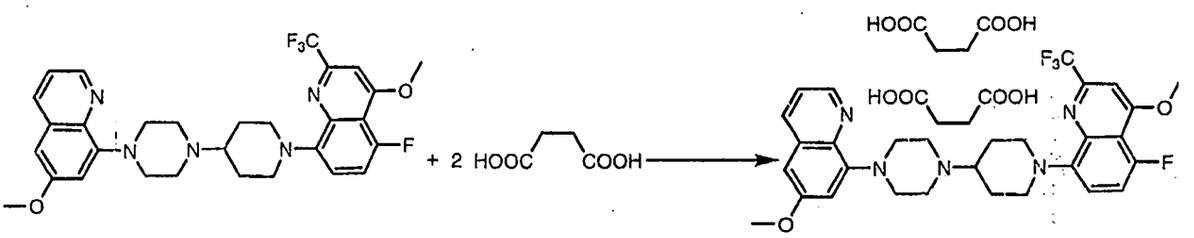
[0548] To a 2-L reactor with a stirrer, a thermocouple, a condenser and nitrogen inlet were charged 8-bromo-5fluoroquinoline (50 g), tetrahydrofuran (795 g), Pd2(dba)3 (3.78 g), Cymap (1.6 g), and 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decane (47.3 g). the mixture was heated to reflux (66°C) and the reaction was complete. The reaction mixture was quenched into a 5 L reactor containing 1000 g of water and 640 g of MTBE. The bottom aqueous layer was split off and the organic layer was washed with 5% NaOH (1120 g) and 20% NaCl (2x100 g). The solvent was evaporated, weight 87 g vs 79.4 g by theory.

[0549] The remaining steps are as described above in Example P, Step 3.

DD) Preparation of 6-methoxy-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline trisuccinate salt (Polymorph Form A)

[0550] 6-Methoxy-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline (1.5089 g) was slurried in 100 mL of dichloromethane (99.8% HPLC) to obtain a clear light yellow solution of free base. Succinic acid (99%; 258.6 mg) was dissolved in 17 mL of acetone (99% HPLC). Then 15.275 mL of the succinic acid solution was added to 20 mL of the free base solution slowly. No immediate precipitation was observed. The resulting solution was allowed to evaporate to dryness at room temperature. The solid was analyzed by powder X-ray diffraction and found to be crystalline having Form A.

EE) Preparation of 5-Fluoro-4-methoxy-8-(4-(4-(6-methoxy-quinolin-8-yl)-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-quinoline disuccinate salt



[0551] The free base of 5-fluoro-4-methoxy-8-(4-(4-(6-methoxy-quinolin-8-yl)-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-quinoline was prepared as described in Example Z. This compound was further isolated by conversion to a disuccinic acid. To a 12-L reactor equipped with heating mantle, thermocouple and nitrogen inlet were charged 124 g of succinic acid and 2470 g of acetone. The mixture was heated to 50°C and a colorless solution was formed. Meanwhile, in a 3-L flask were charged 240 g of 5-fluoro-4-methoxy-8-(4-(4-(6-methoxy-quinolin-8-yl)-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-quinoline and 2250 g of tetrahydrofuran (THF). 5-Fluoro-4-methoxy-8-(4-(4-(6-methoxy-quinolin-8-yl)-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-quinoline in THF mixture was heated to 50°C and a yellow solution was achieved. This yellow solution was slowly (over the course of about 3 hours) charged into the 12-L reactor while maintaining both solutions at a temperature of about 50°C. The resulting slurry was stirred over night at room temperature, and then cooled to 5-10°C. After stirring at 5-10 °C for 2 hours, the slurry was filtered and the product was washed with acetone 3x600 ml. The product was dried with airflow at room temperature for 3 hours.

[00100] The weight of the resulting product was 311 g, or about 91.6% yield. NMR analysis indicated that the compound was the disuccinate salt form of 5-fluoro-4-methoxy-8-(4-(4-(6-methoxy-quinolin-8-yl)-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl)-2-trifluoromethyl-quinoline. In addition, residual solvents were found at concentrations of 0.047% for acetone, 0.027% for THF, and 0.14% for water.

BIOLOGICAL ASSAYS AND PROCEDURES

Novel Object Recognition Model

[0552] Male Long-Evans hooded rats (~200g at the time of testing) were individually housed with *ad libitum* access to food and water. Novel object recognition (NOR) training and testing was performed in a circular field (diameter ~70cm, 30cm high) constructed out of plastic and containing soiled bedding (without feces). The field was surrounded by black curtains to mask extra-field cues and was located in a dimly lit room (~10 lux at the level of the area) in the presence of white noise (~65 dB). Animal performance was tracked by video and monitored by an experimenter located outside of the testing room. Objects, constructed with Duplo® (Lego), could be affixed to the floor in one of four locations spaced evenly around the field approximately 10 cm from the field's edge. To avoid possible olfactory cues, multiple copies of the objects were used throughout the study and were cleaned with a 30% ethanol solution between animals.

[0553] The visual recognition task was divided into 3 sessions - habituation, a sample trial and a choice trial. During habituation the animals were placed into the field containing 2 identical yellow cubes (~10cm x 10cm x 10cm) and were allowed to explore the field for ten minutes. Following habituation, rats were returned to their home cage. One day after habituation, animals were dosed with a test compound and following the pretreatment interval the sample trial was initiated. During the sample trial, rats were allowed to explore the field, now containing two identical stimuli (complex, multicolored, Duplo objects; ~10cm x 10cm x 10 cm) located at opposing compass points, for 5 minutes. The amount of time investigating the objects was recorded for the entire trial. Investigation was defined as orientation toward the object with the nose of the rat within <2cm of the object. Following the sample trial rats were returned to their home cages for the 48 hour inter-trial interval and then tested in the choice trial for recognition memory. The choice trial consisted of a 5 minute

exploration of the field containing both a familiar, previously explored, object and a novel object with an investigator again recording contact time. The location of the objects, counterbalanced across treatment groups, remained constant for each animal during the habituation, sample and choice trials.

[0554] The effect of treatment on object exploration during trial one was examined using a one-way ANOVA on total contact time followed by Fisher's LSD group mean pair-wise comparisons. The amount of time exploring the novel and familiar objects across treatment groups was analyzed using a repeated measures ANOVA followed by Fisher's LSD post-hoc comparisons. Significantly more time spent exploring the novel object than the familiar one represents intact recognition memory for that treatment group. Control and untreated animals show no significant differences between familiar and novel object exploration following the 48 hour delay indicating no memory for the sample trial (significant differences are evident with shorter delays).

[0555] Treatments: Animals were treated with a compound of the invention 60 minutes prior to the sample trials. Each candidate compound was dissolved in the appropriate vehicle and administered orally at 1 ml/kg.

[0556] Representative compounds of the invention were tested according to the protocol described. In these experiments, a positive effect of a compound on recognition memory is demonstrated by animals spending significantly more time exploring the novel object than the familiar one. It was found that the tested compounds had a positive effect on recognition memory. Doses of the representative compounds of the invention that were identified as having a positive effect in this assay were dosed at 0.3 – 10 mg/kg p.o., with 10 mg/kg p.o. being the highest dose tested. These data demonstrate that selected compounds of the invention are useful for improving recognition memory, and that the protocol is suitable for identifying compounds that have a positive effect on recognition memory.

Synergy of Test Compounds with Acetylcholinesterase Inhibitors

[0557] Acetylcholinesterase inhibitors are currently used to treat mild cognitive deficits resulting from Alzheimer's disease. However, the use of acetylcholinesterase inhibitors is hindered by the side effects often seen with this class of therapeutic agent, and have limited efficacy. Representative compounds of the invention were shown to

have a synergistic effect on the cognitive enhancing properties of a representative acetylcholinesterase inhibitor, Aricept®, lowering the dose of both agents required to obtain efficacy in the Novel Object Recognition Model.

[0558] Novel Object Recognition Model: The Novel Object Recognition Model was employed as described above. Sub-threshold doses (doses that did not provide a positive effect on recognition memory) of Aricept® and representative compounds of this invention were administered to test animals and their effects on recognition memory were recorded as described above.

[0559] Treatments: Animals were treated with a compound of the invention 60 minutes prior to the sample trials. Each candidate compound was dissolved in an appropriate vehicle and administered orally. The same animals were then treated with Aricept® 30 minutes prior to the sample trials. Aricept® was dissolved in an appropriate vehicle and administered intraperitoneally.

[0560] Animals were separately administered sub-threshold doses of Aricept® (0.5 mg/kg i.p.) or a representative compound of the invention (0.1 mg/kg p.o.). When administered separately, the contact times for the animals in the familiar and novel environments were not statistically different ($P<0.05$). Co-administration of Aricept® and the each of candidate compounds at the same doses used in the separate administration test for each agent resulted in a statistically significant decrease in the contact time for the familiar environment compared to the novel environment ($P<0.05$). The decrease in contact time averaged more than 10 seconds. These data suggest co-administration of a representative compound of the invention and a cognitive enhancer resulted in a positive effect of recognition memory, as demonstrated by the animals spending significantly more time exploring the novel object than the familiar one. These data demonstrate that this test is effective in identifying a synergistic effect between representative compounds and cognitive enhancers to enhance cognition.

Treatment of Sexual Dysfunction

[0561] An animal model was used to demonstrate the utility of treating or preventing sexual dysfunction, e.g., sexual dysfunction associated with SSRI treatment, with compounds of this invention. The animal model is based on the finding that sexually experienced rats that are administered an SSRI, a drug used to

treat certain conditions such as depression, display a reduction in the number of non-contact penile erections. SSRI treatment is associated with sexual dysfunction in human subjects. In general, the animal model exposes sexually experienced male rats (Sprague-Dawley rats) to female rats in estrous in a novel testing arena that is not the regular housing environment. The number of non-contact penile erections is assayed over a specified test period, e.g., 30 minutes (Sukoff, Rizzo, *et al.*, 2006, *Society for Neurosci. Abstr.* 559.4; United States Application Serial No. 60/682,3379, filed May 19, 2005). In the experiments described herein, animals were generally treated either with 0.9% saline (vehicle) or a drug (*i.e., a compound of the invention*) in the vehicle.

[0562] The ability of fluoxetine, an SSRI associated with sexual dysfunction in humans, to cause sexual dysfunction in the animal model was tested by examining a 10 mg/kg dose of fluoxetine or vehicle alone (0.9% saline), each administered intraperitoneally, once daily for 14 days, on the number of non-contact penile erections over a 30 minute trial period. Fluoxetine produced a decrease in sexual function under these experimental conditions compared to treatment with vehicle alone. These data demonstrate that sexual dysfunction is induced in the animal model using SSRIs, thereby providing support for the validity of using the animal model.

[0563] To examine the time course of the effects of a drug that causes sexual dysfunction, rats that were handled and tested as described above were treated acutely: rats were treated with vehicle for 6 days, and on the test day (day 7) instead of vehicle, the animals received a single dose of fluoxetine in vehicle (i.p.). For a subchronic (7 day) study, fluoxetine was administered each day for 7 days and the animals were evaluated on test day 7. For the chronic 14 day study, fluoxetine was administered each day for 14 days and the animals were tested on day 14. Each fluoxetine dose was 10 mg/kg in vehicle and was delivered i.p. on each of the test days as described above. The testing session for each section of the study was begun immediately following compound administration and the behavior observed for 30 minutes immediately following the drug administration.

[0564] It was found that both a sub-chronic and chronic administration of fluoxetine were associated with a significant increase in sexual dysfunction, further demonstrating the utility of the animal model for sexual dysfunction testing.

[0565] To test the ability of the compounds of this invention to ameliorate the effects of sexual dysfunction, sexually experienced rats were administered fluoxetine using a subchronic (7 day) or chronic (14 day) schedule and then tested for sexual function as described above. A single acute dose of a test compound given intraperitoneally after 7 or 14 days of fluoxetine ameliorated sexual dysfunction as demonstrated by the compound's ability to significantly reverse the fluoxetine-induced decrease in non-contact penile erections. Doses of selected test compounds of the invention that were effective in this model were 0.1 – 1 mg/kg i.p., with 1 mg/kg i.p. being the highest dose tested.

[0566] To further test the ability of compounds described herein to ameliorate the effects of sexual dysfunction, sexually experienced rats were co-administered fluoxetine (10 mg/kg i.p.) and selected compounds of the invention once daily for 14 days and then tested for sexual function as described above. Chronic dosing of the selected compounds of this invention ameliorated the sexual dysfunction induced by chronic dosing of fluoxetine, as demonstrated by the compound's ability to significantly reverse the fluoxetine-induced decrease in non-contact penile erections. Doses of the selected test compounds that were effective in this model were 0.3 – 1 mg/kg i.p., with 1 mg/kg i.p. being the highest dose tested.

[0567] These data demonstrate this test is successful in identifying compounds that can be used to treat sexual dysfunction associated with treatment with antidepressants (e.g., SSRI's). Moreover, these data demonstrate the test is useful for identifying compounds that are efficacious for treating sexual dysfunction, e.g., that is associated with antidepressant treatment, whether the treatment with the test compound is initiated at the same time as antidepressant treatment (e.g., SSRI treatment) or when the treatment with the test compound is provided after initiation of treatment with the antidepressant. Further, these data demonstrate that the candidate compounds tested ameliorated sexual dysfunction associated with treatment with antidepressants (e.g., SSRI'S) and suggest the candidate compounds are efficacious for treating sexual dysfunction.

Enhancement of SSRI Activity

[0568] SSRIs are currently used to treat depression in humans. They are thought to exert their antidepressant effect by increasing serotonin levels in the brain. One

liability of SSRIs is a delay between initiation of drug treatment and onset of antidepressant action, which can be 2-4 weeks. This delay in onset of action is thought to be associated with an acute stimulation of pre-synaptic 5-HT_{1A} autoreceptors induced by the elevated levels in serotonin (which result from inhibition of serotonin re-uptake). These autoreceptors are responsible for controlling serotonin release, responding to elevated serotonin levels by inhibiting neurotransmitter release. The 2-4 week delay is thought to be the time required for these autoreceptors to become desensitized. A 5-HT_{1A} antagonist that acts to block the pre-synaptic autoreceptor would be expected to inhibit the contribution of these autoreceptors to acute serotonin levels. The result should be an acute, sustained increase in serotonin levels and a reduction in the onset of SSRI drug action.

[0569] The ability of the compounds of this invention to reduce time for onset of action of the representative SSRI fluoxetine was assessed using *in vivo* microdialysis. Using 2-3% halothane anesthesia (Fluothane; Zeneca, Cheshire, UK), male Sprague-Dawley rats (280-350 g; Charles River, Wilmington, MA) were secured in a stereotaxic frame with ear and incisor bars (David Kopf, Tujunga, CA) while a microdialysis guide cannula (CMA/12, CMA Microdialysis, Sweden) was directed above the dorsal lateral frontal cortex (A/P +3.2 mm, M/L -3.5 mm, D/L -1.3 mm). Coordinates were taken with a flat skull using the rat brain atlas of Paxinos and Watson (1986). The guide cannula was secured to the skull with two stainless-steel screws (Small Parts, Roanoke, VA) and dental acrylic (Plastics One, Roanoke, VA). Following a 24 h post-operative recovery, animals were individually housed in Plexigias cages (45 cm^2) where they had free access to water and standard rat chow.

[0570] For *in vivo* neurochemical experiments, a microdialysis probe (CMA/12; active membrane length 2mm; OD 0.5 mm; 20 kD cut-off) was pre-washed with artificial CSF (aCSF; 125mM NaCl, 3mM KCl, 0.75mM $MgSO_4$ and 1.2mM $CaCl_2$, pH 7.4) according to the manufacturers specifications. On the morning of the study, probes were inserted, via the guide cannula, into the frontal cortex and perfused with aCSF at 1 µl/min. Following a 3 hour stabilization period, three control samples (20 µl) were collected to establish a steady baseline. Immediately following the last baseline sample, animals were treated with the compound of the invention (10 mg/kg p.o. in 2% Tween™, 0.5% methyl cellulose, using a dose volume of 1 ml/kg). Thirty minutes later rats were dosed with vehicle or fluoxetine (30 mg/kg s.c.). Subsequent

microdialysis samples were collected for 3 h post-injection and analyzed for 5-HT content by high performance liquid chromatography (HPLC). The HPLC conditions have been described previously (Beyer *et al, J Psychopharmacol.* 16(4): 297-304 (2002)). All neurochemical data were acquired using the Atlas software package (Thermo Labsystems, Beverly, MA) and compared to an external standard curve. The fmol concentrations of all neurotransmitters during the baseline samples were averaged and this value denoted as 100%. Subsequent sample values were expressed as a percent change from this preinjection baseline value (or % change from baseline). Neurochemical data, excluding preinjection values, were analyzed by a two-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures (time). Post-hoc analyses were made using the Bonferroni / Dunns adjustment for multiple comparisons.

[0571] Acute treatment with fluoxetine did not increase serotonin levels in the frontal cortex of text animals. However, co-administration of representative compounds of the invention caused a significant increase in fronatal cortex serotonin levels. Representative compounds of this invention had no effect on frontal cortex serotonin levels when administered. Doses of representative compounds of this invention that were effective in enhancing the effect of acute fluoxetine treatment were 3 – 10 mg/kg p.o., with 10 mg/kg p.o. being the highest dose tested. These data demonstrate this test is effective in identifying compounds of the invention that are able to shorten the time to onset of action for SSRIs.

Cell line

[0572] The PCR cloning of the human 5-HT_{1A} receptor subtype from a human genomic library has been described previously (Chanda *et al., Mol. Pharmacol.*, 43:516 (1993)). A stable Chinese hamster ovary cell line expressing the human 5-HT_{1A} receptor subtype (h5-HT_{1A}.CHO cells) was employed throughout this study. Cells were maintained in DMEM supplemented with 10% fetal calf serum, non-essential amino acids and penicillin/ streptomycin.

Radioligand binding

[0573] Radioligand binding assays were performed as described in Dunlop, J. *et al., J. Pharmacol. and Toxicol. Methods* 40: 47-55 (1998), which is incorporated by reference. Cells were grown to 95-100% confluency as a monolayer before membranes were harvested for binding studies. Cells were gently scraped from the

culture plates, transferred to centrifuge tubes, and washed twice by centrifugation (2000 rpm for 10 min., 4°C) in buffer (50 mM Tris; pH 7.5). The resulting pellets were aliquoted and placed at -80°C. On the day of assay, the cells were thawed on ice, and resuspended in buffer. Studies were conducted using [^{3}H]8-OH-DPAT as the radioligand. The binding assay was performed in 96 well microtiter plates in a final total volume of 250 μL of buffer. Competition experiments were performed by using seven different concentrations of unlabelled drug and a final ligand concentration of 1.5 nM. Non-specific binding was determined in the presence of 10 μM 5HT. Saturation analysis was conducted by using [^{3}H]8-OH-DPAT at concentrations ranging from 0.3-30 nM. Following a 30 minute incubation at room temperature, the reaction was terminated by the addition of ice cold buffer and rapid filtration using a M-96 Brandel Cell Harvester (Gaithersburg, MD) through a GF/B filter presoaked for 30 minutes in 0.5% polyethyleneimine. Table 1 provides Ki values for the tested compounds.

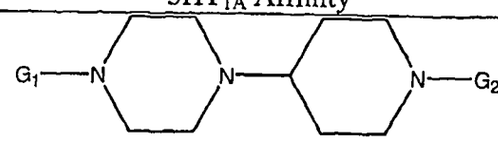
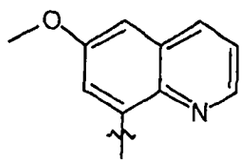
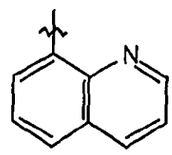
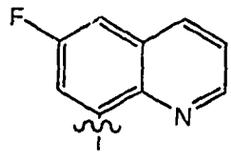
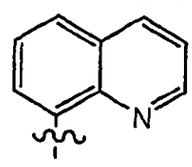
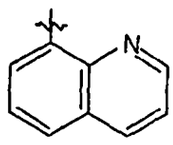
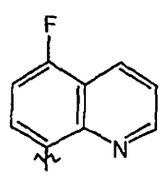
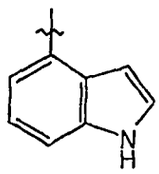
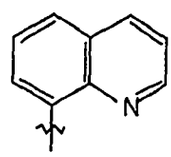
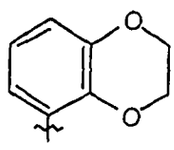
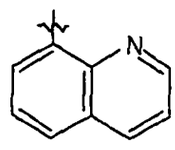
cAMP measurements

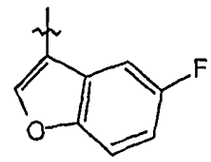
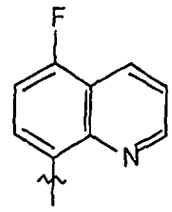
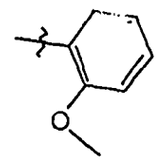
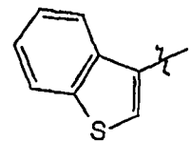
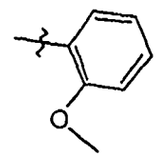
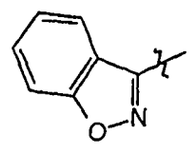
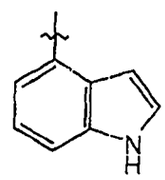
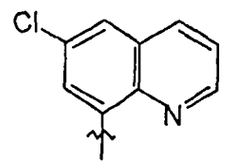
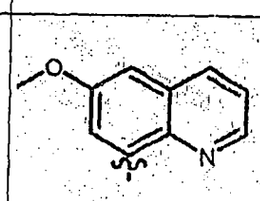
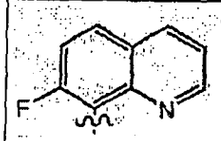
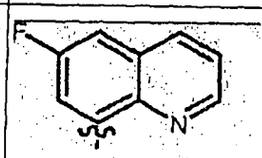
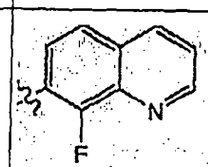
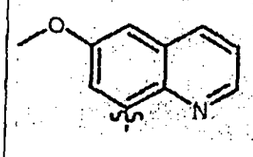
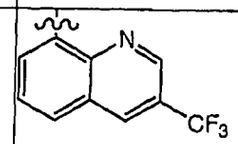
[0574] Measurements were performed as described in Dunlop, J. *et al., supra.* Assays were performed by incubating the cells with DMEM containing 25 mM HEPES, 5 mM theophylline and 10 μM pargyline for a period of 20 minutes at 37°C. Functional activity was assessed by treating the cells with forskolin (1 uM final concentration) followed immediately by test compound (6 different concentrations) for an additional 10 minutes at 37°C. In separate experiments, 6 concentrations of antagonist were preincubated for 20 min prior to the addition of 10 nM 8-OH-DPAT and forskolin. The reaction was terminated by removal of the media and addition of 0.5 ml ice cold assay buffer. Plates were stored at -20°C prior to assessment of cAMP formation by a cAMP SPA assay (Amersham).

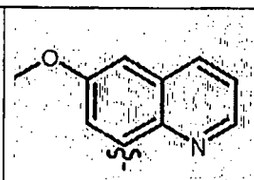
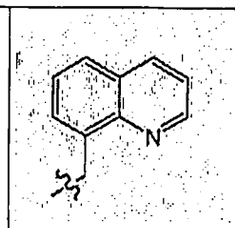
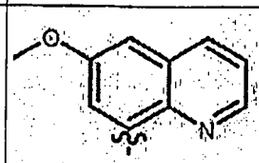
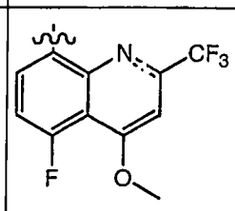
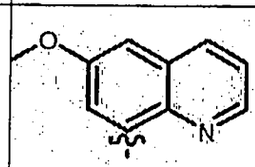
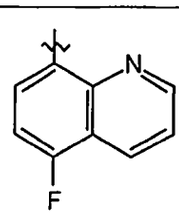
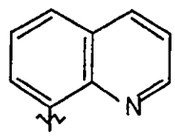
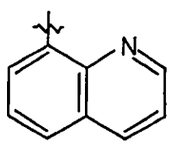
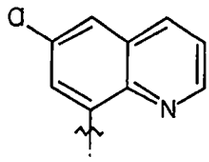
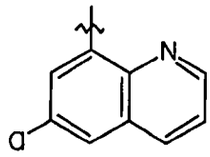
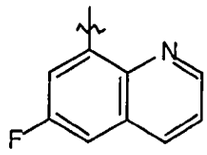
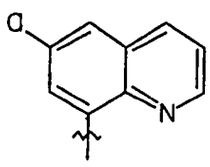
[0575] Compounds of the invention were tested according to the protocol described. The data demonstrate the protocol is effective for identifying compounds that have 5-HT_{1A} agonist activity and 5-HT_{1A} antagonist activity. 5-HT_{1A} agonist activity is demonstrated by inhibiting the forskolin-induced increase in cAMP levels and the results reported as EC_{50} values (Table 1, "Agonist Activity EC50"). Compounds having 5-HT_{1A} antagonist activity show no effect on forskolin-induced increases in cAMP levels on their own, but block the 8-OH-DPAT-induced inhibition

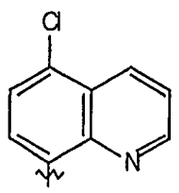
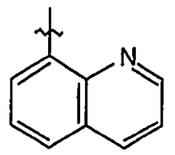
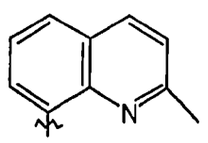
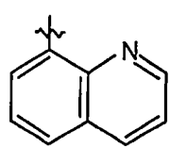
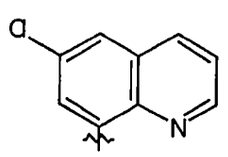
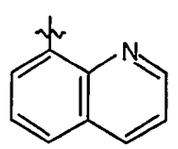
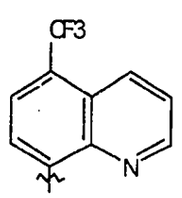
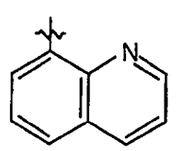
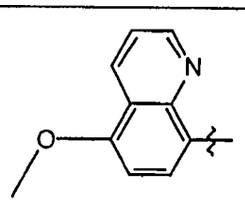
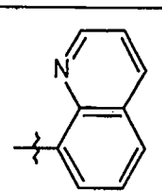
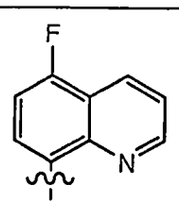
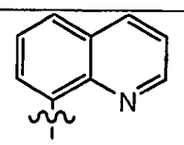
of forskolin-stimulated increases in cAMP levels. Results are required as IC_{50} values (Table 1, "Antagonist Activity IC50")

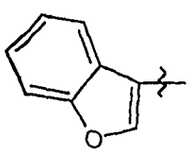
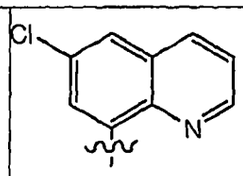
Table 1

$5HT_{1A}$ Affinity 					
	G_1	G_2	5-HT1A Affinity Ki	Antagonist Activity IC50	Agonist Activity EC50
A			0.40 nM	3.86 nM	
B			0.46 nM	25.0 nM	
C			0.24 nM		6.85 nM
D			0.59 nM	24.0 nM	
E			0.38 nM		2.40 nM

F			1.69 nM	10.8 nM	
G			26.67 nM		22.03 nM
H			1.45 nM		2.53 nM
I			40.81 nM	NA	NA
J			0.61 nM	9.95 nM	
K			0.27 nM		0.83 nM
L			1.2 nM		29.5 nM

M			75.7 nM	176 nM	
N			2.02 nM	9.2 nM	
P			0.40 mM	3.7 nM	
3			0.40 nM		10.0 nM
4			500 nM		NA
5			106 nM		NA

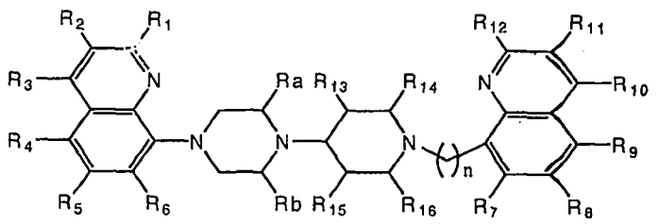
8			0.31 nM		20.0 nM
10			0.83 nM		3.28 nM
11			0.48 nM		3.84 nM
12			3.04 nM	35.5 nM	
14			1.45 nM	64.5 nM	
15			0.15 nM	23.5 nM	

16			147.55 nM	1076 nM	

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I'):



I'

and pharmaceutically acceptable salts and hydrates thereof,

wherein

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16}, are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -OSO_2R_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, or -$CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or -CH_3;

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl; and

n is 0, 1 or 2.

2. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 1, wherein R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

3. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 1 or claim 2, wherein R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2, or –CN.

4. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 1 to 3, wherein R_{10} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, -NO_2, or –CN.

5. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 1 to 4, wherein R_{12} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, -NO_2, or –CN.

6. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 1, wherein R_5 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2, or -CN.

7. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 1, wherein R_9 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 and R_6 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and the remaining substituents are each hydrogen.

8. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 1, wherein R_5 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or –CN.

9. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 1, wherein R_1 is –H, $-CF_3$ or (C_1-C_6)-alkyl; R_4 and R_5 are each independently –H, halogen, $-OR_{25}$, or $-CF_3$; and R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, halogen, -alkyl, $-OR_{25}$, $-CF_3$, or $-NO_2$; R_{16} is –H or $-CH_3$.

10. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 1, wherein any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

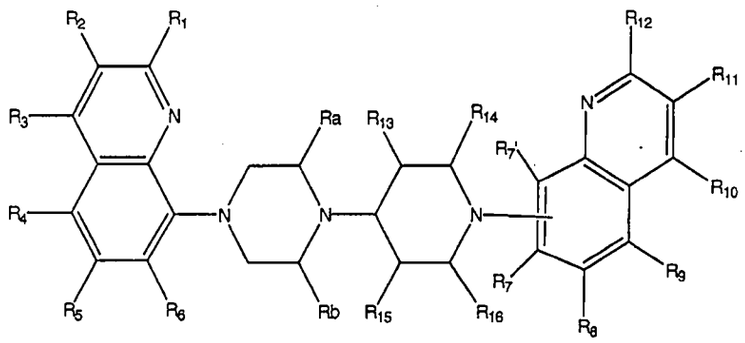
11. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 1, wherein any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any two of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

12. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 1, wherein any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any three of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

13. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 1 to 12, wherein R_{25} is (C_1-C_6)-alkyl.

14. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 1 to 13, wherein n is 1.

15. A compound of Formula (I"):



I"

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16}, are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$;

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl; and

where the piperidine group can be attached to the non-hetero atom containing ring of the quinoline through positions R_7, $R_{7'}$, R_8, or R_9.

16. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 15, wherein any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H,

(C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3, -NO_2, or –CN, except for the R group through which the piperidine is connected.

17. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 15, wherein R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; and any one of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or –CN, except for the R group through which the piperidine is connected.

18. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 15, wherein R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen or -CF_3; and any two of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or –CN, except for the R group through which the piperidine is connected.

19. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 15, wherein R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and any three of R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3, -NO_2, or –CN, except for the R group through which the piperidine is connected.

20. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 15, wherein R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and $R_{7'}$ is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN, and the remaining substituents are each hydrogen except for the R group through which the piperidine is connected.

21. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 15 to 20, wherein R_{25} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl.

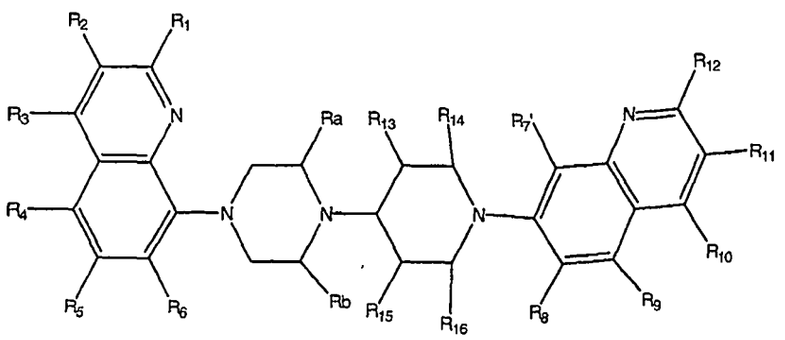
22. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 15 to 21, wherein the piperidine is connected through R_7.

23. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 15 to 21, wherein the piperidine is connected through $R_{7'}$.

24. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 15 to 21, wherein the piperidine is connected through R_8.

25. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 15 to 21, wherein the piperidine is connected through R_9.

26. A compound of Formula (I"a):



(I"a)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16}, are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$,

$-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl.

27. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 26, wherein R_5, is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$.

28. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 26, wherein any one of R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, and R_6 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$; and any one of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$, $-NO_2$, or –CN.

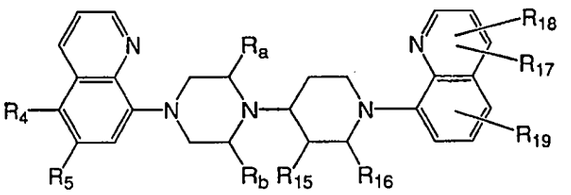
29. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 26, wherein R_4 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen or $-CF_3$ and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen; and any two of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

30. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 26, wherein R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$ and any one of R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, or halogen; and any two of $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$, $-NO_2$, or -CN.

31. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 26, wherein R_5 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and $R_{7'}$ is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, -CF_3, -NO_2 or -CN; and the remaining substituents are each hydrogen.

32. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 26 to 31, wherein R_{25} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl.

33. A compound of Formula (II):



(II)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R_4, R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} and R_{19} are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -OSO_2R_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, or -$CON(R_{25})_2$; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-C_6-alkynyl); and

R_4 and R_5 cannot both be hydrogen.

34. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 33, wherein R_4 and R_5 are each independently –H, -OR_{25}, halogen, or (C_1-C_6)-alkyl; R_{15} and R_{16} are each independently -H or –CH_3; and R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently -H, -OR_{25}, halogen, (C_1-C_6)-alkyl , -CF_3, -NO_2, -CN.

35. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 33, wherein R_4 and R_5 are each independently –H, -OCH_3, F, or -CH_3; R_{15}, and R_{16} are each independently -H or -CH_3; and R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently -H, F, -CH_3, -CF_3, -NO_2, -CN or Br.

36. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 33, wherein R_4 and R_5 are each independently –H, or -OR_{25}; and R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently -H, -OR_{25}, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, or -CF_3.

37. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 33, wherein R_4 and R_5 are each independently -H, or -OR_{25}; R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently -H, -OR_{25}, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, -CF_3; and the remaining R groups are hydrogen.

38. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 33, wherein R_5 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{17}, R_{18}, and R_{19} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

39. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 33, wherein R_5 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and two of R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

40. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 33, wherein R_5 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and R_{17}, R_{18}, and R_{19} are each independently –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3.

41. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 33, wherein R_5 is –H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3 and one of R_{17}, R_{18}, and R_{19} is -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, -OR_{25}, halogen, or -CF_3; and the remaining substituents are each hydrogen.

42. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 33 to 41, wherein R_{19} is in the para position relative to the nitrogen of the piperidine.

43. The compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of any one of claims 33 to 42, wherein R_{17} and R_{18} are located at positions 2 and 4 of the quinoline ring.

44. A compound of claim 1 wherein the compound is one of the following or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

6-methoxy-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-fluoro-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

5-fluoro-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

7-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

6-fluoro-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-yl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}quinoline;

3-trifluoromethyl-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(quinolin-8-ylmethyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

5-fluoro-4-methoxy-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)quinoline;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-chloro-8-[4-(4-(6-chloro)-quinolin-8-yl-piperidin-1-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-fluoro-8-[4-(4-(6-chloro)-quinolin-8-yl-piperidin-1-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

5-chloro-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

2-methyl-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-chloro-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethyl-quinoline;

5-methoxy-8-[4-(1-quinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

5-fluoro-8-[4-(4-quinolin-8-yl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-quinoline;

6-methoxy-8-[4-(2-methylquinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-fluoro-8-(4-(1-(2-methylquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-[4-(3-methylquinolin-8-yl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(4-methylquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(2,4-dimethylquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(2,4-dimethyl-5-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(2-(trifluoromethyl)quinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-fluoro-8-(4-(1-(5-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(6-bromoquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(6-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-fluoro-8-(4-(1-(7-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

6-methoxy-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-yl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}quinoline;

6-methoxy-8-{4-[1-(2-trifluoromethyl-4-methoxyquinolin-7-yl)piperidin-4-yl]piperazin-1-yl}quinoline;

6-methoxy-8-(4-(1-(2-trifluoromethyl-4-methoxyquinolin-8-yl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)quinoline;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-trifluoromethylquinoline;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-trifluoromethylquinoline;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-trifluoromethylquinoline;

2,5-difluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

3,5-difluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline;

or

4,5-difluoro-8-(4-(4-(6-methoxyquinolin-8-yl)piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)quinoline.

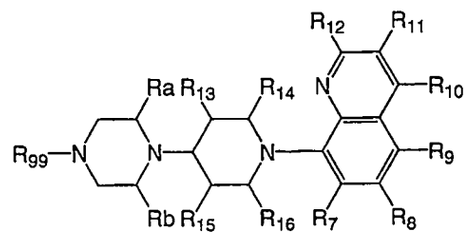
45. A pharmaceutical formulation comprising a compound of any one of claims 1 to 44 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

46. The pharmaceutical formulation of claim 45, further comprising a second therapeutic agent.

47. The pharmaceutical formulation of claim 46, wherein the second therapeutic agent is a selective serotonin reuptake inhibitor or a cholinesterase inhibitor.

48. The pharmaceutical formulation of any one of claims 45 to 47 wherein the pharmaceutically acceptable carrier is suitable for oral administration and the composition comprises an oral dosage form.

49. A compound of Formula (III):

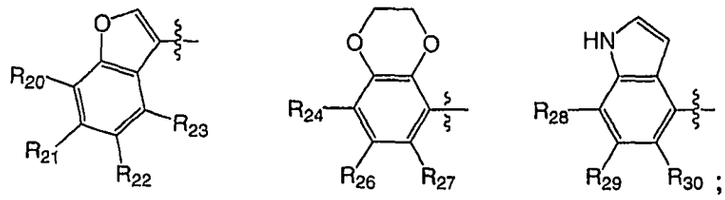


(III)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein

R_{99} is selected from:



R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29} and R_{30} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -C(O), -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, or -$CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6-alkynyl).

50. The compound of claim 49, wherein one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN and the remaining R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

51. The compound of claim 49 or claim 50, wherein R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

52. The compound of any one of claims 40 to 51, wherein R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

53. The compound of any one of claims 40 to 52, wherein R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

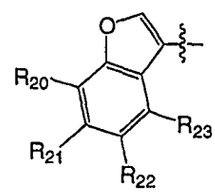
54. The compound of claim 49, wherein R_7 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN and R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

55. The compound of claim 49, wherein R_8 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

56. The compound of claim 49, wherein R_9 is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN and R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each hydrogen.

57. The compound and pharmaceutically acceptable salts of the compound of claim 53,

wherein R_{99} is



and R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl , -OR_{25}, halogen, -CF_3, NO_2 or CN.

58. The compound of claim 57, wherein R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} are each independently –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

59. The compound of claim 57, wherein one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and the remaining R groups are each hydrogen.

60. The compound of claim 57, wherein one of R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and the remaining R groups are each hydrogen.

61. The compound of claim 57, wherein one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and one of R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

62. The compound of claim 57, wherein one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; one of R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and the remaining R groups are hydrogen.

63. The compound of claim 57, wherein R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OCH_3; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

64. The compound of claim 57, wherein R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} and R_{23} are each hydrogen.

65. The compound of claim 57, wherein R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H,

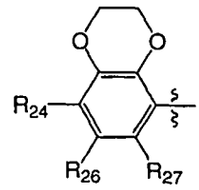
(C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, or -OCH_3; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

66. The compound of claim 57, wherein R_9 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

67. The compound of claim 57, wherein R_9 and R_{22} are each independently –H or (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and the remaining R groups are each hydrogen.

68. The compound of claim 57, wherein R_9 and R_{22} are each independently –H or halogen and the remaining R groups are each hydrogen.

69. The compound and pharmaceutically acceptable salts of the compound of claim 49, wherein R_{99} is

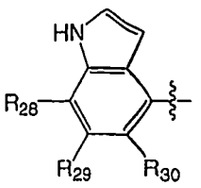


and R_{24}, R_{26} and R_{27} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, NO_2 or CN.

70. The compound of claim 69, wherein R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} , R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, NO_2 or -CN.

71. The compound of claim 69, wherein R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{24}, R_{26}, and R_{27} are hydrogen.

72. The compound and pharmaceutically acceptable salts of the compound of claim 49, wherein R_{99} is



and R_{28}, R_{29} and R_{30} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN.

73. The compound of claim 72, wherein R_{28}, R_{29}, and R_{30} are each -H.

74. The compound of claim 72 or 73, wherein R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

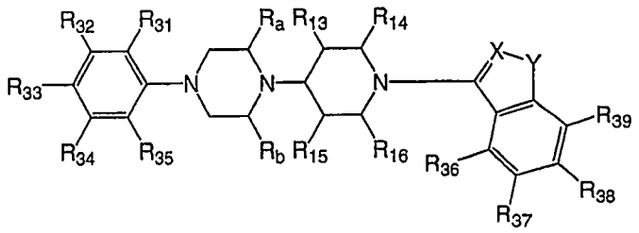
75. The compound of claim 72 or 73, wherein one of R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, and R_{12} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; and the remaining substituents are each hydrogen.

76. The compound of claim 72, wherein R_8 is –H, (C_1-C_6)-alkyl, halogen, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 or -CN; R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

77. The compound of claim 72, wherein R_8 is halogen; R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each hydrogen.

78. A pharmaceutical formulation comprising a compound of any one of claims 49 to 77 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

79. A compound of Formula (IV):



(IV)

and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein

X is CR_{25}, N, O or S;

Y is CR_{25}, NR_{25}, O or S; with the proviso that when X is CR_{25}, Y is not NR_{25};

R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$; R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6-alkynyl).

80. The compound and pharmaceutically acceptable salts of the compound of claim 79, wherein

X is CR_{25} or N;

Y is O or S;

R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each independently -H, F, CH_3, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN or Br; and

R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} are each independently -H, $-CR_{25}$, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$.

81. The compound of claim 79, wherein X is CR_{25} or N; Y is O or S; one of R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} and R_{35} is -H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and the remaining substituents are each hydrogen.

82. The compound of claim 79, wherein X is CR_{25} or N; Y is O or S; one of R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} and R_{35} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; one of R_{36}, R_{37}, R_{38} and R_{39} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, $-CH_3$, halogen, or $-CF_3$; and the remaining substituents are each hydrogen.

83. The compound of claim 79, wherein X is CR_{25} or N; Y is O or S; R_{31} is –H, (C_1-C_6)-alkyl, $-OR_{25}$, halogen, or $-CF_3$; and R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, and R_{39} are each hydrogen.

84. The compound and pharmaceutically acceptable salts of the compound of claim 49 or 79,

wherein the compound is

6-chloro-8-{4-[4-(1*H*-indole-4-yl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-quinoline;

8-{4-[4-(1*H*-indole-4-yl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-quinoline;

8-{4-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-quinoline;

8-[4-(4-benzofuran-3yl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-6-chloro-quinoline;

5-fluoro-8-{4-[4-(5-fluoro-benzofuran-3-yl)-piperazin-1-yl]- piperidin-1-yl}-quinoline;

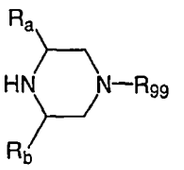
1-(1-benzo[*b*]thiophen-3-yl-piperidin-4-yl)-4-(2-methoxy-phenyl)-piperazine; or

3-{4-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-1-piperidinyl}-1,2-benzisoxazole.

85. A pharmaceutical formulation comprising a compound of any one of claims 79 to 84 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

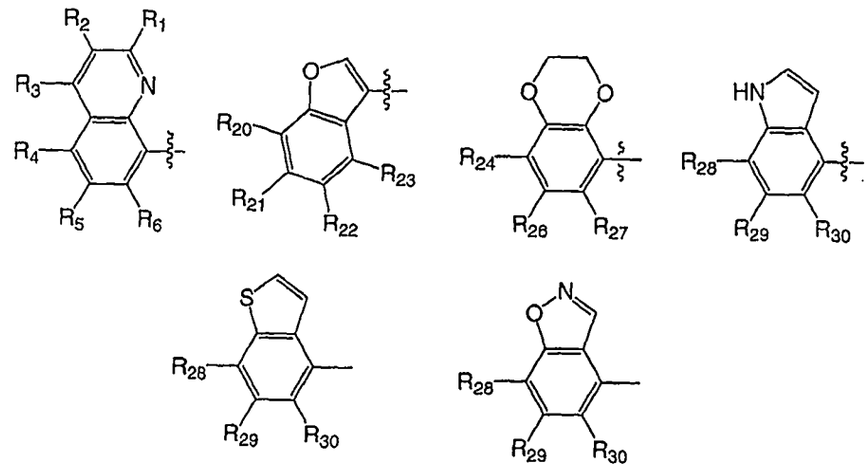
86. A method of synthesizing a compound comprising:

a) reacting a substituted piperazine compound of Formula (**X**):



(X)

wherein R_{99} is

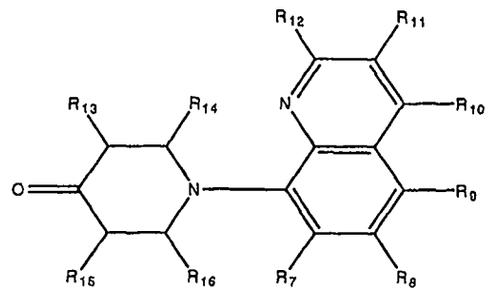


R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, and R_{30}, are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6$-alkynyl);

with a substituted piperidin-4-one compound of Formula (**XIV**):



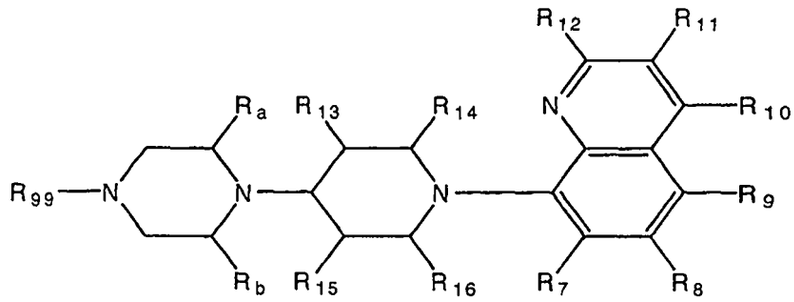
XIV

wherein

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$; and

R_{25} is as above;

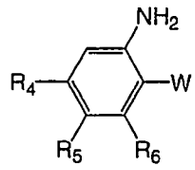
under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, thereby providing a piperazine-piperidine compound having the Formula (VI):



(VI)

87. A method of synthesizing a compound comprising:

a) reacting an optionally substituted aniline compound of Formula (**VII**):



(VII)

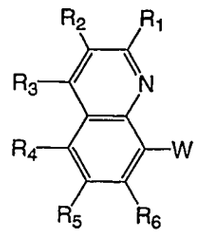
wherein:

W is a leaving group;

R_4, R_5, and R_6 are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6-alkynyl);

under conditions effective to produce an optionally substituted quinoline of Formula (**VIII**):

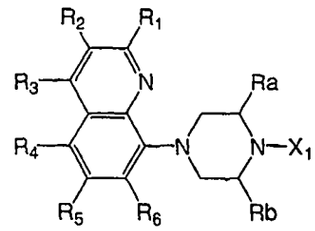


(VIII)

wherein:

R_1, R_2, and R_3 are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

b) reacting the leaving group of the quinoline of Formula (**VIII**) with a protected piperazine derivative under conditions effective to provide a protected piperazino-quinoline of Formula (**IX**):



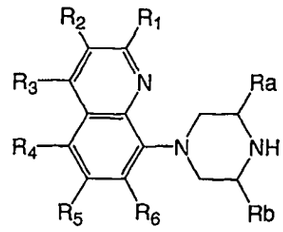
(IX)

wherein:

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$ and

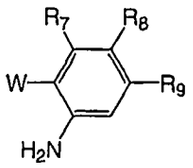
X_1 is a protecting group

c) reacting the protected piperazino-quinoline of Formula (**IX**) under conditions effective to provide a substituted piperazino-quinoline compound of Formula (**Xb**):



(Xb)

d) reacting a second optionally substituted aniline compound of Formula (**XI**):



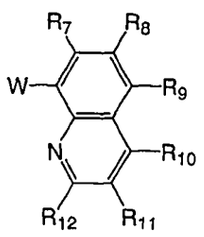
(XI)

wherein

R_7, R_8, and R_9, are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, or -$CON(R_{25})_2$;

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6-alkynyl); and

W is a leaving group under conditions effective to produce a second optionally substituted quinoline of Formula (**XII**):



(XII)

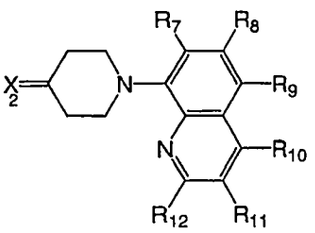
wherein R_{10}, R_{11}, and R_{12}, are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$,

$-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} is as above; and

W is a leaving group

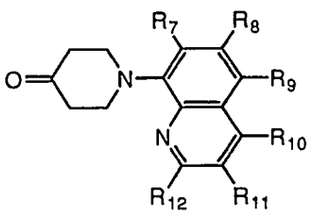
e) reacting the leaving group of the quinoline of Formula (**XII**) with a protected piperidin-4-one derivative, under conditions effective to provide the compound of Formula (**XIII**):



(XIII)

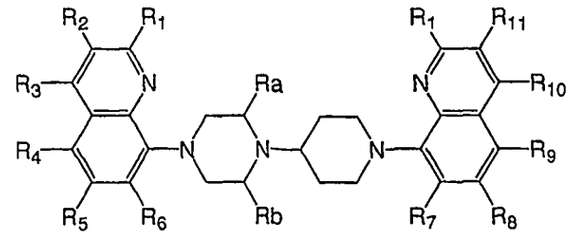
wherein X_2 is a protecting group;

f) reacting the compound of Formula (**XIII**) under conditions effective to provide the piperidin-4-one compound of (**XIVa**):



(XIa)

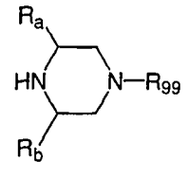
g) reacting the substituted piperazine compound of Formula (**Xb**) with the substituted piperidin-4-one compound of Formula (**XIVa**) under conditions effective to provide a piperazine-piperidine compound having the Formula (**XV**):



(XV)

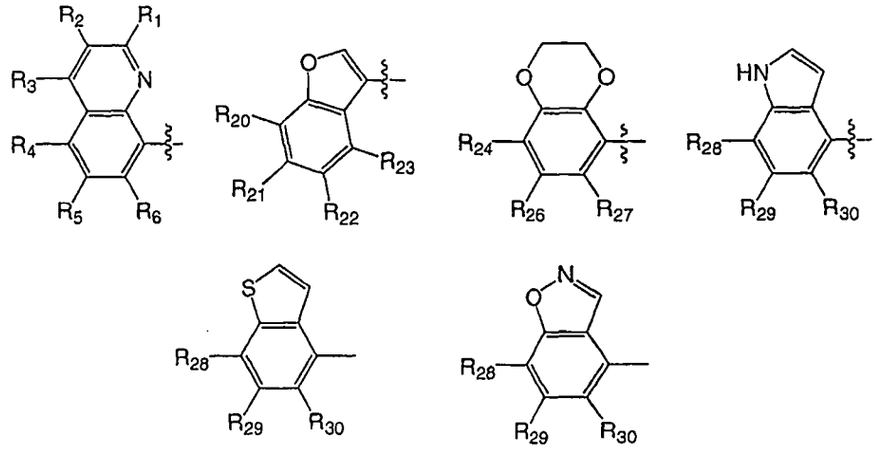
88. A method of synthesizing a compound comprising:

a) reacting a substituted piperazine compound of Formula (X):



(X)

wherein R_{99} is



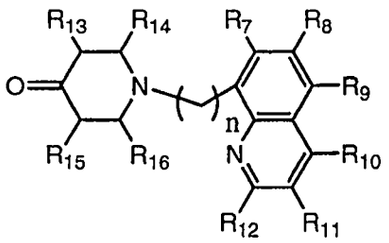
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, and R_{30}, are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$,

$-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6$-alkynyl);

with a substituted piperidin-4-one compound of Formula (**XIVb**):



(XIVb)

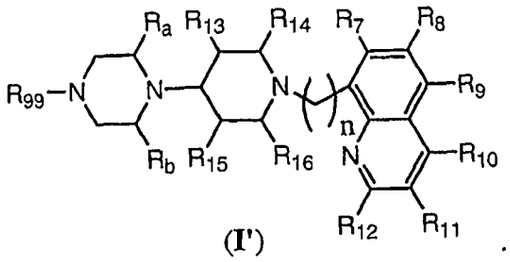
wherein

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

n is 1 or 2; and

R_{25} is as above;

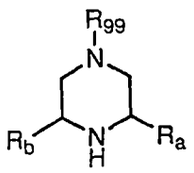
under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, thereby providing a piperazine-piperidine compound having the Formula (I'):



(I')

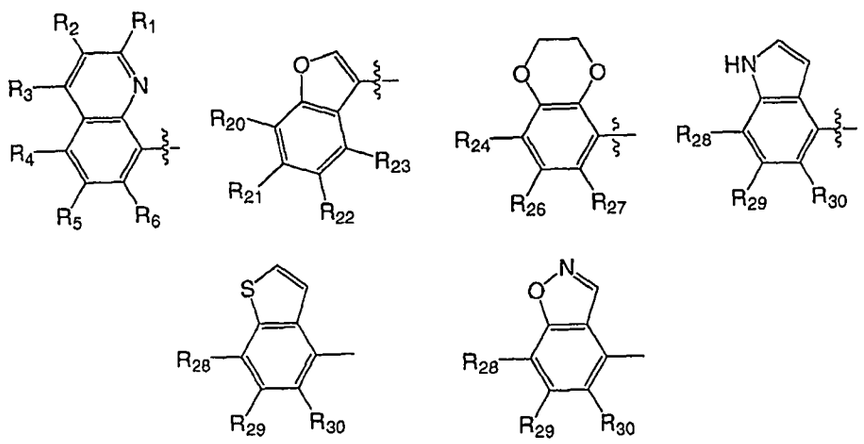
89. A method of synthesizing a compound comprising:

a) reacting a substituted piperazine compound of Formula (X):



(X)

wherein R_{99} is



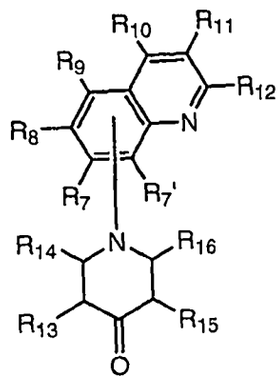
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, and R_{30}, are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen,

$-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6$-alkynyl);

with an a compound of formula (XIVc):

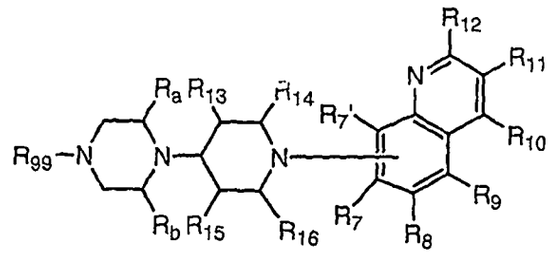


(XIVc)

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$ except for the R group through which the piperidine is connected; and

R_{25} is as above;

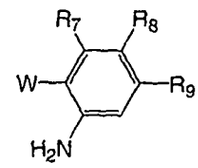
under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, thereby providing a piperazine-piperidine compound having the Formula (I"):



(I")

90. A method of synthesizing a compound comprising:

a) reacting an optionally substituted aniline compound of Formula (**XI**):



(XI)

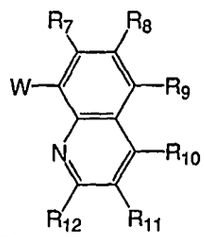
wherein:

W is a leaving group;

R_7, R_8, and R_9 are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, or -$CON(R_{25})_2$; R_{25} is -H; or linear or

branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl;

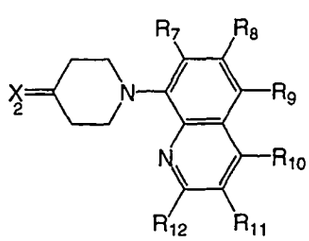
under conditions effective to produce an optionally substituted


(XII)

quinoline of Formula (**XII**):

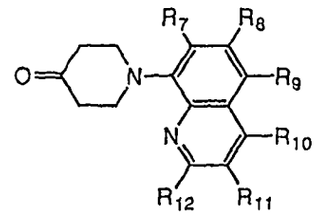
wherein R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$; R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl;

b) reacting the leaving group of the optionally substituted quinoline of Formula (**XII**) with a protected piperidin-4-one derivative under conditions effective to provide the compound (**XIII**):

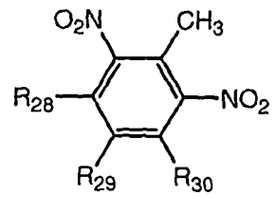

(XIII)

wherein X_2 is a protecting group;

c) reacting the compound of Formula (**XIII**) under conditions effective to provide the compound of (**XIVa**):


(XIa)

d) reacting the compound of Formula (**XVI**):

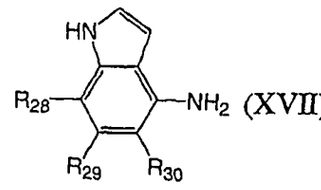

(**XVI**)

wherein

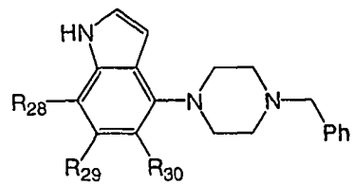
R_{28}, R_{29}, and R_{30} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl;

with N,N-dimethylformamide dimethyl acetal and pyrrolidine under conditions effective to bring about cyclization, thereby providing an indole-4-ylamine having the Formula (**XVII**):

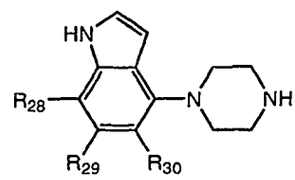

(XVII)

e) reacting the indole-4-ylamine of Formula (**XVII**) with bis(2-chloroethyl)-benzylamine under conditions effective to produce the compound of Formula (**XVIII**):



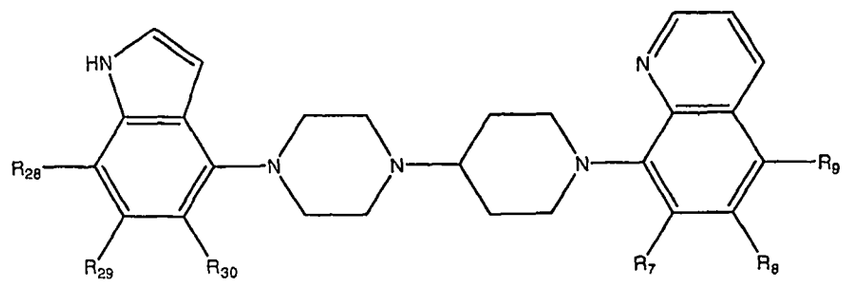
(XVIII)

f) reacting the compound of Formula (**XVIII**) under conditions effective to produce a 4-piperazin-1-yl-indole having the Formula (**XIX**):



(XIX)

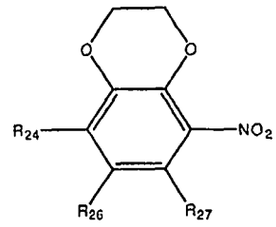
g) reacting the substituted 4-piperazin-1-yl-indole of Formula (**XIX**) with the substituted piperidin-4-one compound of Formula (**XIV**) under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, thereby providing an piperazine-piperidine compound having the Formula (**XX**):



(XX)

91. A method of synthesizing a compound comprising:

a) reacting the nitro-benzodioxane of Formula (**XXI**):



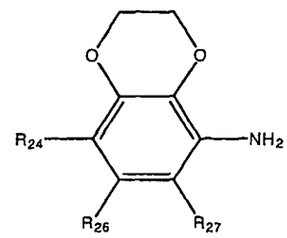
(XXI)

wherein

R_{24}, R_{26}, and R_{27} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, or -$CON(R_{25})_2$; and

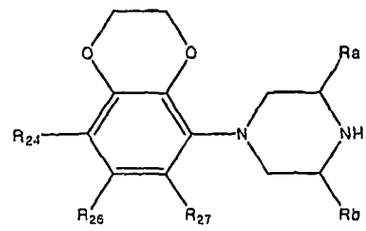
R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl;

under conditions effective to produce the compound of Formula (**XXII**):



(XXII)

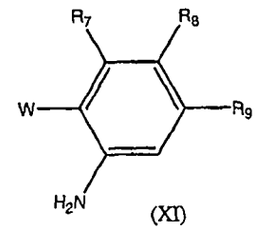
b) reacting the compound of Formula (**XXII**) with bis(2-chloroethyl)amine hydrochloride under conditions effective to produce a benzodioxane-piperazine having the Formula (**XXIII**):



(XXIII)

wherein R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$;

c) reacting an optionally substituted aniline compound of Formula (**XI**):



(XI)

wherein:

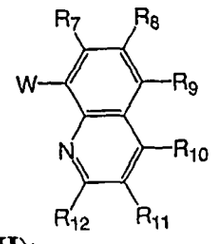
W is a leaving group;

R_7, R_8, and R_9 are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl; and

W is a leaving group

under conditions effective to produce an optionally substituted quinoline of Formula (**XII**):

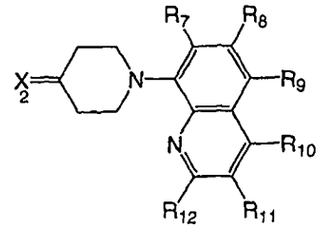


(XII)

wherein R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl;

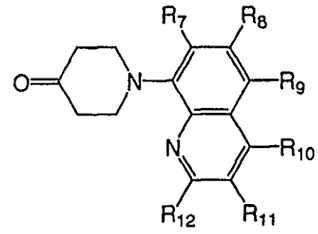
d) reacting the leaving group of the optionally substituted quinoline of Formula (**XII**) with a protected piperidin-4-one derivative under conditions effective to provide the compound (**XIII**):



(XIII)

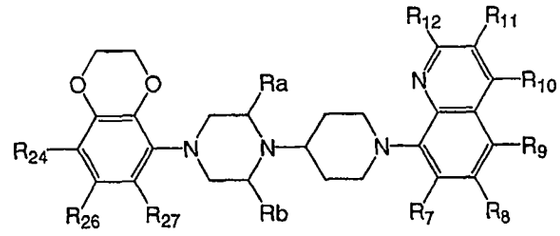
wherein X_2 is a protecting group.

e) reacting the compound of Formula (**XIII**) under conditions effective to provide the compound of (**XIVa**):



(XIVa)

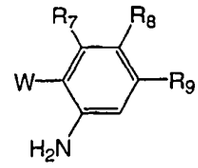
f) reacting the compound of Formula (**XXIII**) with the substituted piperidin-4-one compound of Formula (**XIV**) under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, thereby providing an piperazine-piperidine compound having the Formula (**XXIV**):



(XXIV)

92. A method of synthesizing a compound comprising:

a) reacting an optionally substituted aniline compound of Formula (**XI**):



(XI)

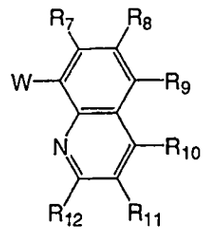
wherein:

W is halogen;

R_7, R_8, and R_9 are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$; R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl; R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl; and

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6-alkynyl);

under condition effective to produce an optionally substituted quinoline of Formula (**XII**):



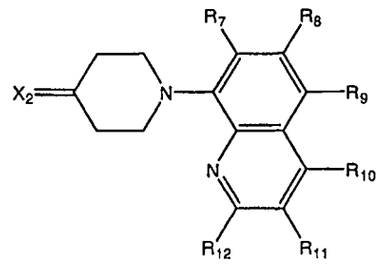
(XII)

wherein R_{10}, R_{11}, and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$; R_a and R_b are each independently

-H or -CH_3; R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl; R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl;

and R_{25} is as above;

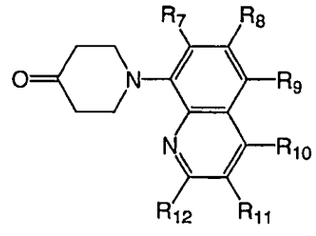
b) reacting the leaving group of the optionally substituted quinoline of Formula (**XII**) with a protected piperidin-4-one derivative under conditions effective to provide the compound (**XIII**):



(XIII)

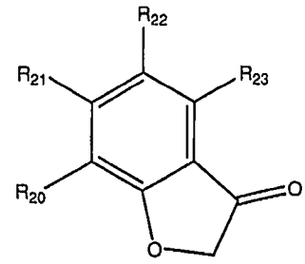
wherein X_2 is a protecting group;

c) reacting the compound of Formula (**XIII**) under conditions effective to provide the compound of (**XIVa**):



(XIVa)

d) reacting a compound of Formula (**XXXI**):

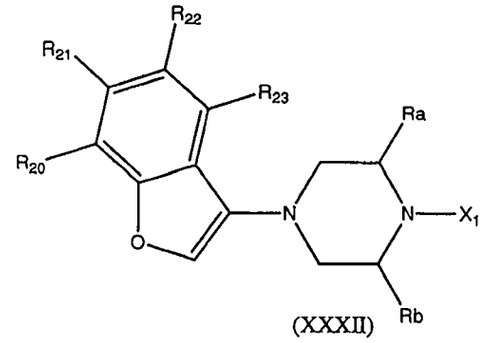


(XXXI)

wherein R_{20}, R_{21}, R_{22}, and R_{23} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, or -$CON(R_{25})_2$; R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl; R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl; and

R_{25} is as above;

with protected piperazine under conditions effective to produce a compound of Formula (**XXXII**):

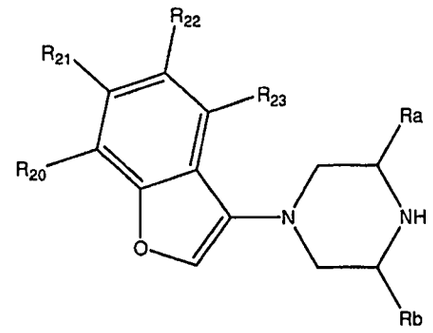


(XXXII)

wherein R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and

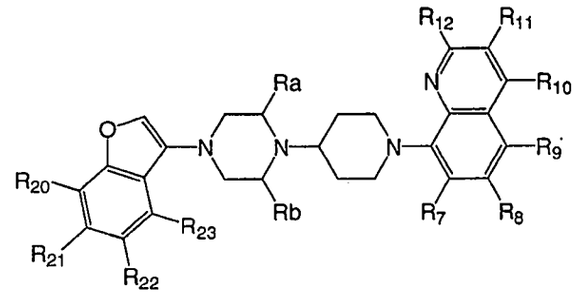
X_1 is a protecting group;

e) deprotecting the N-protecting group of the compound of formula (**XXXII**) under conditions effective to produce the compound of Formula (**V**):



(V)

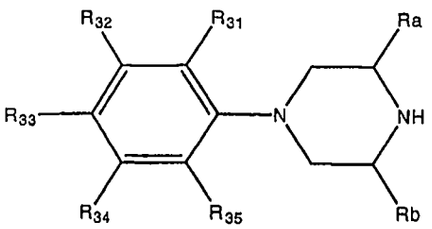
f) reacting the compound of Formula (**V**) with the substituted piperidin-4-one compound of Formula (**XIVa**) under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, thereby providing an piperazine-piperidine compound having the Formula (**XXV**):



(XXV)

93. A method of synthesizing a compound comprising:

a) reacting an optionally substituted phenyl-piperazine compound of Formula (**XXVI**):



(XXVI)

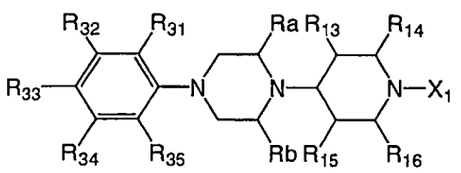
wherein:

R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, and R_{35} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$; R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6-alkynyl);

with an optionally substituted protected piperazine under conditions effective to provide the compound of Formula (**XXVII**):



(XXVII)

wherein

R_{13}, R_{14}, R_{15}, and R_{16} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -

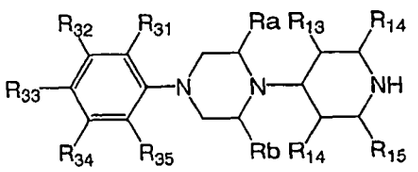
C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$,

-$NR_{25}CON(R_{25})_2$, or -$CON(R_{25})_2$;

R_{25} is as above; and

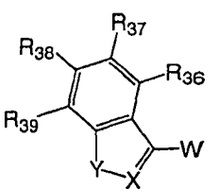
X_1 is a protecting group.

c) reacting the compound of Formula (**XXVII**) under conditions effective to provide a compound of Formula (**XXVIII**):



(XXVIII)

g) reacting the compound of Formula (**XXVIII**) with a bicyclic aryl compound of Formula (**XXIX**):



(XXIX)

wherein

X is CR_{25}, N, O or S;

Y is CR_{25}, NR_{25}, O or S;

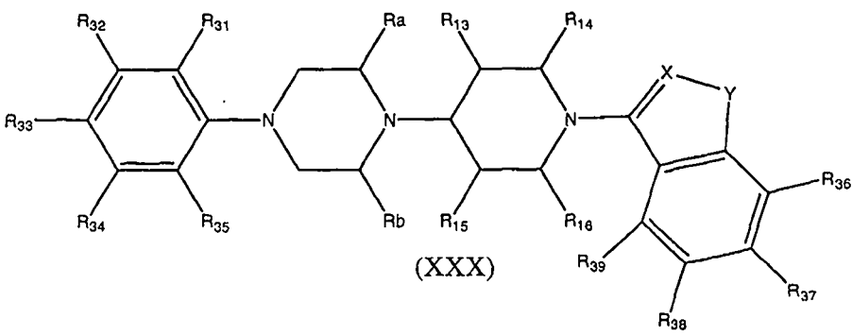
R_{36}, R_{37}, R_{38}, and R_{39} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -

C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, or -$CON(R_{25})_2$;

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl; and

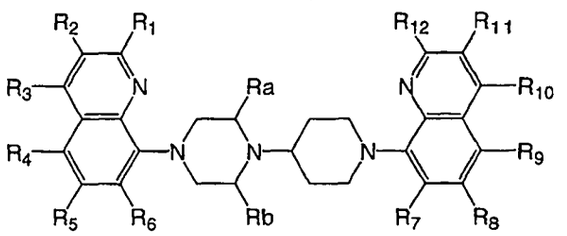
W is a leaving group.

under conditions effective to provide the compound of Formula (**XXX**):



(XXX)

94. A compound of Formula (**XV**):



(XV)

wherein

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R_{12} are each independently -H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)–alkynyl, halogen, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -COR_{25}, -CO_2R_{25},

$-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

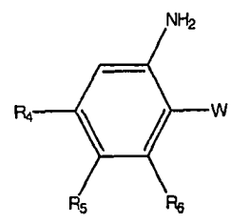
R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6$-alkynyl);

prepared by the method comprising:

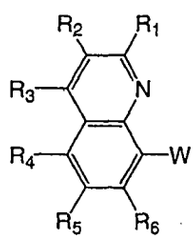
a) reacting an optionally substituted aniline compound of Formula (**VII**):



(**VII**)

wherein W is a leaving group;

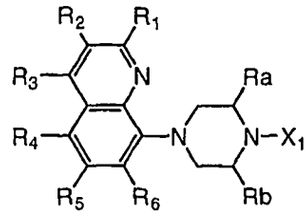
under conditions effective to produce an optionally substituted quinoline of Formula (**VIII**):



(VIII)

b) reacting the leaving group of the quinoline of Formula (**VIII**)

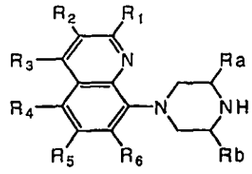
with a protected piperazine derivative under conditions effective to provide a protected piperazino-quinoline of Formula (**XI**):



(**IX**)

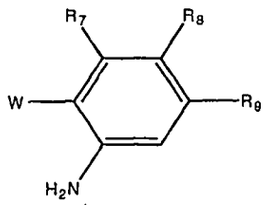
wherein X_1 is a protecting group.

c) reacting the protected piperazino-quinoline of Formula (**IX**) under conditions effective to provide a substituted piperazine compound of Formula (**Xb**):



(**Xb**)

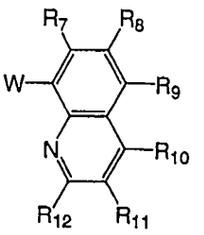
d) reacting a second optionally substituted aniline compound of Formula (**XI**):



(XI)

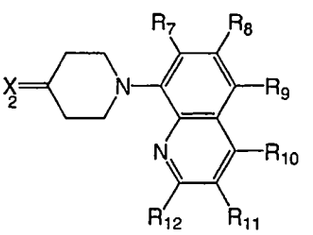
wherein W is a leaving group;

under conditions effective to produce a second optionally substituted quinoline of Formula (**XII**):



(XII)

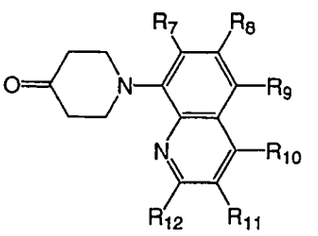
e) reacting the leaving group of the second quinoline of Formula (**XII**) with a protected piperidin-4-one derivative under conditions effective to provide the compound (**XIII**):



(XIII)

wherein X_2 is a protecting group.

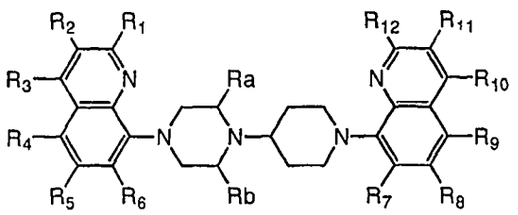
f) reacting the compound of Formula (**XIII**) under conditions effective to provide the compound of (**XIVa**):



(XIVa)

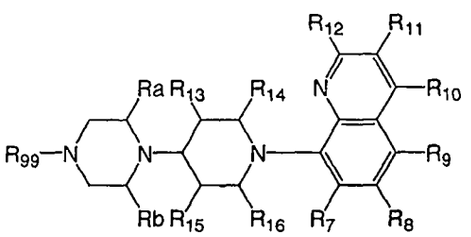
g) reacting the substituted piperazine compound of Formula (X) with the substituted piperidin-4-one compound of Formula (**XIV**) under

conditions effective to provide a piperazine-piperidine compound having the Formula (**XV**):



(XV)

95. A compound of Formula (VI):

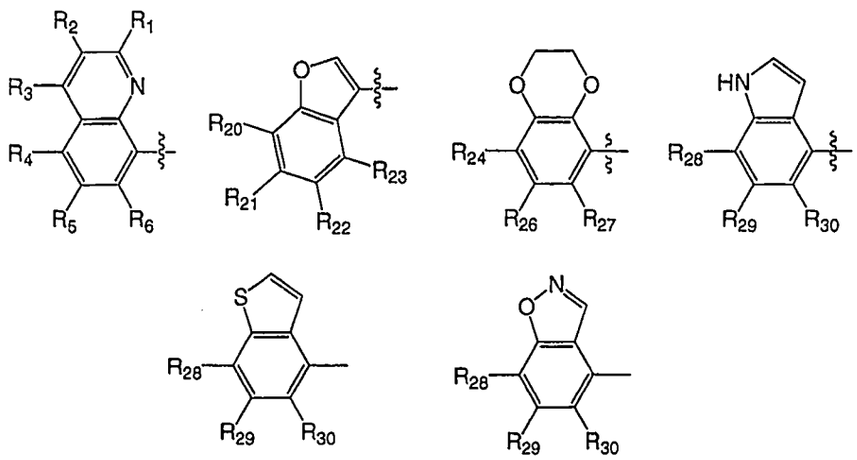


(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R_{99} is



R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, and R_{30}, are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$;

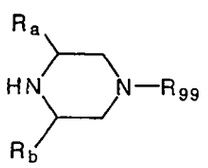
R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl;

R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; and

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6$-alkynyl);

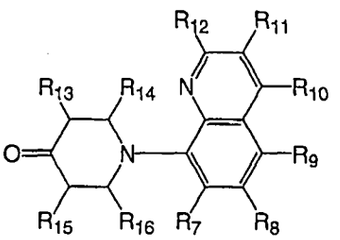
prepared by the method comprising:

a) reacting a substituted piperazine compound of Formula (**V**):



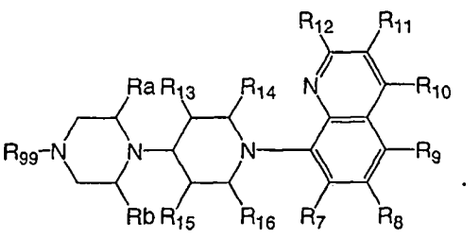
(V)

with a substituted piperidin-4-one compound of Formula (**XIV**):



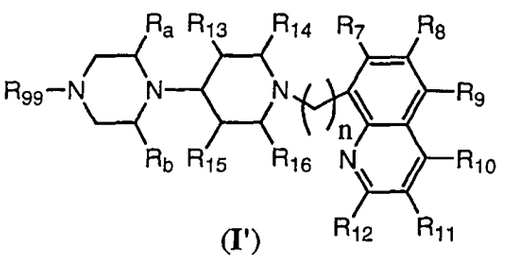
(XIV)

under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, thereby providing an piperazine-piperidine compound having the Formula (VI):



(VI)

96. A compound of Formula (I'):

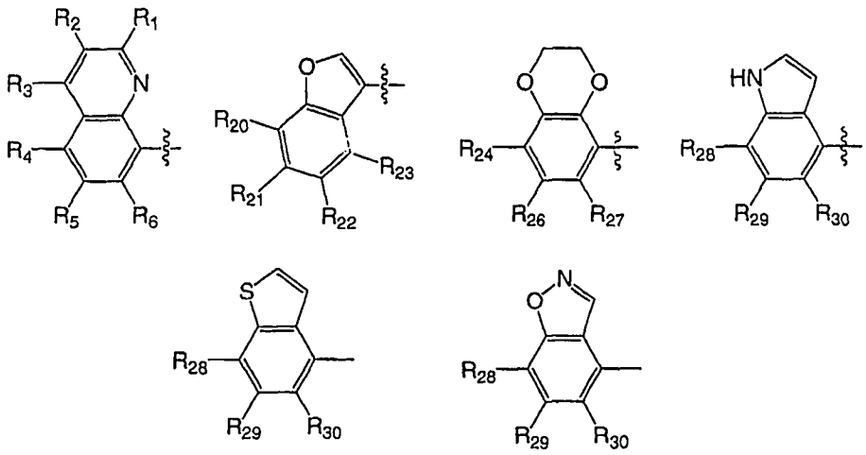


(I')

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R_{99} is

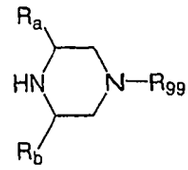


R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, and R_{30}, are each independently -H, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$; R_a and R_b are each independently -H or $-CH_3$; R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, or $(C_2\text{-}C_6)$-alkynyl; and

n is 1 or 2;

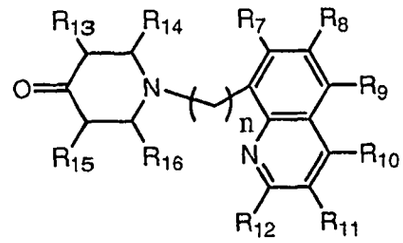
prepared by the method comprising:

a) reacting a substituted piperazine compound of Formula (**X**):



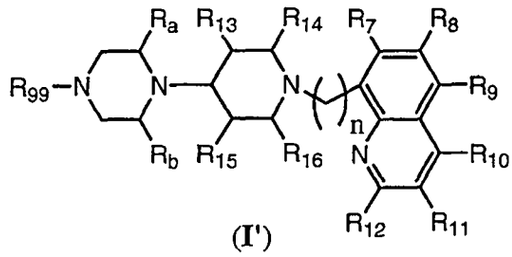
(X)

with a substituted piperidin-4-one compound of Formula (**XIVb**):



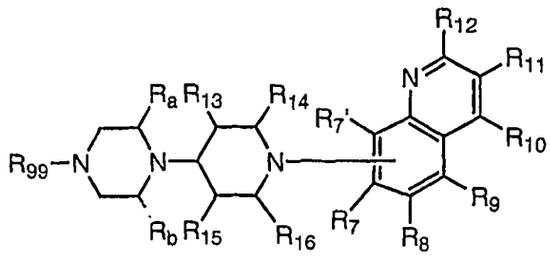
(XIVb)

under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, thereby providing a piperazine-piperidine compound having the Formula (I'):



(I')

97. A compound of Formula (I"):

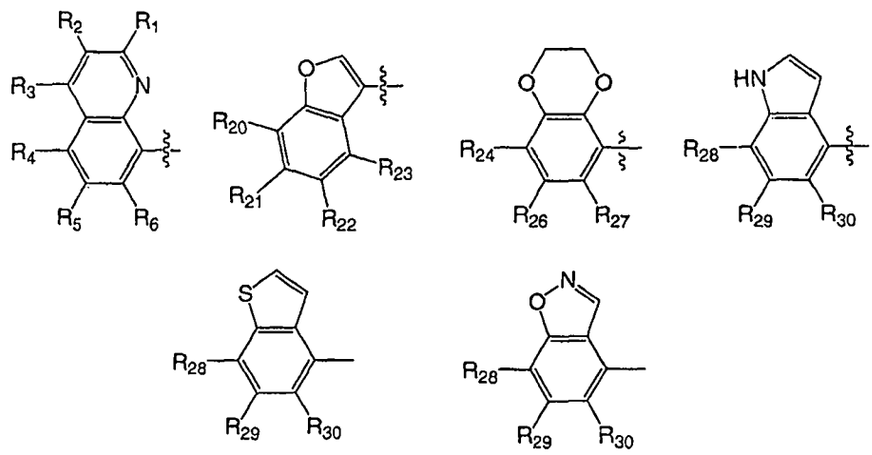


(I")

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R_{99} is



R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, and R_{30}, are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$ except for the R group through which the

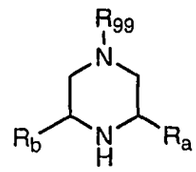
piperidine is connected; R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6)-alkynyl;

R_a and R_b are each independently -H or -CH_3; and

R_{25} is -H; or linear or branched (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-haloalkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, or (C_2-C_6-alkynyl);

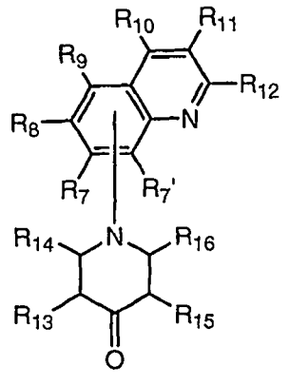
prepared by the method comprising:

a) reacting a substituted piperazine compound of Formula (**X**):



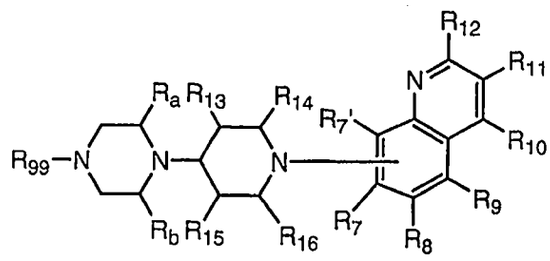
(X)

with a compound of formula (XIVc):



(XIVc)

under conditions effective to bring about reductive amination at the piperidine carbonyl, thereby providing a piperazine-piperidine compound having the Formula (I"):



(I")

98. A method for treating a 5-HT_{1A}-related disorder to a patient in need thereof, the method comprising administering to the patient an effective amount of a compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula (**I**), Formula (**I'**), Formula (**I"**), Formula (**Ia"**), Formula (**II**), Formula (**III**), or Formula (**IV**) as claimed in any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97.

99. The method of claim 98, wherein the 5-HT_{1A}-related disorder is a cognition-related disorder or an anxiety-related disorder.

100. The method of claim 99, wherein the cognition-related disorder is dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, cognitive deficits associated with Alzheimer's disease, cognitive deficits associated with depression, mild cognitive impairment, or schizophrenia.

101. The method of claim 99, wherein the anxiety-related disorder is attention deficit disorder, obsessive compulsive disorder, substance addiction, withdrawal from substance addiction, premenstrual dysphoric disorder, social anxiety disorder, anorexia nervosa, or bulimia nervosa.

102. A method for treating Alzheimer's disease to a patient in need thereof, the method comprising administering to the patient an effective amount of a

compound of Formula (**I**), Formula (**I'**), Formula (**I"**), Formula (**Ia"**), Formula (**II**), Formula (**III**), or Formula (**IV**) as claimed in any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97.

103. A method for treating mild cognitive impairment (MCI) to a patient in need thereof, the method comprising administering to the patient an effective amount of a compound of Formula (**I**), Formula (**I'**), Formula (**I"**), Formula (**Ia"**), Formula (**II**), Formula (**III**), or Formula (**IV**) as claimed in any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97.

104. A method for treating depression to a patient in need thereof, the method comprising administering to the patient an effective amount of a compound of Formula (**I**), Formula (**I'**), Formula (**I"**), Formula (**Ia"**), Formula (**II**), Formula (**III**), or Formula (**IV**) as claimed in any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97.

105. The method of any one of claims 98 to 104, further comprising administering a second therapeutic agent.

106. The method of claim 105, wherein the second therapeutic agent is an anti-depressant agent, an anti-anxiety agent, anti-psychotic agent, or a cognitive enhancer.

107. The method of claim 105, wherein the second therapeutic agent is a selective serotonin reuptake inhibitor.

108. The method of claim 105, wherein the second therapeutic agent is fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertaline, clonazepam, diazepam, buspirone, haloperidol, olanzapine, or clozapine.

109. The method of claim 105, wherein the second therapeutic agent is a cholinesterase inhibitor.

110. The method of claim 105, wherein the second therapeutic agent is tacrine, donepezil, rivastigmine or galantamine.

111. A method for treating sexual dysfunction associated with drug treatment in a patient in need thereof, the method comprising administering to the patient an effective amount of a compound of Formula (**I**), Formula (**I'**), Formula (**I"**), Formula (**Ia"**), Formula (**II**), Formula (**III**), or Formula (**IV**) as claimed in any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97.

112. The method of claim 108, wherein the drug treatment is antidepressant drug treatment, antipsychotic drug treatment, or anticonvulsant drug treatment.

113. A method of improving sexual function in a patient in need thereof, the method comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula (**I**), Formula (**I'**), Formula (**I"**), Formula (**Ia"**), Formula (**II**), Formula (**III**), or Formula (**IV**) as claimed in any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97.

114. A pharmaceutical composition for treating a 5-HT_{1A}-related disorder, the composition comprising a compound of any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97, or a pharmaceutically acceptable salt.

115. A pharmaceutical composition for treating cognition-related disorder, the composition comprising a compound of any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97, or a pharmaceutically acceptable salt.

116. A pharmaceutical composition for treating anxiety-related disorder, the composition comprising a compound of any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97, or a pharmaceutically acceptable salt.

117. A pharmaceutical composition for treating sexual dysfunction associated with drug treatment, the composition comprising a compound of any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97, or a pharmaceutically acceptable salt.

118. The pharmaceutical composition of claim 114, wherein the drug is an antidepressant, an antipsychotic, or an anticonvulsant.

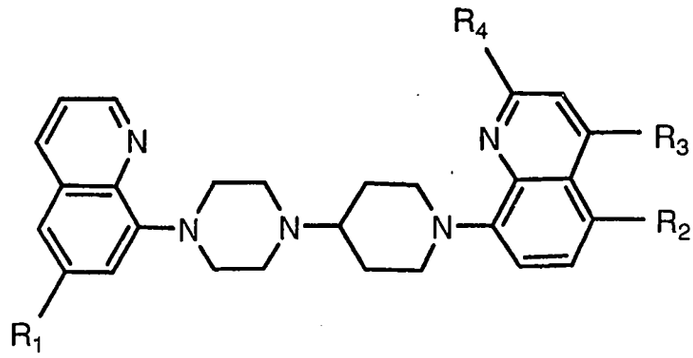
119. A pharmaceutical composition for treating Alzheimer's disease to a patient in need thereof, the composition comprising a compound of any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97, or a pharmaceutically acceptable salt.

120. A pharmaceutical composition for treating mild cognitive impairment (MCI) to a patient in need thereof, the composition comprising a compound of any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97, or a pharmaceutically acceptable salt.

121. A pharmaceutical composition for treating depression to a patient in need thereof, the composition comprising a compound of any one of claims 1 to 44, 49 to 77, 79 to 84 and 94 to 97, or a pharmaceutically acceptable salt.

122. A process for isolating a compound comprising:

a) mixing a compound of Formula A with a first organic solvent to make a first solution:



A

wherein R_1, R_2, R_3, and R_4, are each independently -H, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl, halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, or $-CON(R_{25})_2$; and

R_{25} is -H; or linear or branched $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, or $(C_2$-$C_6)$-alkynyl;

b) mixing the first solution with a second solution, the second solution comprising a second organic solvent and a dicarboxylic acid; and

c) isolating the dicarboxylic acid addition salt of the compound of Formula A from the mixture, wherein the residual amount of the first organic solvent in the acid addition salt of the compound of Formula A is less than about 0.25 w%

123. The process of claim 122, wherein the residual amount of the second organic solvent is less than about 0.25 w%.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA DEL RECEPTOR 5-HT_{1A}

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones. Las descripciones de éstas publicaciones se incorporan aquí en esta solicitud en su totalidad como referencia con el fin de describir más completamente el estado de la técnica como lo conoce el experto hasta la fecha de la invención descrita y reivindicada aquí.

Esta descripción de patente contiene material que está sujeto a protección de derechos de autor. El propietario de los derechos de autor no tiene objeción para la reproducción por facsímile por uno cualquiera de los documentos de patente o descripción de patente, ya que éste aparece en los registros o archivos de Patentes de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos, pero de otra parte se reserva todos y cualquiera de los derechos de autor.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos de piperazina-piperidina. Los compuestos son útiles como agentes de unión del 5-HT_{1A}, particularmente como agonistas y antagonistas del receptor 5-HT_{1A}. Éstos compuestos son útiles en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, tal como trastornos de cognición, trastornos de ansiedad, y depresión.

ANTECEDENTE DE LA INVENCIÓN

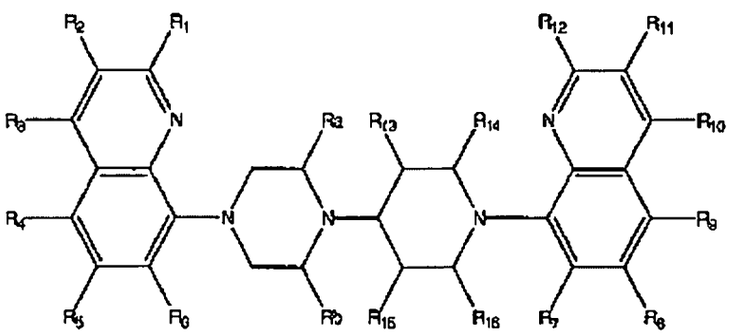
Ciertos derivados de N-aril-piperazina poseen actividad farmacéutica. En particular, ciertos derivados de N-aril piperazina actúan en el sistema nervioso central (SNC) al unirse a los receptores 5-HT. En estudios farmacológicos, se ha mostrado que ciertos derivados de N-aril-piperazina se unen a los receptores del tipo 5-HT_{1A}. Muchos de los derivados de N-aril piperazina exhiben actividad como antagonistas 5-HT_{1A}. Ver, por ejemplo, W.C. Childers, et al, J. Med. Chem., 48: 3467-3470 (2005), Patente U.S. Nos. 6,465,482, 6,127,357, 6,469,007, y 6,586,436, y Publicación PCT No. WO 97/03982, la descripción de las cuales se incorporan aquí como referencia.

Los compuestos farmacéuticos que interactúan con el receptor 5-HT_{1A} son útiles para tratar una variedad de trastornos del sistema nervioso central, tal como trastornos de cognición, trastornos de ansiedad, y depresión. La presente invención se dirige a antagonistas y agonistas 5-HT_{1A} que serían útiles para éstos y otros usos.

00225

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la invención suministra compuestos de la Fórmula (I):



(I)

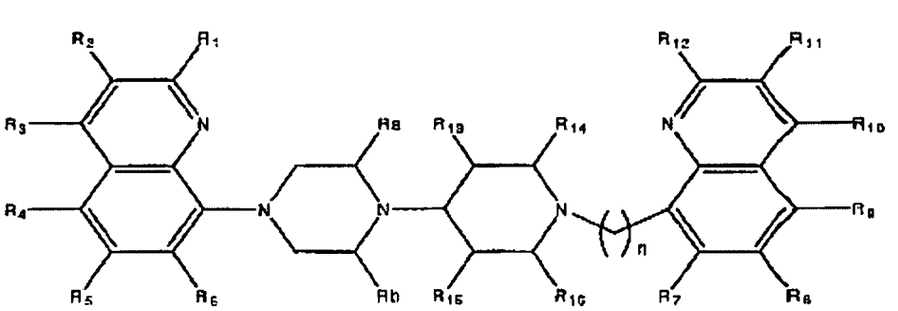
y sales farmacéuticamente aceptables de este,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16}, son cada uno independientemente H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H, alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de la Fórmula (I'):



I'

00226

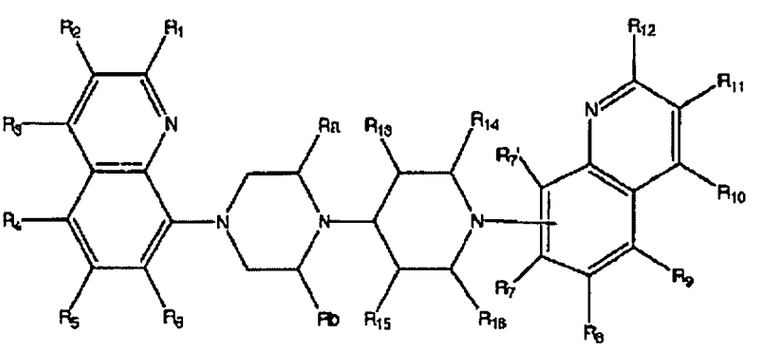
y sales farmacéuticamente aceptables de este, en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -OSO_2R_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, o -$CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y

R_{25} es -H, alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y

en donde n es un entero de 1 a 2.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de la Fórmula (I"):



I"

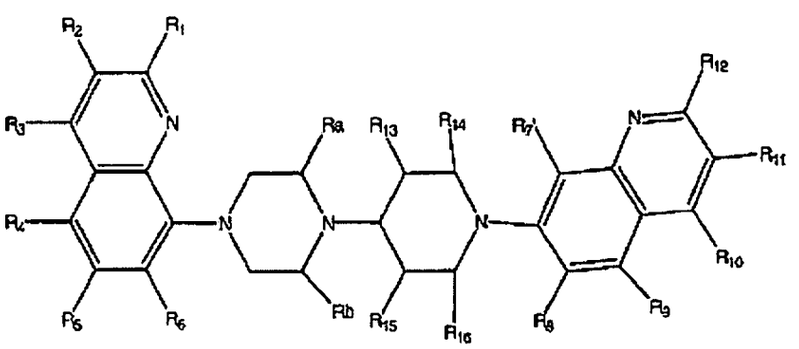
y sales farmacéuticamente aceptables de este, en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -OSO_2R_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, - $NR_{25}CON(R_{25})_2$, o -$CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo (C_2-C_6) y

en donde el grupo piperidina se puede adherir al anillo de la quinolina que no contiene heteroátomo a través de las posiciones R_7, $R_{7'}$, R_8, o R_9.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de la Fórmula (I"a):



(I"a)

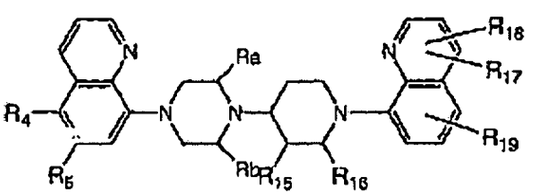
y sales farmacéuticamente aceptables de este,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de la Fórmula **(II)**:



(II)

y sales farmacéuticamente aceptables de este,

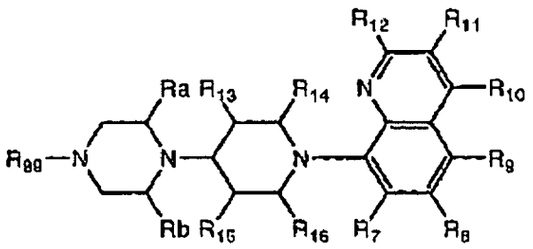
en donde R_4, R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y

R_4 y R_5 no pueden ser ambos hidrógeno.

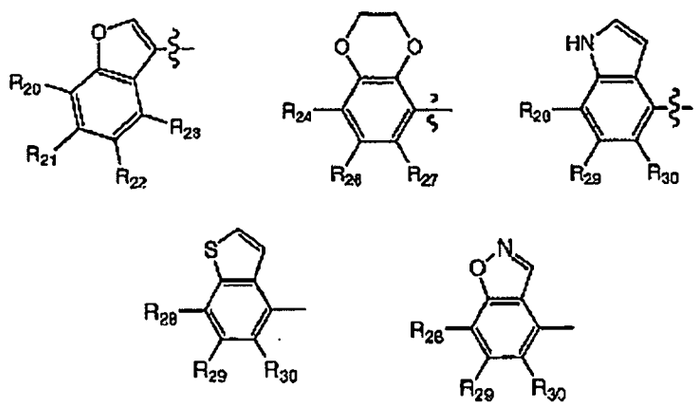
En un aspecto adicional, la invención suministra compuestos de la Fórmula (HI):



(III)

y sales farmacéuticamente aceptables de este,

en donde R_{99} se selecciona de:



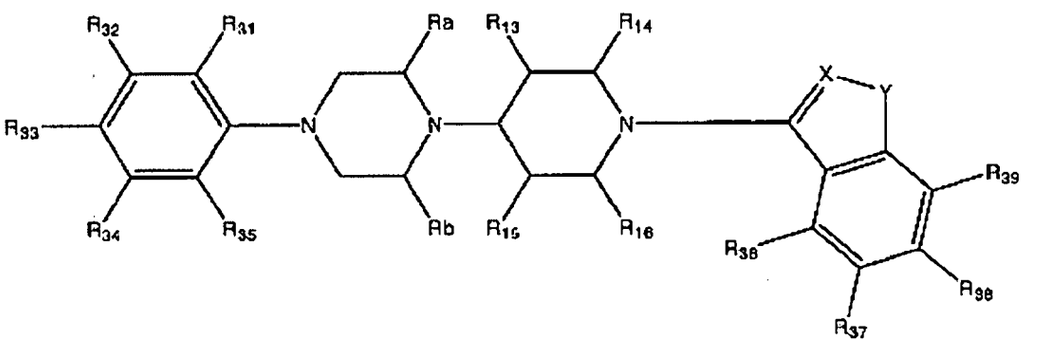
y en donde

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, y R_{30} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6).

En todavía otro aspecto, la invención suministra compuestos de la Fórmula (IV):



(IV)

y sales farmacéuticamente aceptables de este,

en donde X es CR_{25}, N, O o S; y es CR_{25}, NR_{25}, O o S; con la condición que cuando X es CR_{25}, Y no es N;

R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo (C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6).

En otro aspecto, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** son también útiles cuando se formulan como composiciones farmacéuticas. Estas composiciones farmacéuticas comprenden compuestos y sales

farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(II)**, **(III)**, **o (IV)** y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** son útiles como antagonistas y agonistas del receptor 5-HT_{1A}.

En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, o **(IV)** son útiles como antagonistas y agonistas del receptor 5-HT_{1A}.

En un aspecto, la invención suministra métodos para tratar un trastorno relacionado con 5-HT_{1A}, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar un trastorno relacionado con 5-HT_{1A}.

En un aspecto, la invención suministra métodos para tratar un trastorno relacionado con 5-HT_{1A}, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una formulación farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una

cantidad terapéuticamente efectiva para tratar a trastorno relacionado con $5\text{-}HT_{1A}$.

En un aspecto, la invención suministra métodos para tratar un trastorno relacionado con la cognición, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar un trastorno relacionado con la cognición.

En un aspecto, la invención suministra métodos para tratar un trastorno relacionado con la cognición, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una formulación farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una cantidad efectiva para tratar un trastorno relacionado con la cognición.

En otro aspecto, la invención suministra métodos para tratar un trastorno relacionado con la ansiedad, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una cantidad efectiva para tratar un trastorno relacionado con la ansiedad.

En otro aspecto, la invención suministra métodos para tratar un trastorno relacionado con la ansiedad, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una formulación farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una cantidad efectiva para tratar un trastorno relacionado con la ansiedad.

En un aspecto, la invención suministra métodos para tratar enfermedad de Alzheimer a un paciente en necesidad de estos. El método incluye administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula **(I')**, Fórmula **(I")**, Fórmula **(I"a)**, Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)**. En una modalidad, el método incluye administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una cantidad efectiva para tratar enfermedad de Alzheimer.

En un aspecto, la invención suministra métodos para tratar deterioro cognitivo leve (MCI) a un paciente en necesidad de este. El método incluye administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula **(I')**, Fórmula **(I")**, Fórmula **(I"a)**, Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)**. En una modalidad, el método incluye administrar

al paciente una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, (F), **(I")**, (Pa), **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una cantidad efectiva para tratar deterioro cognitivo leve.

En un aspecto, la invención suministra métodos para tratar la depresión a un paciente en necesidad de este. El método incluye administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula **(I')**, Fórmula **(I")**, Fórmula **(I"a)**, Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)**. En una modalidad, el método incluye administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una cantidad efectiva para tratar la depresión.

En un aspecto, los métodos de tratamiento de la invención incluyen administrar un segundo agente terapéutico.

En un aspecto, la invención suministra métodos para tratar disfunción sexual asociada con tratamiento de drogas en un paciente en necesidad de este. El método incluye administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula **(I')**, Fórmula **(I")**, Fórmula **(I"a)**, Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)**. En una modalidad, el método

incluye administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, (Pa), **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una cantidad efectiva para tratar disfunción sexual.

En un aspecto, la invención suministra métodos para mejorar la función sexual en un paciente en necesidad de este, el método comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula **(I')**, Fórmula **(I")**, Fórmula **(I"a)**, Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)**. En una modalidad, el método incluye administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, (F), (P), (Pa), **(II)**, **(III)**, y **(IV)** en una cantidad efectiva para mejorar la función sexual.

En un aspecto, la invención suministra métodos para sintetizar los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I'a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)**.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas **(I)**, **(I')**, **(I")**, **(I"a)**, **(II)**, **(III)**, y **(IV)** que se pueden hacer por procesos particulares.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

El término "alquilo-(C_1-C_6)" como se utiliza aquí se refiere a un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquilo (C_1-C_6) representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, y neohexilo. En una modalidad, el grupo alquilo (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, $-N_3$, $-NO_2$, -CN, -OR', -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$, -COR', $-CO_2R'$, $-NR'CO_2R'$, -NR'COR', -NR'CONR', o $-CON(R')_2$, en donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo-(C_1-C_6) no sustituido.

El término "alquenilo-(C_2-C_6)" como se utiliza aquí se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono. En una modalidad, el alquenilo-(C_2-C_6) tiene uno o dos enlaces dobles. La porción alquenilo-(C_2-C_6) puede existir en la conformación E o Z y los compuestos de la presente invención incluyen ambas conformaciones. En una modalidad, el grupo alquenilo-(C_2-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, $-N_3$, $-NO_2$, -CN, -OR', -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$, -COR', $-CO_2R'$, - $NR'CO_2R'$, -NR'COR', -NR'CONR', o -

$CON(R')_2$, en donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo-(C_1-C_6) no sustituido.

El término "alquinilo (C_2-C_6)" como se utiliza aquí se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. En una modalidad, el grupo alquenilo-(C_2-C_6) se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, $-N_3$, $-NO_2$, -CN, -OR', -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$, -COR', $-CO_2R'$, $-NR_5CO_2R'$, -NR'COR', -NR'CONR', o $-CON(R')_2$, en donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo-(C_1-C_6) no sustituido.

"Haloalquilo (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6, como se definió anteriormente, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno en los grupos alquilo C_1-C_6 se han reemplazado con -F, -Cl, -Br o -I. Ejemplos representativos de un grupo alquilhalo incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2I$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2I$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2I$, $-CH_2CH(Br)CH_3$, $-CH_2CH(Cl)CH_2CH_3$, $-CH(F)CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2(CH_2Cl)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br$, y $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2I$.

El término "administrar", "que se administra", o "administración", como se utiliza aquí se refiere directamente a cualquier administración de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición a un animal, o administrar un derivado o análogo de prodroga del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto

o composición al animal, que puede formar una cantidad equivalente del compuesto activo dentro del cuerpo del animal.

El término "animal" como se utiliza aquí incluye, sin limitación, un humano, ratón, rata, conejillo de india, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, mono, chimpancé, babuino, o macaco de la India. En una modalidad, el animal es un mamífero. En otra modalidad, el animal es un humano.

El término "arilo" como se utiliza aquí se refiere a una especie aromática que contiene 1 a 3 anillos aromáticos, fusionados o enlazados. En una modalidad, el grupo arilo se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-N_3, -V-NO_2, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO_2R', -V-$SO_2N(R')_2$, -V-$N(R')_2$, -V-COR', -V-CO_2R', -V-NR'CO_2R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', o -V-$CON(R')_2$, en donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo-(C_1-C_6) no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C_1-C_6).

El término "condiciones efectivas para" como se utiliza aquí se refiere a condiciones de reacción sintética que serán evidentes para aquellos expertos en la técnica de química orgánica sintética.

El término "grupo cíclico" como se utiliza aquí incluye un grupo cicloalquilo y un grupo heterocíclico. Cualquier posición en el anillo adecuada del grupo cíclico se puede

enlazar covalentemente a la estructura química definida. En una modalidad, el grupo cíclico se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-N_3, -V-NO_2, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO_2R', -V-$SO_2N(R')_2$, -V-$N(R')_2$, -V-COR', -V-CO_2R', -V-NR'CO_2R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', o -V-$CON(R')_2$, en donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo-(C_1-C_6) no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C_1-C_6).

El término "grupo cicloalquilo" como se utiliza aquí se refiere a un anillo de carbono saturado o parcialmente insaturado de tres a siete miembros. Cualquier posición adecuada en el anillo del grupo cicloalquilo se puede enlazar covalentemente a la estructura química definida. Grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. En una modalidad, el grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-N_3, -V-NO_2, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO_2R', -V-$SO_2N(R')_2$, -V-$N(R')_2$, -V-COR', -V-CO_2R', -V- NR'CO_2R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', o -V-$CON(R')_2$, en donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo-(C_1-C_6) no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C_1-C_6).

El término "cantidad efectiva" como se utiliza aquí se refiere a una cantidad de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que, cuando se administra a un animal, es efectivo para prevenir, por lo

00240

menos aliviar parcialmente o para curar, una afección de la que sufre el animal o se sospecha que sufre.

El término "halógeno" como se utiliza aquí se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

El término "grupo heterocíclico" como se utiliza aquí se refiere a un grupo cicloalquilo saturado, parcialmente saturado o insaturado, de tres- a siete- miembros en el que uno a cuatro de los átomos de carbono en el anillo se han reemplazado independientemente con un átomo de N, O, o S. Cualquier posición en el anillo adecuada del grupo heterocíclico se puede enlazar covalentemente a la estructura química definida. Grupos heterocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, azepanilo, azetidinilo, aziridinilo, furanoilo, furazanilo, homopiperazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranoilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, y triazolilo. En una modalidad, el grupo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-N_3, -V-NO_2, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO_2R', -V-$SO_2N(R')_2$, -V-

$N(R')_2$, -V-COR', -V-CO_2R', -V-NR'CO_2R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', o -V-$CON(R')_2$, en donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo-(C_1-C_6) no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C_1-C_6).

El término "aislado y purificado" como se utiliza aquí se refiere a separar de otros componentes una mezcla de reacción o una fuente natural. En ciertas modalidades, el aislado contiene por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 65%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 75%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, o por lo menos aproximadamente 98% del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto por peso del aislado.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza aquí, se refiere a sales derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos de un compuesto de la presente invención. Las sales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, clorhidrato, bromuro, bromohidrato, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato,

glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, camphorsulfonato; naftalenosulfonato, propionato, succinato, fumarato, maleato, malonato, mandelato, malato, ftalato, y pamoato. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí también se refiere a una sal de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo funcional acídico, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base. Bases de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de metales álcali que incluyen sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoniaco, aminas orgánicas tales como mono, di, o tri alquilaminas hidroxil-sustituidas o no sustituidas, diciclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-OH-alquilamina-(C_1-C_6), tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye hidratos de un compuesto de la presente invención.

El término "fenilo" como se utiliza aquí se refiere a un grupo fenilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-N_3, -V-NO_2, -V-CN, -V-OR', -V- SR', -V-SO_2R', -V-SO_2N(R')$_2$, -V-N(R')$_2$, -V-COR', -V-CO_2R', -V-NR'CO_2R', -V- NR'COR', -V-NR'CONR', o -V-CON(R')$_2$, en donde

cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo-(C_1-C_6) no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C_1-C_6).

El término "sustancialmente libre de su enantiómero opuesto correspondiente" como se utiliza aquí significa que el compuesto contiene no más de aproximadamente 10% en peso de su enantiómero opuesto correspondiente. En otras modalidades, el compuesto que es sustancialmente libre de su enantiómero opuesto correspondiente contiene no más de aproximadamente 5%, no más de aproximadamente 1%, no más de aproximadamente 0.5%, o no más de aproximadamente 0.1% en peso de su enantiómero correspondiente. Un enantiómero que es sustancialmente libre de su enantiómero opuesto correspondiente incluye un compuesto que se ha aislado y purificado o se ha preparado sustancialmente libre de su enantiómero opuesto correspondiente.

El término "trastorno relacionado con 5-HT_{1A}" como se utiliza aquí se refiere a una afección que es mediada a través del receptor 5-HT_{1A}. En algunas modalidades, un trastorno relacionado con 5-HT_{1A} es una afección para la que sería benéfico activar la activación del receptor 5-HT_{1A}. En otras modalidades, un trastorno relacionado con 5-HT_{1A} es una afección para la que sería benéfico activar el receptor 5-HT_{1A}. En una modalidad, un trastorno relacionado con 5-HT_{1A} afecta el sistema nervioso central (Es decir, un trastorno relacionado con el SNC). Trastornos relacionados con 5-HT_{1A} de ejemplo incluyen, sin limitación, depresión, trastornos

depresivos mayores recurrentes o de episodios únicos, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica que incluye anorexia, pérdida de peso, insomnio, retardo sicomotor o despertarse temprano en la mañana; depresión atípica (o depresión reactiva) que incluye incremento de apetito, hipersomnio, agitación psicomotriz o irritabilidad, trastorno afectivo estacionario, depresión pediátrica, depresión inducida por abuso a menores y depresión post-parto; trastornos bipolares o depresión maniaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclo ciclotímico; trastornos de la conducta; trastorno de comportamiento desordenado; trastornos de atención o aprendizaje tal como trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y dislexia; alteraciones del comportamiento asociadas con retardo mental, trastornos por autismo, trastorno generalizado del desarrollo y trastornos de conducta; trastornos de ansiedad tal como trastorno por pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias a animales específicos, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos por estrés que incluyen trastorno por estrés post-traumático y trastorno por estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; trastorno límite de la personalidad; esquizofrenia y otros trastornos sicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delusionales, trastornos sicóticos breves, trastornos sicóticos compartidos, trastornos sicóticos con delusiones o

alucionaciones, episodios sicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos de estado de ánimo sicótico tal como trastorno depresivo mayor severo; trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos sicóticos tal como manía aguda y depresión asociados con trastornos bipolares; trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, trastornos sicóticos inducidos por sustancias, trastornos sicóticos compartidos, y trastornos sicóticos debidos a una afección médica general; delirio, demencia, y amnesia y otros trastornos neuro degenerativos o cognitivos, tal como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, deterioro cognitivo leve (MCI), trastornos de la memoria, pérdida de la función ejecutiva, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, debido a enfermedad por HIV, trauma de cabeza, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfelt,-Jacob, o debido a múltiples etiologías; déficit cognitivo asociado con afecciones neurológicas que incluye, por ejemplo, enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer; trastornos de los movimientos tales como acinesia, discinesias, que incluyen discinesias paroxísticas familiares, parálisis cerebral, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PARÁLISIS y síndrome rígido acinético; trastornos del movimiento extra piramidal tal como trastornos de movimiento inducidos por medicación, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno por neurolépticos, distonia aguda inducida por neurolépticos, acaticia aguda inducida por neurolépticos,

discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor inducido por medicación; adicciones y dependencias químicas (por ejemplo dependencia en, o adicciones a, alcohol, heroína, cocaína, benzodiazepinas, nicotina, o fenobarbitol); adicciones del comportamiento tal como una adicción al fuego; y trastornos oculares tal como glaucoma y retinopatía isquémica; disfunción sexual asociado con tratamiento a drogas (por ejemplo, disfunción sexual asociada con SSRI).

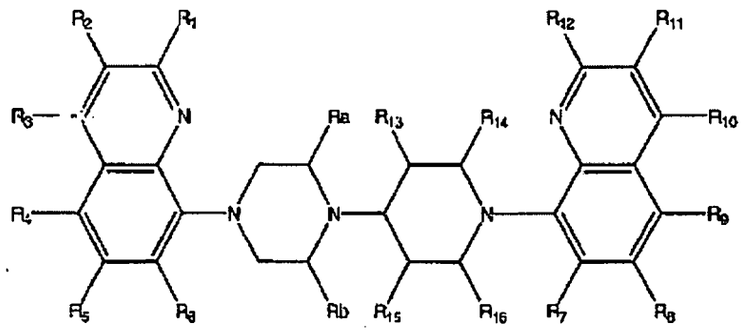
[0046] Un ejemplo no limitante de un trastorno relacionado con 5-HT_{1A} es un trastorno relacionado con la cognición (por ejemplo disfunción cognitiva). Trastornos relacionados con la cognición de ejemplo incluyen, sin limitación, deterioro cognitivo leve (MCI), demencia, delirio, trastornos amnésicos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastornos de la memoria que incluyen déficit de memoria asociados con depresión, demencia senil, demencia por enfermedad de Alzheimer, déficit cognitivo o disfunción cognitiva asociada con afecciones neurológicas que incluyen, por ejemplo, enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, depresión y esquizofrenia (y otros trastornos sicóticos tal como paranoia y "enfermedad mano-depresiva"; disfunción cognitiva en esquizofrenia, trastornos de atención y aprendizaje tal como trastornos de déficit de atención (por ejemplo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD)) y dislexia, disfunción cognitiva asociada con trastornos del desarrollo tal como síndrome de Down y síndrome del cromosoma X frágil, pérdida de la función

ejecutiva, pérdida de información aprendida, demencia vascular, esquizofrenia, pérdida cognitiva, trastorno neurodegenerativo, y otras demencias, por ejemplo, debido a enfermedad por HIV, trauma de cabeza, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfelt,-Jacob, o debido a múltiples etiologías. Trastornos relacionados con la cognición incluyen, sin limitación, disfunción cognitiva asociada con MSI y demencias tal como cuerpo de Lewy, vascular, y demencias post-apoplejía. Disfunción cognitiva asociado con procedimientos quirúrgicos, lesión traumática de cerebro o apoplejía también se pueden tratar de acuerdo con la presente invención.

Otros ejemplos no limitantes de trastornos relacionados con 5-HT_{1A} es un trastorno relacionado con la ansiedad, trastornos relacionados con la ansiedad de ejemplo incluyen, sin limitación, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno del déficit de atención, trastorno de la hiperactividad con déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo, adicción a sustancias, abstinencia de drogas, adicción al alcohol o nicotina, trastorno por pánico, ataques de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico pre-menstrual, trastorno de ansiedad social, trastornos alimenticios tal como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, sofoco vasomotor, y fobias, que incluyen fobia social, agorafobia, y fobias específicas. La adicción a las sustancias incluye, sin limitación, adicción a la droga, alcohol o nicotina.

Compuestos de la Invención

En una modalidad, la presente invención se dirige a compuestos de la Fórmula **(I)**:



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de este, en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6).

En una modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$. En otra modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno. En una modalidad adicional, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14},

R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3 y R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3. En otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno. En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno; y R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3 y R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno. En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y R_7, R_8,

R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno; y R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3 y R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno. En una modalidad adicional, uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, o -OR_{25}; R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y los grupos R restantes son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En otra modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad adicional, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN y uno de R_4 o R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y todos los otros grupos R son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_8 es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H,

alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En otra modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad adicional, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN y uno de R_4 o R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y todos los otros grupos R son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo (C_1-C_6) o halógeno. En una modalidad, R_7 es alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y cada grupo R restante es

hidrógeno. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3. En una modalidad, R_{10} es -H, -CH_3, -OCH_3, -F o -CF_3. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, o -CF_3. En una modalidad, R_{11} es -CH_3, -F o -CF_3. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, o -NO_2. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, o -CF_3. En una modalidad, R_{12} es -CH_3, -F o -CF_3. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, o -NO_2. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_5 es -OR_{25} y uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En una modalidad, R_5 es -OR_{25} y R_9 es halógeno. En una modalidad, R_5 es -OR_{25} y R_9 es halógeno y cada grupo R restante es hidrógeno.

00254

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; tres de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y dos de R_{10}, R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -OR_{25}; R_9 es halógeno; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3,

$-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es $-OCH_3$; R_9 es halógeno; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{10} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6),$-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En algunas modalidades, R_5 es -H o $-OR_{25}$, R_9 es -H o halógeno, R_{10} y R_{12} son cada uno independientemente, -H, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_7, R_8, R_9,

00256

R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, o -OR_{25}.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, y R_{11} son cada uno hidrógeno.

00257

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, y R_{11} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9 y R_{11} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En otra modalidad, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, y R_{11} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1 es -H, $-CF_3$ o alquilo-(C_1-C_6); R_4 y R_5 son cada uno - H, halógeno, $-OR_{25}$, o $-CF_3$; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno -H, halógeno, -alquilo, $-OR_{25}$, $-CF_3$, o $-NO_2$; y R_{16} es -H o $-CH_3$.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN; y cualquiera de dos R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN; y cualquiera de tres R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$.

En una modalidad, uno cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN; y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3; y uno cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3; y cualquiera de dos R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN; en donde cualquiera de dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} pueden estar en el mismo anillo de la quinolina o en anillos diferentes.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3; y uno cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN. En una modalidad, R_5 es -OR_{25}; uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3; y uno cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3; y cualquiera de dos R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN; en donde

cualquiera de dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} pueden estar en el mismo anillo de la quinolina o en anillos diferentes.

En una modalidad, R_5 es $-OR_{25}$; R_9 es halógeno; uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y cualquiera de dos R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; en donde cualquiera de dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} pueden estar en el mismo anillo de la quinolina o en anillos diferentes.

En una modalidad, R_1 es -H o alquilo-(C_1-C_6); R_2, R_8, y R_9 son cada uno -H o halógeno; R_4 es -H, halógeno, $-OR_{25}$, o $-CF_3$; R_5 es -H, halógeno, o $-OR_{25}$; y R_3, R_6, R_7, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a y R_b son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1 es -H o $-CH_3$; R_2, R_8, y R_9 son cada uno -H o F; R_4 es -H, F, $-OCH_3$, o $-CF_3$; R_5 es -H, F, o $-OCH_3$; y R_3, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a y R_b son cada uno hidrógeno.

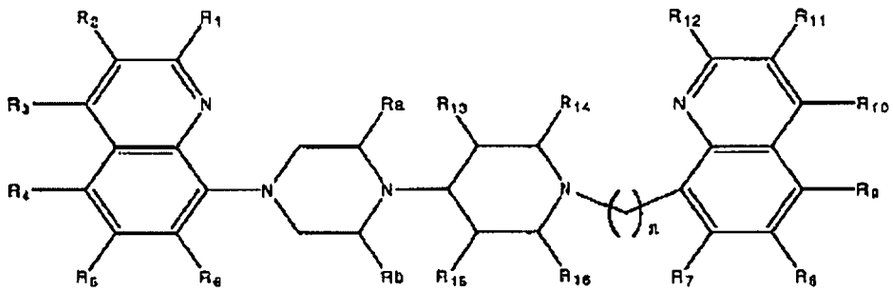
En una modalidad, R_{25} es haloalquilo-(C_1-C_6).

En otra modalidad, R_{25} es fluoroalquilo-(C_1-C_6).

En una modalidad, R_{25} es alquilo-(C_1-C_6). En una modalidad, R_{25} es $-CH_3$.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula **(I)** son antagonistas del receptor 5-HT_{1A}. En otra modalidad, los compuestos de Fórmula **(I)** son agonistas del receptor 5-HT_{1A}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de la Fórmula (I'):



I'

y sales farmacéuticamente aceptables de este, en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16}, son cada uno independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -OSO_2R_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, o -$CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y n es 0, 1, o 2.

En una modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3. En otra modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-

(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno. En una modalidad adicional, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$ y R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$. En otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno. En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$ y R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno. En una modalidad adicional, R_5 es -

H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3, y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno; y R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3 y R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno. En una modalidad adicional, uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, o -OR_{25}; R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3; R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno; y n es 1. En una modalidad, R_5 es -H o -OR_{25}; R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno; y n es 1. En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3; R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno; y n es 2. En una modalidad, R_5 es -H o -OR_{25}; R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno; y n es 2,

En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En otra modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y cada grupo R restante

es hidrógeno. En una modalidad adicional, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN y uno de R_4 o R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y todos los otros grupos R son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad adicional, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_9 es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN y uno de R_4 o R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$,

$-NO_2$ o -CN; y todos los otros grupos R son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo (C_1-C_6) o halógeno. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_{10} es -H, $-CH_3$, $-OCH_3$, -F o $-CF_3$. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

00266

En una modalidad, R_{11} es -H, (C_t-C_6)-alquilo, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_{11} es -H, $-CH_3$, -F o $-CF_3$. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_x, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_{12} es -H, $-CH_3$, -F o $-CF_3$. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$

o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y R_9 es alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; tres de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y dos de R_{10}, R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN;

dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H o $-OR_{25}$; R_9 es -H o halógeno; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, o $-OCH_3$; R_9 es -H o halógeno; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{10} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En algunas modalidades, R_5 es -H o $-OR_{25}$; R_9 es -H o halógeno; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H o $-OR_{25}$, R_9 es -H o halógeno; R_{10} y R_{12} son cada uno

independientemente -H, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, y R_{11} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, y R_{11} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9 y R_{11} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En otra modalidad, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo $(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN; y cualquiera de dos R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN; y cualquiera de tres R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$.

En una modalidad, uno cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN; y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_7, R_8, R_9,

R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y cualquiera de dos R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN; en donde cualquiera de dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} pueden estar en el mismo anillo de la quinolina o en anillos diferentes.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y cualquiera de dos R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN; en donde cualquiera de dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} pueden estar en el mismo anillo de la quinolina o en anillos diferentes.

En una modalidad, R_1 es -H o alquilo-(C_1-C_6); R_2, R_8, y R_9 son cada uno -H o halógeno; R_4 es -H, halógeno, $-OR_{25}$, o $-CF_3$; R_5 es -H, halógeno, o $-OR_{25}$; y R_3, R_6, R_7, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a y R_b son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1 es -H o $-CH_3$; R_2, R_8, y R_9 son cada uno -H o F; R_4 es -H, F, $-OCH_3$, o $-CF_3$; R_5 es -H, F, $-OCH_3$; y R_3, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a y R_b son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1 es -H, $-CF_3$ o alquilo-(C_1-C_6); R_4 y R_5 son cada uno - H, halógeno, $-OR_{25}$, o $-CF_3$; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno -H, halógeno, -alquilo, $-OR_{25}$, $-CF_3$, o $-NO_2$; R_{16} es -H o $-CH_3$.

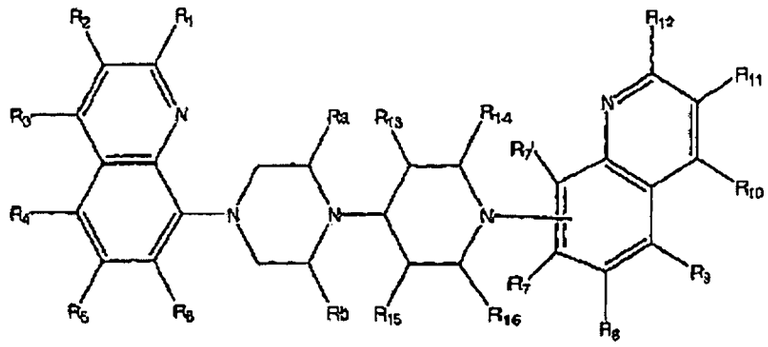
En una modalidad, R_{25} es haloalquilo-(C_1-C_6).

En otra modalidad, R_{25} es fluoroalquilo-(C_1-C_6).

En una modalidad, R_{25} es alquilo-(C_1-C_6). En una modalidad, R_{25} es $-CH_3$.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son antagonistas del receptor $5\text{-}HT_{1A}$. En otra modalidad, los compuestos de Fórmula (I) son agonistas del receptor $5\text{-}HT_{1A}$.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de la Fórmula (I"):



I"

y sales farmacéuticamente aceptables de este,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$ excepto para los grupos R a los cuales está conectada la piperidina;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y

en donde el grupo piperidina se puede adherir al anillo que no contiene heteroátomo de la quinolina a través de las posiciones R_7, $R_{7'}$, R_8, o R_9.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$. En otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-

(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno. En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno o $-CF_3$; la piperidina está conectada a través de uno de R_7, $R_{7'}$, R_8, o R_9; y el resto de los grupos R de la quinolina adheridos a la piperidina son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; la piperidina está conectada a través de $R_{7'}$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_4 es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; la piperidina está conectada a través de R_7; y cada grupo R restante es hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; la piperidina está conectada a través de R_8; y cada grupo R restante es hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; la piperidina está conectada a través de R_9; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$, la piperidina está conectada a través de $R_{7'}$, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$, la piperidina está conectada a través de R_7, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$, la piperidina está conectada a través de R_8, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_4 es

-H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3, la piperidina está conectada a través de R_9, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno. En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno; la piperidina está conectada a través de uno de R_7, $R_{7'}$, R_8, o R_9; y el resto de los grupos R de la quinolina adheridos a la piperidina son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno; la piperidina está conectada a través de $R_{7'}$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno; la piperidina está conectada a través de R_7; y cada grupo R restante es hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno; la piperidina está conectada a través de R_8; y cada grupo R restante es hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno; la piperidina está conectada a través de R_9; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25},

halógeno o $-CF_3$, la piperidina está conectada a través de $R_{7'}$, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$, la piperidina está conectada a través de R_7, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$, la piperidina está conectada a través de R_8, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$, la piperidina está conectada a través de R_9, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad adicional, uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$; R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, o R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En algunas modalidades, R_5 es -H o $-OR_{25}$ y R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, R_9 es -H o halógeno y cada grupo R

restante es -H o hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y R_7- es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN, y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad, la piperidina está conectada a través de R_7; R_5 es -H, alquilo $(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y $R_{7'}$ es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En una modalidad, la piperidina está conectada a través de R_7; R_5 es -H o -OR_{25}; y $R_{7'}$ es -H o halógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; dos de R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; dos de R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; tres de R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y dos de R_{10}, R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En algunas

modalidades, R_5 es -H o $-OR_{25}$; R_9 es -H o halógeno; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En algunas modalidades, R_5 es -H o $-OCH_3$; R_9 es -H o halógeno; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En algunas modalidades, R_5 es -H, -alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; $R_{7'}$, R_{10} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En algunas modalidades, R_5 es -H, -alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), OR_{25}, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En algunas modalidades, R_5 es -H, -alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo $(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$.

En una modalidad, R_8 es -H, alquilo $(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_8 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, y R_6 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad adicional, R_8 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, o halógeno, R_a y R_b son cada uno

independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN y uno de R_4 o R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y todos los otros grupos R son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad, R_8 es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o - -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6, es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad adicional, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está

conectada la piperidina. En una modalidad, R_9 es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN y uno de R_4 o R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y todos los otros grupos R son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6) o halógeno. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_{10} es -H, CH_3, $-OCH_3$, -F o $-CF_3$. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo (C_1-C_6),

$-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{11} es -H, halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_{11} es -H, $-CH_3$, -F o $-CF_3$. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_{12} es -H, $-CH_3$, -F o $-CF_3$. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-

(C1-C6), -OR25, halógeno, o -CF3; y Ra y Rb son cada uno independientemente -H o -CH3; y cada grupo R restante es hidrógeno, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad, R12 es -H, alquilo-(C1-C6), -OR25, halógeno, -CF3, -NO2 o -CN; uno de R1, R2, R3, R4, R5 y R6 es -H, alquilo-(C1-C6), -OR-25, halógeno, o -CF3; y cada grupo R restante es hidrógeno, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R1, R2, R3, R4, R7, R7', R9, R10, R11, y R12, son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R1, R2, R3, R4, R7, R7', R8, R10, R11, y R12, son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R1, R2, R3, R4, R7, R7', R8, R9, R11, y R12, son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R1, R2, R3, R4, R7, R7', R8, R9, R10, y R11, son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R1, R2, R3, R4, R7, R7', R8, y R11, son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

00286

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, y R_{11}, son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_1 1, y R_{12}, son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En otra modalidad, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_3, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_1 es -H o alquilo (C_1-C_6); R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, halógeno, $-OR_{25}$, o $-CF_3$; R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, $-CF_3$, NO_2 o CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_5 es -H, halógeno, o $-OR_{25}$; y R_3, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_1 es -H o alquilo-(C_1-C_6); R_2, R_8, y R_9 son cada uno -H o halógeno; R_4 es -H, halógeno, $-OR_{25}$, o $-CF_3$; R_5 es -H, halógeno, o $-OR_{25}$; y R_3, R_6, $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina. En una modalidad, R_1 es -H o alquilo-(C_1-C_6); R_2, R_8, y R_9 son cada uno -H o F; R_4 es H, F, $-OR_{25}$, o $-CF_3$; R_5 es -H, F, o $-OR_{25}$; y R_3, R_6, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno; y uno cualquiera de $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y cualquiera de dos R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y cualquiera de tres R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno; y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno.

En una modalidad, uno cualquiera de $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina; y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; y uno cualquiera de $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; y cualquiera de dos $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina; en donde cualquiera de dos de $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} pueden estar en el mismo anillo de la quinolina o en anillos diferentes.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; y uno cualquiera de $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno; y cualquiera de dos $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina; en donde cualquiera de dos de $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} pueden estar en el mismo anillo de la quinolina o en anillos diferentes.

En una modalidad, la piperidina N se conecta a través del R_7 de la quinolina. En otra modalidad, la piperidina N se conecta a través del $R_{7'}$ de la quinolina. En todavía otra modalidad, la piperidina N se conecta a través del R_8 de la quinolina. En aún otra modalidad, la piperidina N se conecta a través del R_9 de la quinolina.

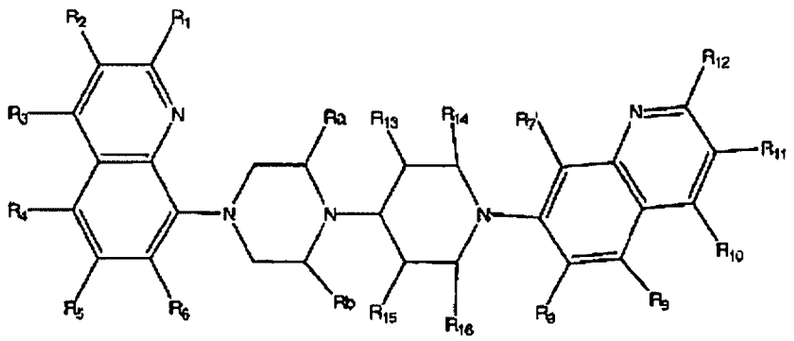
En una modalidad, R_{25} es haloalquilo-(C_1-C_6).

En otra modalidad, R_{25} es fluoroalquilo-(C_1-C_6).

En una modalidad, R_{25} es alquilo-(C_1-C_6). En una modalidad, R_{25} es -CH_3.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula (I") son antagonistas del receptor 5-HT_{A1}. En otra modalidad, los compuestos de Fórmula (I") son agonistas del receptor 5-HT_{1A}.

En otra modalidad, los compuestos de Fórmula (I") have la Fórmula (I"a):



I"a

y sales farmacéuticamente aceptables de este,

en donde R_a, R_b, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Ró, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} R_{16}, y R_{25} son como se definió anteriormente para la fórmula (I")

En una modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3- En otra modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno. En una modalidad adicional, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y R_2, R_3, R_4 R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_1 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3 y R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3. En otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno. En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3 y R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno. En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En todavía otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno; y R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3 y R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno. En una modalidad adicional, uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-

(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$; R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_7- es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_7- es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_7- es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_7, es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad adicional, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_4 o R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$, y cada grupo R

restante es hidrógeno. En una modalidad R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y todos los otros grupos R son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad adicional, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_4 o R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y todos los otros grupos R son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_{10} es -H, $-CH_3$, $-OCH_3$, -F o $-CF_3$. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_{11} es -H, $-CH_3$, -F o $-CF_3$. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, o $-NO_2$. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$ $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, (C_1-C_6)-, alquilo, $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_{12} es -H, $-CH_3$, -F o $-CF_3$. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno,

$-CF_3$, o $-NO_2$. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_7', R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6) $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y $R_{7'}$ es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H o $-OR_{25}$ y R_7- es -H o halógeno; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; dos de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; tres de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y dos de R_{10}, R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H o -OR_{25}; R_9 es -H o halógeno; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H o -OCH_3; R_9 es -H o halógeno; dos de R_{10}, R_{11}, R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es

-H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{10} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_9 es -H, (Q-Qø-alquilo, $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{10}, R_{10}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, y R_{11} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, y R_{11} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, $R_{7'}$, R_8, R_9 y R_{11} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En otra modalidad, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_3, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, uno cualquiera de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN; y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

En una modalidad, uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de $R_{7'}$, R_8,

R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno o -CF_3; y cualquiera de dos $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN; en donde cualquiera de dos de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} pueden estar en el mismo anillo de la quinolina o en anillos diferentes.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno o -CF_3; y uno cualquiera de R_7', R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno o -CF_3; y cualquiera de dos $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN; en donde cualquiera de dos de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} pueden estar en el mismo anillo de la quinolina o en anillos diferentes.

En una modalidad, R_1 es -H o alquilo-$(C_1$-$C_6)$; R_2, R_8, y R_9 son cada uno independientemente -H o halógeno; R_4 es -H, halógeno, -OR_{25}, o -CF_3; R_5 es -H, halógeno, o -OR_{25}; y R_3, R_6, $R_{7'}$, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a y R_b son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_1 es -H o $-CH_3$; R_2, R_8, y R_9 son cada uno independientemente -H o F; R_4 es -H, F, $-OCH_3$, o $-CF_3$; R_5 es -H, F, $-OCH_3$; y R_3, R_6, $R_{7'}$, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_a y R_b son cada uno hidrógeno.

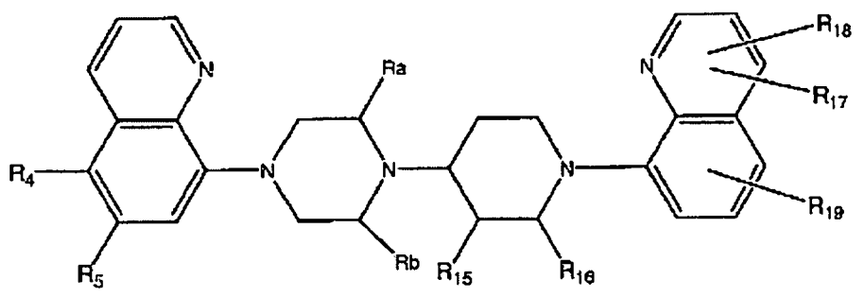
En una modalidad, R_1 es -H, $-CF_3$ o alquilo-(C_1-C_6); R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, halógeno, $-OR_{25}$, o $-CF_3$; $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, $-CF_3$, o $-NO_2$; R_{16} es -H o $-CH_3$.

En una modalidad, R_{25} es haloalquilo-(C_1-C_6).

En otra modalidad, R_{25} es fluoroalquilo-(C_1-C_6).

En una modalidad, R_{25} es alquilo-(C_1-C_6). En una modalidad, R_{25} es $-CH_3$.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de la Fórmula (II):



(II)

y sales farmacéuticamente aceptables de este,

en donde R_a, R_b, R_4, R_5, R_{15}, R_{16}, y R_{25} son como se definió anteriormente para la fórmula **(I)**;

R_{17}, R_{19}, y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$; y

R_4 y R_5 no pueden ser ambos hidrógeno.

En una modalidad, R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, $-OR_{25}$, halógeno, o alquilo-(C_1-C_6); R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y R_{17}, R_{18}, y R_{19} son cada uno independientemente -H, $-OR_{25}$, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), $-CF_3$, $-NO_2$, -CN. En una modalidad, R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, $-OCH_3$, F, o $-CH_3$; R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y R_{17}, R_{18}, y R_{19} son cada uno independientemente - H, $-OCH_3$, -F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, o -Br.

En una modalidad, R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, o $-OR_{25}$; R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y R_{17}, R_{18}, y R_{19} son cada uno independientemente -H, $-OR_{25}$, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), o $-CF_3$. En una modalidad, R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, o $-OR_{25}$; R_a, R_b, R_{15} y R_{16} son hidrógeno; y R_{17}, R_{18}, y R_{19} son cada uno

independientemente -H, $-OR_{25}$, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), o $-CF_3$.

En otra modalidad, R_{19} está en la posición para con relación al nitrógeno de la piperidina.

En una modalidad, R_{17} y R_{18} se localiza en las posiciones 2 y 4 del anillo de quinolina (*es decir*, en las posiciones *orto* y *para* relativas al nitrógeno del anillo de quinolina).

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$.

En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_{15} y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno.

En todavía otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_{15} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y R_4 y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno, y R_4 y R_{15} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$ y R_4, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{17}, R_{18} y R_{19} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3. En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{17}, R_{18} y R_{19} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5, R_{17}, R_{15}, y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo $(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno o -CF_3 y R_4, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_5 es -H, -OR_{25} o halógeno; R_{17} y R_{18} son cada uno independientemente -H, alquilo $(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno o -CF_3; R_{19} es -H o halógeno; y R_a, R_b, R_4, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3.

En otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, o halógeno.

En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; uno de R_{15} y R_{16} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, o halógeno; y R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno hidrógeno.

En todavía otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_{15} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, -OR_{25}, o halógeno, y R_5 y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, o halógeno, y R_5 y R_{15} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3 y R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{17}, R_{18} y R_{19} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y dos de R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3.

En una modalidad, R_5, R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3.

En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{17}, R_{18} y R_{19} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En otra modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y dos de R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5, R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$ halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{17}, R_{18} y R_{19} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{15} y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cualquiera de dos R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y uno de R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$.

En una modalidad, R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y uno de R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$.

En una modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_{17}, R_{18} y R_{19} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$.

En otra modalidad, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_{17}, R_{18} y R_{19} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{17}, R_{18} y R_{19} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{15} y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cualquiera de dos R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_4, R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, uno de R_{15} y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$. En una modalidad adicional, uno de R_{15} y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$; R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, uno de R_{15} y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$; R_4 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_4, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_4, R_{15}, R_{16}, R_{17}, y R_{18} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_4, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17}, y R_{18} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_4, R_{15}, R_{16}, y R_{19} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad., R_5 es -H, $-OR_{25}$ o halógeno; R_4, R_{15}, R_{16}, R_{17}, y R_{18} son cada uno hidrógeno; y R_{19} es -H o halógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, $-OCH_3$ o F; R_4, R_{15}, R_{16}, R_{17}, y R_{18} son cada uno hidrógeno; y R_{19} es -H o F.

En una modalidad, R_5 es -H, $-OCH_3$ o F; R_4, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno; y uno de R_{18} o R_{19} es -H o F. En una modalidad, R_5 es -H, $-OCH_3$ o F; R_4, R_{15}, R_{16} y R_{17} son cada uno hidrógeno; y R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, $-CH_3$ o halógeno.

En una modalidad, R_4 es hidrógeno, R_5 es -H, $-OR_{25}$; y R_{17}, R_{18}, y R_{19} son cada uno independientemente -H, $-OR_{25}$, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), o $-CF_3$. En una modalidad, R_4 es hidrógeno, R_5 es $-OR_{25}$; R_{17}, y R_{18} son cada uno independientemente -H, - OR_{25}, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), o $-CF_3$; y R_{19} es -H o halógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, $-OR_{25}$ o halógeno; R_{17} y R_{18} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; R_{19} es H o halógeno; y R_a, R_b, R_4, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_5 es -H, $-OCH_3$ o F; R_{17} es -H, $-OCH_3$; R_{18} es -H, $-CF_3$; R_{19} es -H, F; y R_a, R_b, R_4, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, $-OR_{25}$ o halógeno; R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17} y R_{18} son cada uno hidrógeno; y R_{19} es -H o halógeno. En una modalidad, R_5 es -H, $-OCH_3$ o F; R_4., R_{15}, R_{16} y R_{19} son cada uno hidrógeno; y R_{17} y R_{18} son cada uno -H, $-CH_3$ o halógeno.

En una modalidad, R_4 es -H, $-OCH_3$ o F; R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17} y R_{18} son cada uno hidrógeno; y R_{19} es -H o F.

En una modalidad, R_4 es -H, $-OCH_3$ o F; R_5, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno; y uno de R_{18} o R_{19} es -H o F. En una modalidad. R_4 es -H, $-OCH_3$ o F; R_5, R_{15}, R_{16} y R_{17} son cada uno hidrógeno; y R_{18} y R_{19} son cada uno -H, $-CH_3$ o halógeno. En una modalidad, R_4 es -H, $-OCH_3$ o F; R_4, R_{15}, R_{16} y R_{19} son cada uno hidrógeno; y R_{17} y R_{18} son cada uno -H, $-CH_3$ o halógeno.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula (II) son antagonistas del receptor 5-HT_{1A}.

En otra modalidad, los compuestos de Fórmula (II) son agonistas del receptor 5-HT_{1A}.

Ejemplos ilustrativos de los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I"), o Fórmula (1"a) y Fórmula (II) se establecen adelante e incluyen, sin limitación:

6-metoxi-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

6-fluoro-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

5-fluoro-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

7-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

6-fluoro-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina;

3-trifluorometil-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

5-fluoro-4-metoxi-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-(trifluorometil)quinolina;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

6-cloro-8-[4-(4-(6-cloro)-quinolin-8-il-piperidin-1-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

6-fluoro-8-[4-(4-(6-cloro)-quinolin-8-il-piperidin-1-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

5-cloro-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

2-metil-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

6-cloro-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-quinolina;

5-metoxi-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

5-fluoro-8-[4-(4-quinolin-8-il-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-quinolina;

6-metoxi-8-[4-(2-metilquinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

6-fluoro-8-(4-(1-(2-metilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-[4-(3-metilquinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]- quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(4-metilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(2,4-dimetilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(2,4-dimetil-5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(2-(trifluorometil)quinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-fluoro-8-(4-(1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(6-bromoquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(6-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-fluoro-8-(4-(1-(7-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7~il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina;

6-metoxi-8-{4-[1-(2-trifluorometil-4-metoxiquinolin-7-il)piperidin-4-il]piperazin-1-ilo}quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(2-trifluorometil-4-metoxiquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-trifluorometilquinolina;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-3-trifluorometilquinolina;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4-trifluorometilquinolina;

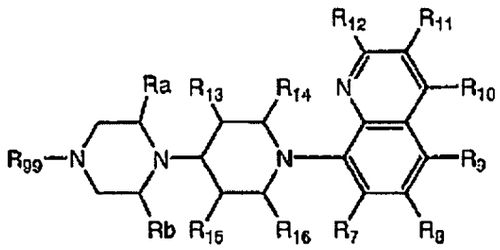
2,5-difluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

3,5-difluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

4,5-difluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

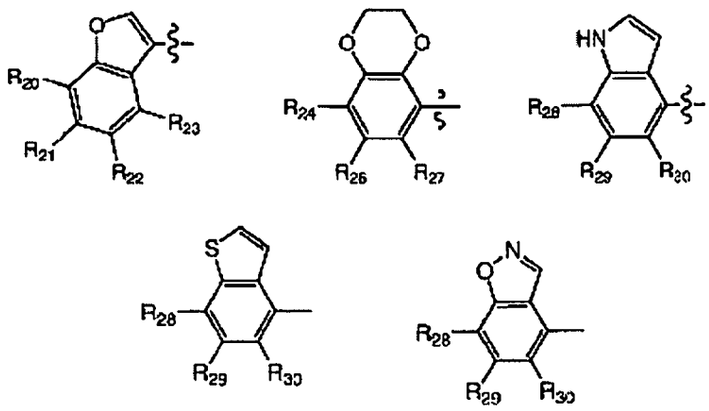
En un aspecto adicional, la invención suministra compuestos de la Fórmula (III):



(III)

y sales farmacéuticamente aceptables de este

en donde R_{99} se selecciona de:



y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29} y R_{30} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6).

En una modalidad, cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; y el resto de R_7-R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; y el resto de R_7-R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, halógeno, o -CF_3; y el resto de R_7-R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, halógeno, o -CF_3; y el resto de R_7-R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, cualquiera de dos R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; y el resto de R_7-R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, cualquiera de dos R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; y el resto de R_7-R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, cualquiera de tres R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, halógeno, o -CF_3 y el resto de R_7-R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, cualquiera de tres R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, halógeno, o -CF_3 y el resto de R_7-R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3. En una modalidad, R_{10} es -H, -CH_3, -OCH_3, -F o -CF_3. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{10} es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, o -CF_3. En una modalidad, R_{11} es -H, -CH_3, -F o -CF_3. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; R_a y R_b son cada uno

independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{11} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, R_{12} es -H, $-CH_3$, -F o $-CF_3$. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN y R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

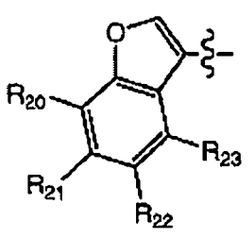
En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN y R_7, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN y R_7, R_8, R_{10}, R_{11} y R_{12} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29} y R_{30} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{25} es alquilo-(C_1-C_6).

En una modalidad, R_{99} es



y R_{20}, R_{21}, R_{22}, y R_{23} son cada uno independientemente -H, $-OR_{25}$, $-CH_3$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior y R_{20}, R_{21}, R_{22}, y R_{23} son cada uno -H.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{15} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OCH_3$.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} y R_{14} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_8 es -H o halógeno y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_8 es -H o halógeno y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; y R_8 y R_{22} son cada uno -H o halógeno. En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_8 y R_{22} son cada uno -H o halógeno; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; y R_8 y R_{22} son cada uno independientemente -H, -Cl o -F.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_8 y R_{22} son cada uno independientemente -H, -Cl o -F; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, y R_{23} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_8 y R_{22} son cada uno independientemente -H, -Cl o -F; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, y R_{23} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_7, R_8, R_{10}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OCH_3$; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$; y R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} y R_{14} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es H.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; uno de R_{20}, R_{21}, R_{22}, y R_{23} es -H, (C_1-C_6)-alquilo, halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es H.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es H.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y uno de R_{20}, R_{21}, R_{22}, y R_{23} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, -

OR_{25}, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{20}, R_{21}, R_{22}, y R_{23} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y los grupos R restantes son hidrógeno.

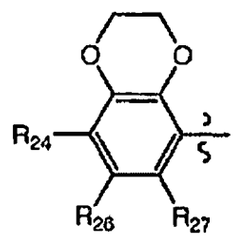
En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{20}, R_{21}, R_{22}, y R_{23} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{20}, R_{21}, R_{22}, y R_{23} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_9 y R_{22} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, R_{99} es el benzofurano anterior; R_9 y R_{22} son cada uno independientemente -H o halógeno; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En otra modalidad, R_{99} es



y R_{24}, R_{26}, y R_{27} son cada uno independientemente, -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN. En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior y R_{24}, R_{26}, y R_{27} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{15} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{24}, R_{26}, y R_{27} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_a y R_b son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior y R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; uno de R_{24}, R_{26}, y R_{27} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; uno de R_{24}, R_{26}, y R_{27} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

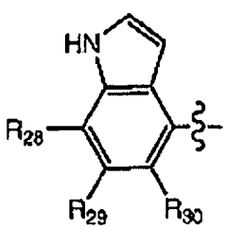
En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; uno de R_{24}, R_{26}, y R_{27} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el benzo[1,4]dioxano anterior; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; uno de R_{24}, R_{26}, R_{27} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6),

halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad adicional, R_{99} es



y R_{28}, R_{29} y R_{30} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior y R_{28}, R_{29}, y R_{30} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11},

R_{12}, R_{28}, R_{29}, y R_{30} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_8 es -H o halógeno y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{28}, R_{29}, y R_{30} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_8 es -H o halógeno y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{28}, R_{29}, y R_{30} son cada uno hidrógeno. En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_8 es -H o halógeno y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_a y R_b son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_{15} y R_{16} son cada uno -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{28}, R_{29}, y R_{30} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_{15} y R_{16} son cada uno -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es H. En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H o halógeno y cada grupo R restante es H.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{28}, R_{29}, y R_{30} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es H.

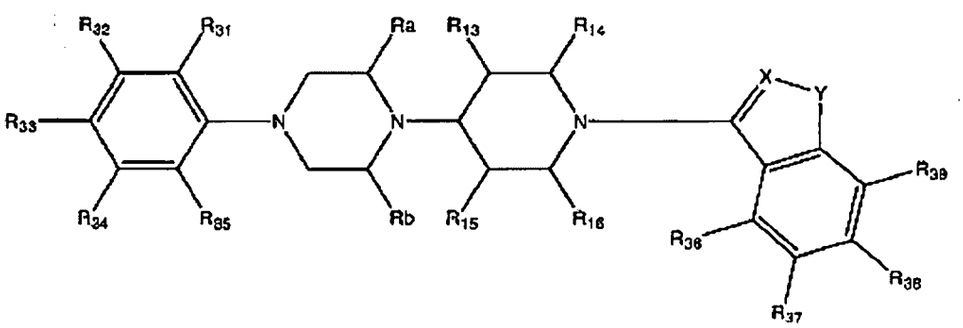
En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{28}, R_{29}, y R_{30} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{28}, R_{29}, y R_{30} es -H, $-OR_{25}$, $-CH_3$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, R_{99} es el indol anterior; dos de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{28}, R_{29}, y R_{30} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En todavía otro aspecto, la invención suministra compuestos de la Fórmula (IV):



(IV)

y sales farmacéuticamente aceptables de estos,

en donde X es CR_{25}, N, O o S; y es CR_{25}, NR_{25}, O o S; con la condición que cuando X es CR_{25}, Y no es NR_{25}; R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6),

alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, - $NR_{25}CON(R_{25})_2$, o -$CON(R_{25})_2$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (C_2-C_6- alquinil).

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; uno de R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} y R_{35} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; uno de R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} y R_{35} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, $-CH_3$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; uno de R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} y R_{35} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, $-CH_3$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; uno de R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} y R_{35} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, y R_{39} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{15} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_{31}, R_{32}, R_{33}; R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}. R_{38} y R_{39} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{15} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; R_{31} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$. En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; R_{31} es -H o $-OR_{25}$.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; R_{31} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y cada grupo R restante es hidrógeno. En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; R_{31} es -H o $-OR_{25}$ y cada grupo R restante es hidrógeno.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; R_{31} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, y R_{39} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; R_{31} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, $-CH_3$, halógeno, o $-CF_3$; R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, y R_{39} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, X es CR_{25} o N; y es O o S; R_{31} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_{15} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_{13}, R_{14}, R_{16}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, y R_{39} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{31} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$; R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} son cada uno independientemente -H, $-CH_3$, halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R_{31} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$; R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente -H, $-CH_3$, halógeno, $-CF_3$, o $-OR_{25}$; y R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} son cada uno hidrógeno.

Ejemplos ilustrativos de los compuestos de Fórmula (III) y Fórmula (IV) se establecen adelante e incluyen, sin limitación:

6-cloro-8-{4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-ilo}-quinolina;

8-{4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quinolina;

8-{4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quinolina;

8-[4-(4-benzofurano-3il-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6-cloro-quinolina;

5-fluoro-8-{4-[4-(5-fluoro-benzofurano-3-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-ilo}-quinolina;

1-(1-benzo[*b*]tiofen-3-il-piperidin-4-il)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina; o

3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-1-piperidinil}-1,2-bencisoxazol; y sales farmacéuticamente aceptables de este.

Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico y algunos de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos, y pueden dar lugar así a isómeros ópticos y diastereómeros. Mientras se representa independiente a la estequiometría en los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención, la presente invención incluye tales isómeros ópticos y diastereómeros, así como también mezclas racémicas y redisueltas, estereoisómeros R y S enantioméricamente puros y también otras mezclas de los estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En donde se prefiere un esteroisómero, este puede en algunas modalidades ser suministrado sustancialmente libre de sus enantiómeros opuestos correspondientes.

nn334

Adicionalmente, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos. Tales polimorfos pueden ser aislables o transitorios como un producto estable.

Las prodrogas de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos están también dentro del alcance de la presente invención.

Métodos para la Elaboración de los Compuestos de la Invención

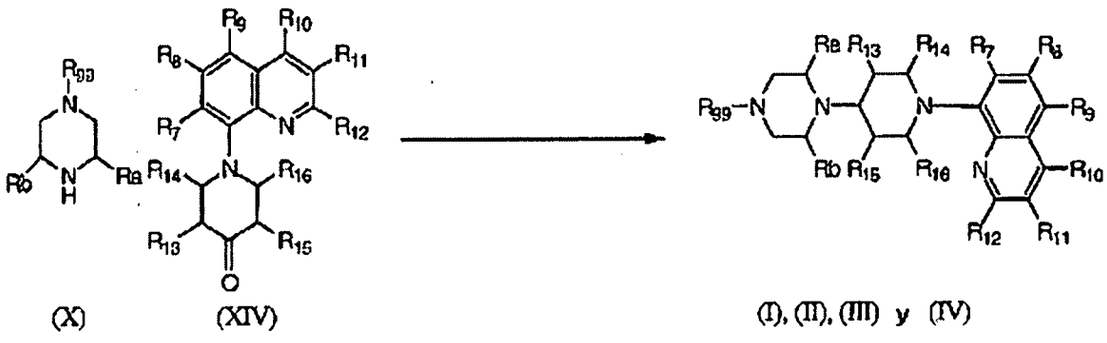
Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando una variedad de métodos que parten de compuestos disponibles comercialmente, los compuestos conocidos, o compuestos preparados por métodos conocidos. Las rutas sintéticas generales para muchos de los compuestos de la invención están incluidas en los siguientes esquemas. Los métodos para elaborar algunos intermedios de la invención se describen en la WO2004/024731 y Patente Estadounidense No. 4,465,482, las cuales se incorporan aquí como referencia. Se entiende por aquellos expertos es la técnica que las etapas de protección y desprotección que no se muestran en los Esquemas se pueden requerir para estas síntesis, y que el orden de las etapas puede ser cambiado para acomodar funcionalidad en la molécula objetivo.

El Esquema 1 ilustra el acoplamiento de los compuestos piperidina-piperazina de las Fórmulas (I), (II), (III), y

00335

(IV) a través de aminación reductora, en donde R_a, R_b, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, y R_{99} son como se definió anteriormente, y R_{99} puede ser también una quinolina sustituida o no sustituida. Un compuesto de Fórmula (X) se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (XIV) bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora en la piperidina carbonilo, suministrando por lo tanto el compuesto piperidina-piperazina de Fórmulas (I), (II), (III), y (IV). Los reactivos que pueden efectuar este acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, cianoborohidruro de sodio y triacetoborohidruro de sodio. Los disolventes adecuados para desempeñar la reacción incluyen, pero no se limitan a, dicloroetano y metanol y ácidos tales como ácido acético y clorhídrico se pueden agregar opcionalmente a la reacción. Las temperaturas de reacción pueden variar, dependiendo de la naturaleza de los reactivos, pero usualmente abarcan el rango de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

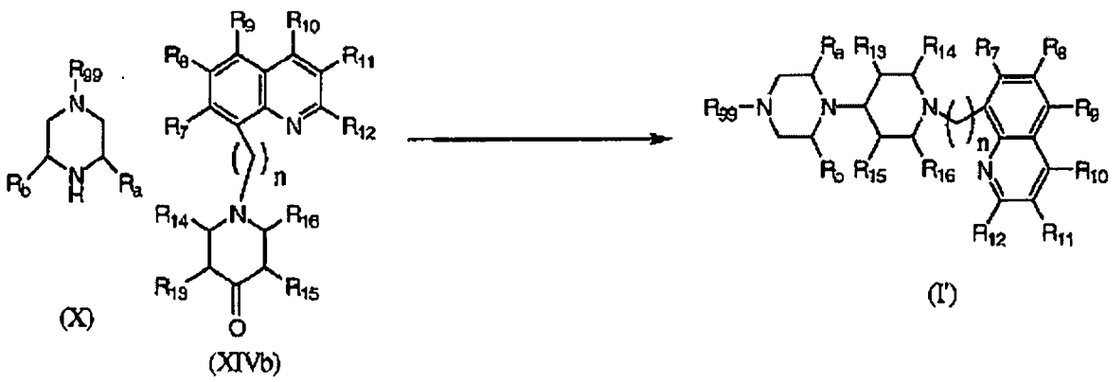
Esquema 1



El Esquema Ia ilustra el acoplamiento de los compuestos piperidina-piperazina de Fórmula (I'), a través de la aminación reductora, en donde R_a, R_b, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12},

R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, y R_{99} son como se definió anteriormente, y R_{99} puede ser también una quinolina sustituida o no sustituida. Un compuesto de Fórmula (X) se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (XIVb) bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora a la piperidina carbonilo, tal como aquellas descritas en el Esquema 1, suministrando por lo tanto el compuesto piperidina-piperazina de Fórmulas (I').

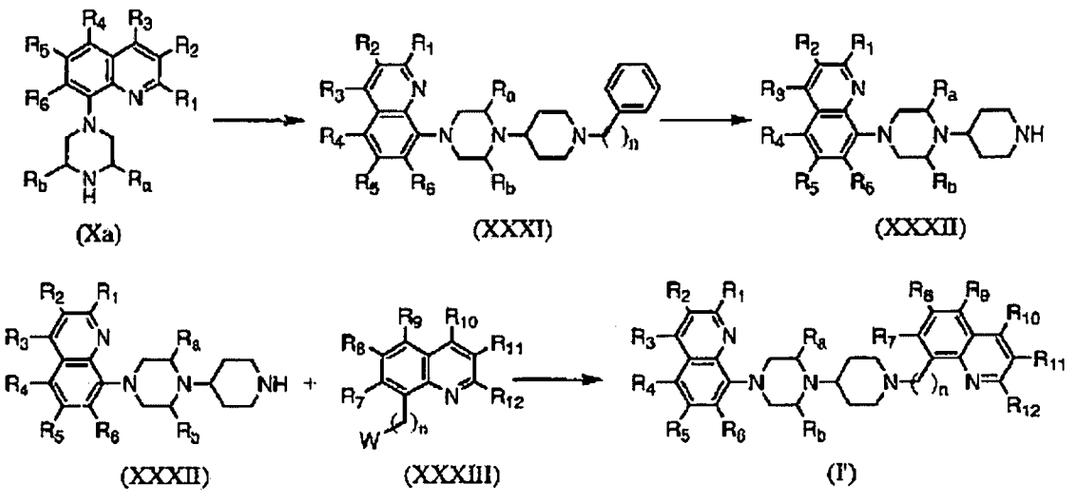
Esquema Ia



El Esquema Ia' ilustra otro método para elaborar compuestos de Fórmula (I'), en donde R_a, R_b, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son como se definió anteriormente, y R_{99} es una quinolina opcionalmente sustituida (n es también como se definió anteriormente). Un compuesto de Fórmula (Xa) se hace reaccionar bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de Fórmula (XXXI). El compuesto de Fórmula (XXXI) se hace reaccionar bajo condiciones eficaces para suministrar la remoción del grupo fenil-metilo, suministrando por lo tanto el compuesto de Fórmula (XXXII). El compuesto de Fórmula (XXXII) se hace reaccionar con una quinolina sustituida con alquilo de Fórmula (XXXIII) que

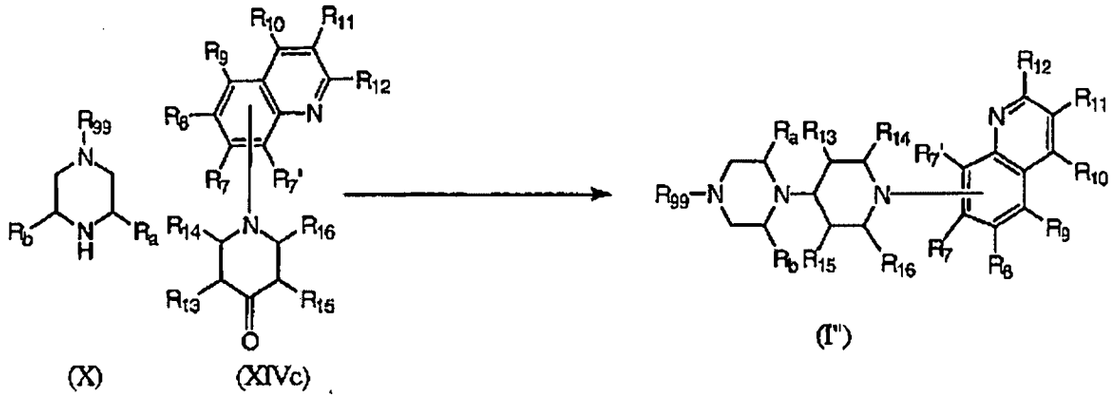
tiene un buen grupo saliente (W) bajo condiciones eficaces para producir un compuesto de Fórmula (I'). Los grupos salientes adecuados son conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen, sin limitación, halógeno, -OTs, -OMs o -OTr.

Esquema Ia'



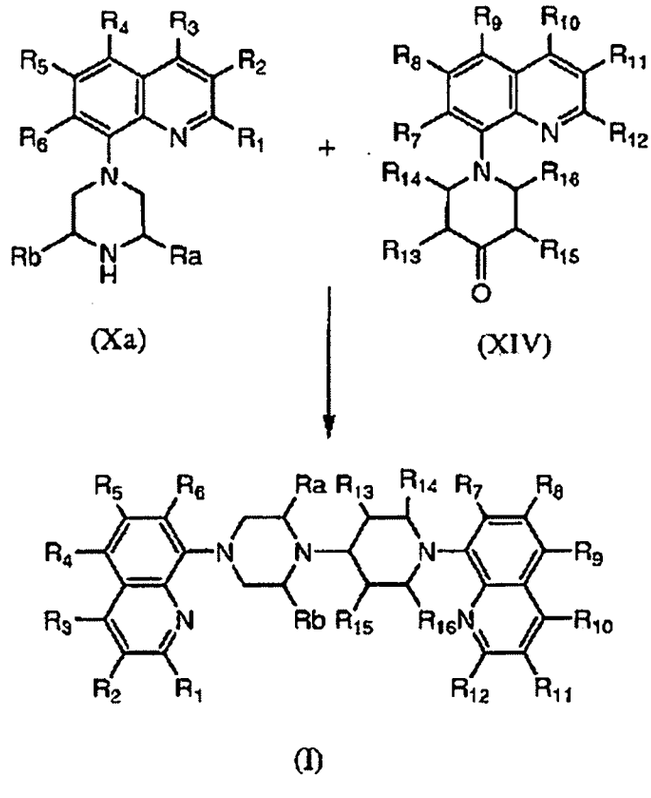
El Esquema Ib ilustra el acoplamiento de los compuestos piperidina-piperazina de Fórmula (I"), a través de la aminación reductora, en donde R_a, R_b, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{99} son como se definió anteriormente excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina; y n es como se definió anteriormente; y R_{99} puede ser también una quinolina sustituida o no sustituida. Un compuesto de Fórmula (X) se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (XIVc) bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora a la piperidina carbonilo, tal como aquellas descritas en el Esquema 1, suministrando por lo tanto el compuesto piperidina-piperazina de Fórmula (I").

Esquema Ib



El Esquema 2 ilustra la producción de compuestos de Fórmula (I). Como se muestra en el Esquema 2, un compuesto de Fórmula (Xa) y un compuesto de Fórmula (XIV) se pueden hacer reaccionar bajo condiciones eficaces para producir el compuesto piperidina-piperazina sustituido con di-quinolina de Fórmula **(I)**, tal como aquellas descritas en el Esquema 1.

Esquema 2

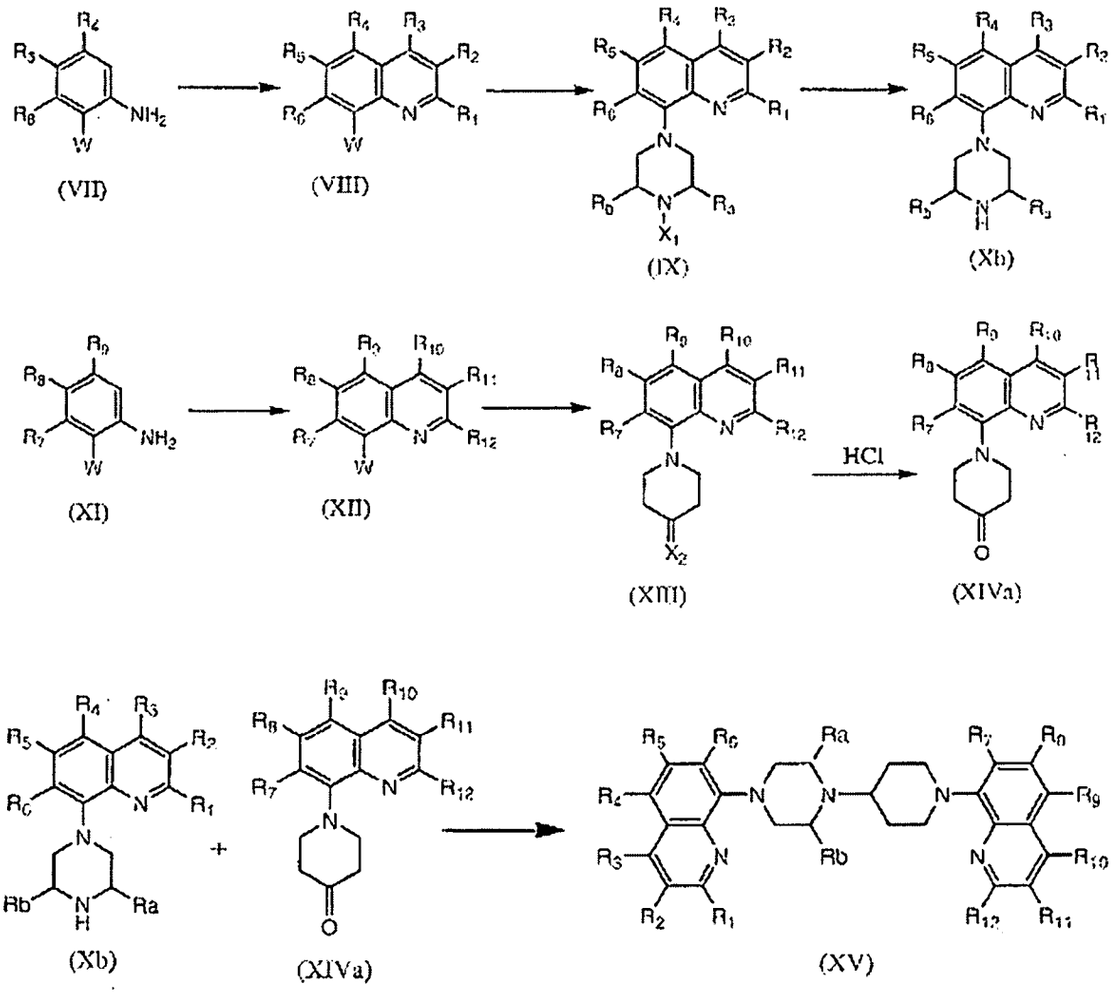


El Esquema 3 ilustra la producción de compuestos de Fórmula (Xb) y Fórmula (XV) en los que R_1, R_2, R_3, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno y R_a, R_b, R_4, R_8, R_6, R_7, R_8 y R_9 son como se definió anteriormente. Un compuesto de anilina sustituido opcionalmente de Fórmula (VII) se hace reaccionar con un reactivo apropiado bajo condiciones eficaces para producir el compuesto de quinolina de Fórmula (VIII). Numerosos reactivos y condiciones afectan esta transformación. Muchos de estos se pueden encontrar en una revisión por G. Jones (Synthesis of the Quinoline Ring System, in *Heterocíclico Compounds: Volume* 32 (*Quinolines*), Interscience, New York, New York, 1977, pp. 93-318). Uno de tal reactivo es glicerol, como se describió originalmente por Skraup (Monatsh. (1880), 1, 316). R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 de (VII) y (VIII) son como anteriormente para (I) y W es un buen grupo saliente, por ejemplo halógeno, p-toluenosulfonilo (-OTs), metanosulfonilo (-OMs) o trifluorometanosulfonilo (-OTr). El compuesto de Fórmula (VIII) luego se hace reaccionar con un derivado de piperazina protegida bajo condiciones eficaces para suministrar una quinolina-piperazino protegida de Fórmula (IX), en donde X_1 es un grupo protector. Los grupos protectores son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluye, sin limitación, terc-butoxicarbonilo. Las condiciones que pueden efectuar esta reacción incluyen, pero no se limitan a, hacer reaccionar los dos componentes en la presencia de un complejo de paladio tal como aquel descrito por Buchwald *et al, J. Am. Chem. Soc.* **118**:7215 (1996) y Hartwig *et al., J. Am. Chan. Soc.* **118**:7217

(1996). La quinolina-piperazino protegida de Fórmula (IX) luego se hace reaccionar bajo condiciones para promover la remoción del grupo protector (por ejemplo, ácido acuoso o mezclas de un disolvente orgánico miscible en agua y ácido acuoso), que suministra el compuesto quinolina-piperazino sustituida de Fórmula (Xb). En forma separada, los compuestos de Fórmula (XIV) se producen al iniciar con un compuesto de anilina sustituido opcionalmente de Fórmula (XI) y al hacer reaccionar este como se describió anteriormente con un reactivo apropiado bajo condiciones eficaces para producir el compuesto de quinolina de Fórmula (XII). R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} de (XI) y (XII) son como anteriormente para la fórmula **(I)** y W es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, -OTs, -OMs o -OTr. El compuesto de quinolina de Fórmula (XII) luego se hace reaccionar con un derivado de piperidin-4-ona bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de Fórmula (XIII) (*por ejemplo*, un acoplamiento catalizado de paladio tal como se describió anteriormente). El grupo carbonilo del derivado de piperidin-4-ona se protege con un grupo protector (X_2). Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen, sin limitación, 1,4-dioxolano. El compuesto de Fórmula (XIII) luego se hace reaccionar bajo condiciones para promover la remoción del grupo protector (por ejemplo, ácido acuoso o una mezcla de un disolvente orgánico miscible en agua y ácido acuoso), que suministra el compuesto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa). El compuesto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) luego se hace reaccionar con el compuesto de quinolina-piperazino de Fórmula (Xb) como se

describió anteriormente en los Esquemas 1 y 2 para producir el compuesto piperidina- di-quinolina-piperazina de Fórmula (XV).

Esquema 3



Síntesis alternativa para los compuestos de quinolina de Fórmulas (VIII) y (XII) se suministran en el Esquema 3a. Los compuestos de anilina de Fórmulas (VII) y (XI) se hacen reaccionar con un reactivo apropiado bajo condiciones eficaces para producir los compuestos de quinolina de Fórmulas (XXXIV) y (XXXV) en donde W es un grupo saliente. Los reactivos y condiciones adecuadas para efectuar esta transformación son conocidos por aquellos expertos en la

técnica e incluyen, por ejemplo, los métodos descritos en G. Jones, supra. Un reactivo de ejemplo es glicerol, como se describió anteriormente. Los compuestos de Fórmulas (XXXIV) y (XXXV) luego se hacen reaccionar con los reactivos apropiados para producir los compuestos intermedios deseados de Fórmulas (VIII) y (XI).

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (XV) se hacen reaccionar adicionalmente para formar una sal de los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (XV) a través de un proceso de adición acídica. En un ejemplo no limitante, uno o más equivalentes de un ácido (por ejemplo, ácidos clorhídrico, succínico, o adípico) se hacen reaccionar con la base libre de un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (XV) para formar una sal de dición acídica. Sales de ejemplo incluyen, sin limitación, sales mono-, di-, tri- y tetra-ácidas.

En algunas modalidades, la etapa de adición acídica se modifica para permitir el aislamiento de las sales de los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (XV) sin el uso de materiales potencialmente peligrosos ambientalmente. En una modalidad, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (XV) se hacen reaccionar en la presencia de disolventes no clorinados. En una modalidad, el disolvente no clorinado es tolueno.

En algunas modalidades, la reacción de adición acídica se desarrolla bajo condiciones que resultan en cantidades

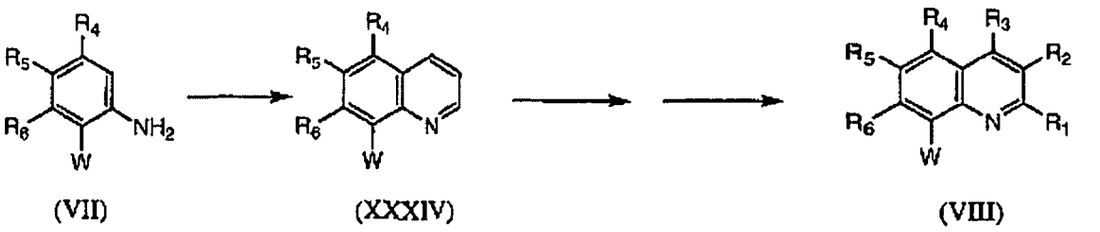
relativamente bajas de disolvente residual encontrado en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de cada disolvente residual individual está presente en una cantidad que es menor de aproximadamente 0.25% en peso de la forma de sal resultante del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (XV). En una modalidad, la cantidad de cada disolvente residual es menor de aproximadamente 0.2% en peso de la forma de sal resultante del compuesto de Fórmula (I) o el compuesto de Fórmula (XV). En aún otras modalidades, la cantidad de cada disolvente es menor de aproximadamente 0.15% en peso de la forma de sal resultante del compuesto de Fórmula (I) o el compuesto de Fórmula (XV). En modalidades adicionales, la cantidad de cada disolvente es menor de aproximadamente 0.1% en peso de la forma de sal resultante del compuesto de Fórmula (I) o el compuesto de Fórmula (XV). En todavía más modalidades, la cantidad de cada disolvente es menor de aproximadamente 0.05% en peso de la forma de sal resultante del compuesto de Fórmula (I) o el compuesto de Fórmula (XV). En aún más modalidades, la cantidad de cada disolvente es menor de aproximadamente 0.025% en peso de la forma de sal resultante del compuesto de Fórmula (I') o el compuesto de Fórmula (XV). En modalidades adicionales, la cantidad de cada disolvente es menor de aproximadamente 0.02% en peso de la forma de sal resultante del compuesto de Fórmula (I) o el compuesto de Fórmula (XV). En otra modalidad, la cantidad de cada disolvente es menor de aproximadamente 0.01% en peso de la forma de sal resultante del compuesto de Fórmula (I) o el compuesto de Fórmula (XV). En una modalidad, la presencia de disolventes clorinatados se disminuye significativamente a

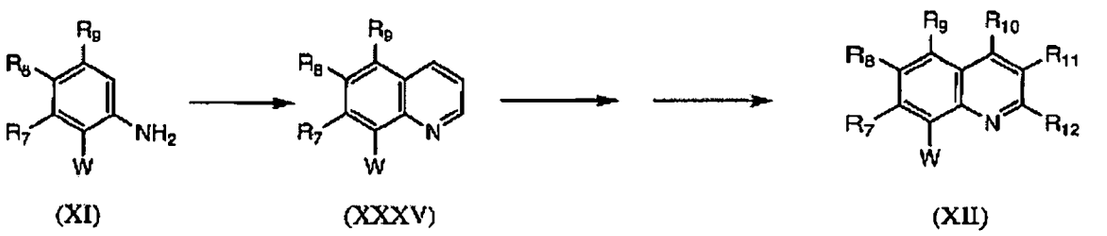
partir de la forma de sal aislada del compuesto de Fórmula (I) o el compuesto de Fórmula (XV). En una modalidad, los disolventes clorinatados no detectables están en la forma de sal aislada final del compuesto de Fórmula (I) o el compuesto de Fórmula (XV). En una modalidad, la cantidad de disolvente clorinatado presente en la forma de sal aislada del compuesto de Fórmula (I) o el compuesto de Fórmula (XV) es menor de aproximadamente 0.1%. En una modalidad, la cantidad de disolvente clorinatado presente en la forma de sal aislada del compuesto de Fórmula (I) y el compuesto de Fórmula (XV) es menor de aproximadamente 0.05%. En una modalidad, la cantidad de disolvente clorinatado presente en la forma de sal aislada del compuesto de Fórmula **(I)** y el compuesto de Fórmula (XV) es menor de aproximadamente 0.01%. En una modalidad, la cantidad de disolvente clorinatado presente en la forma de sal aislada del compuesto de Fórmula **(I)** y el compuesto de Fórmula (XV) es menor de aproximadamente 0.001%.

En algunas modalidades, la reacción de adición acídica ocurre en la presencia de disolvente orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano (THF), acetona, diclorometano, y dicloroetano. En una modalidad, los disolventes orgánicos son THF y acetona. En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula (XV) se mezcla con un primer disolvente orgánico y luego se agrega a una solución que incluye un segundo disolvente orgánico y un ácido. En una modalidad, el primer disolvente orgánico es THF o acetona. En una modalidad, el segundo disolvente orgánico es THF o acetona. En una modalidad, el primer disolvente orgánico es

THF y el segundo disolvente orgánico es acetona. En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula (XV) se mezcla con THF antes de la adición a una solución de acetona y un ácido. En una modalidad, el ácido es un ácido orgánico. En una modalidad, el ácido es un ácido dicarboxílico. En una modalidad, el ácido orgánico es ácido succínico.

Esquema 3a

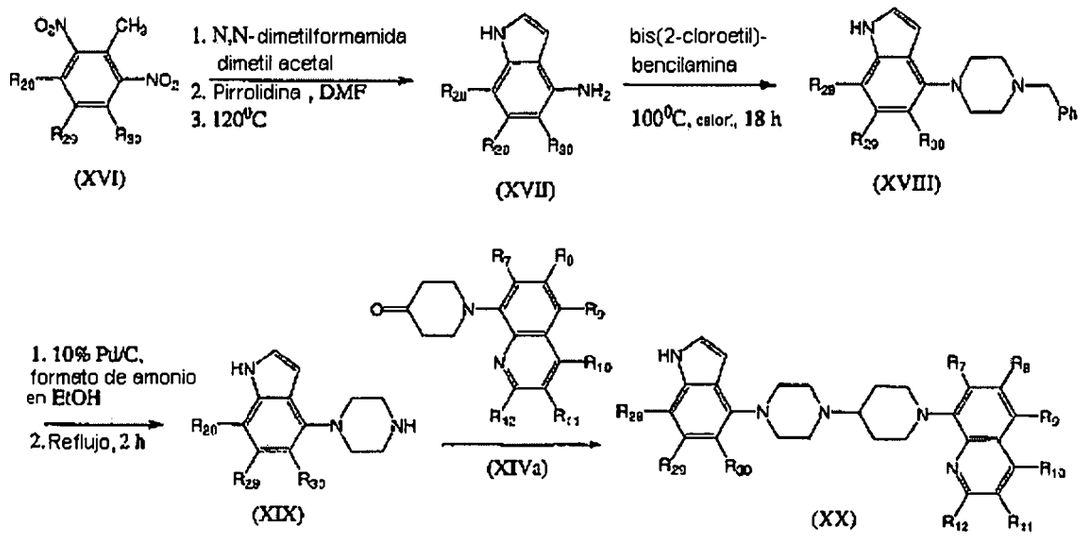




El Esquema 4 ilustra la producción de un compuesto de Fórmula (III) en el que R_{99} es un compuesto indol y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{28}, R_{29} y R_{30} son como se definió anteriormente para la fórmula (III). Un compuesto piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) se produce como se describió anteriormente en el Esquema 3. Un compuesto dinitro-tolueno de Fórmula (XVI) se hace reaccionar con N,N-dimetilformamida dimetilo acetal y pirrolidina bajo condiciones eficaces para causar ciclización, suministrando por lo tanto un compuesto indol-4-ilamina de Fórmula (XVII). El compuesto de Fórmula (XVII)

luego se hace reaccionar con una bis(2-cloroetil)-bencilamina bajo condiciones eficaces para producir el compuesto de Fórmula (XVIII). El compuesto de Fórmula (XVIII) luego se hace reaccionar bajo condiciones eficaces para remover el grupo protector bencilo para producir un 4-piperazin-1-il-indol de Fórmula (XIX). El compuesto piperazin-1-il-indol de Fórmula (XIX) luego se hace reaccionar con el compuesto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) como se describió anteriormente en el Esquema 1 para producir el compuesto piperidina-piperazina de Fórmula (XX), que es un compuesto de Fórmula (III).

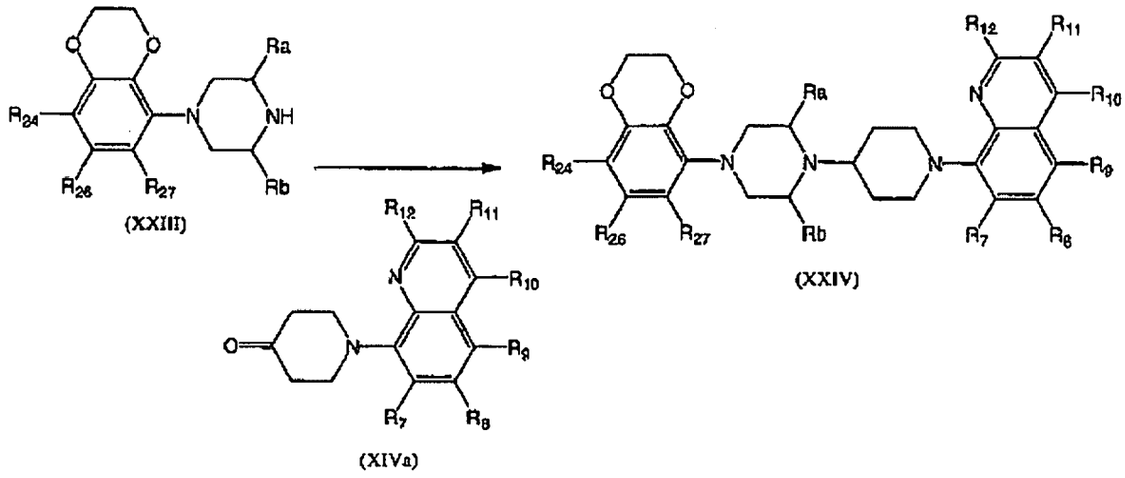
Esquema 4



El Esquema 5 ilustra la producción de compuestos de Fórmula (III) en el que R_{99} es un compuesto benzo[1,4]dioxano y R_a, R_b, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{24}, R_{26} y R_{27} son como se definió anteriormente para la fórmula (III). Un compuesto piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) se produce como se describió anteriormente en el Esquema 3. Un compuesto benzo[1,4]dioxano-piperazina que tiene la Fórmula (XXIII) se

produce al hacer reaccionar una piperidina con un benzo[1,4]dioxano sustituido con un buen grupo saliente, por ejemplo un halógeno -OTs, -OMs o -OTr, bajo condiciones eficaces para producir un compuesto de Fórmula (XXIII). El compuesto de Fórmula (XXIII) se hace reaccionar con el compuesto piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) como se describió anteriormente en el Esquema 1 para producir el compuesto benzo[1,4]dioxano piperazina-piperidina quinolina de Fórmula (XXIV).

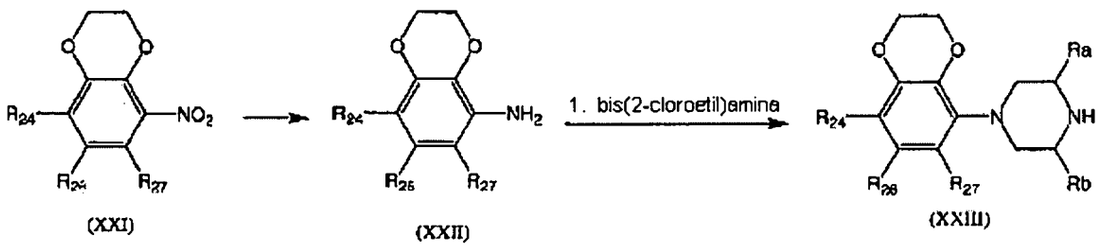
Esquema 5



El Esquema 5a ilustra una producción alternativa de un compuesto benzo[1,4]dioxano-piperazina having la Fórmula (XXIII) en el que R_a, R_b, R_{24}, R_{26}, y R_{27} son como se definió anteriormente para la fórmula (III). Un nitro-benzodioxano de Fórmula (XXI) se hace reaccionar bajo condiciones eficaces para producir un compuesto de Fórmula (XXII). El compuesto de Fórmula (XXII) se hace reaccionar con una bis(2-cloroetil)amina bajo condiciones eficaces para producir un compuesto de Fórmula (XXIII).

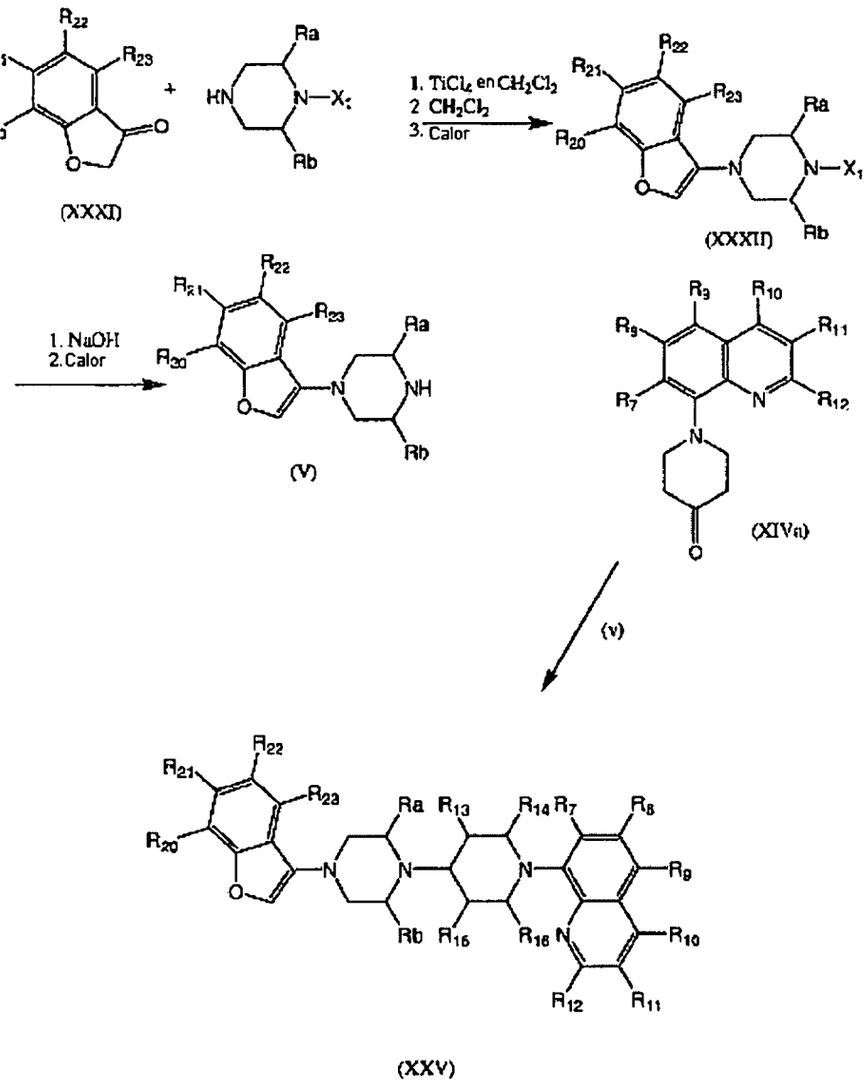
nn348

Esquema 5[a]



El Esquema 6 ilustra la producción de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (III) en el que R_{99} es un compuesto benzofurano y R_a, R_b, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} son como se definió anteriormente para la fórmula (III). Un compuesto piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) se produce como se describió anteriormente en el Esquema 3. La benzofuranona de Fórmula (XXXI) se hace reaccionar con una piperazina protegida bajo condiciones eficaces para producir compuesto benzofurano-N-piperazina protegida de Fórmula (XXXII). Los grupos protectores adecuados (X_1) son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen, sin limitación, etoxicarbonilo. La desprotección del grupo N-protector (tal como mediante hidrólisis) del compuesto de Fórmula (XXXII) da un compuesto de fórmula (V). La benzofurano-piperazina de Fórmula (V) luego se hace reaccionar con el compuesto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIV) como se describió anteriormente en el Esquema 1 para producir el compuesto piperidina-piperazina de Fórmula (XXV).

Esquema 6

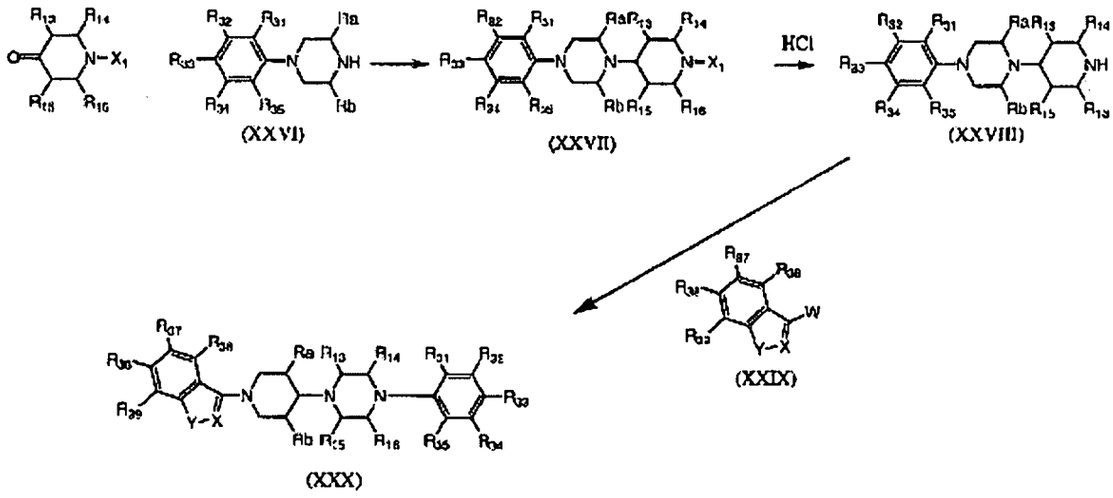


(XXXI) (XXXII) (V) (XIVa) (XXV)

El Esquema 7 ilustra la producción de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (IV) en el que R_a, R_b, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} son como se definió anteriormente para la fórmula (IV). Como se muestra en el Esquema 7, un compuesto fenil-piperazina opcionalmente sustituido de Fórmula (XXVI) se hace reaccionar con una piperazina protegida opcionalmente sustituida bajo condiciones eficaces para suministrar el

compuesto de Fórmula (XXVII), en donde X_1 es un grupo protector. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen, sin limitación, terc-butoxicarbonilo. El compuesto de Fórmula (XXVII) se hace reaccionar bajo condiciones eficaces para remover el grupo protector, suministrando un compuesto fenil-piperazina-piperidina de Fórmula (XXVIII). El compuesto fenil-piperazina-piperidina de Fórmula (XXVIII) se hace reaccionar con un compuesto bicíclico arilo de Fórmula (XXIX) que posee un grupo saliente adecuado (W) bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de Fórmula (IV).

Esquema 7



Los Esquemas 1-7 ilustran la metodología sintética utilizada para preparar compuestos particulares de la presente invención.

Un experto en la técnica reconocerá que los Esquemas 1-7 se pueden adaptar para producir los otros compuestos de acuerdo con la presente invención y que otros métodos se pueden

utilizar para producir los compuestos de la presente invención.

Administración Terapéutica

Cuyo se administra a un animal, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se pueden administrar puros o como un componente de una composición que comprende un vehículo o portador fisiológicamente aceptable. Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar utilizyo un método que comprende mezclar el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y un diluyente, excipiente o portador fisiológicamente aceptable. La mezcla se puede lograr utilizyo métodos bien conocidos parta mezclar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y un diluyente, excipiente o portador fisiológicamente aceptable.

Las actuales composiciones farmacéuticas, que comprenden compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, se pueden administrar oralmente. El compuesto de la invención también se puede administrar mediante cualquier otra ruta conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección de bolo, por absorción a través de recubrimientos mucocutáneos o epiteliales (por ejemplo, oral, rectal, vaginal, y mucosa intestinal, etc) y se pueden administrar juntos con otros agentes terapéuticos. La administración puede ser sistémica o local. Varios sistemas de suministro conocidos, que incluyen encapsulación en

liposomas, micropartículas, microcápsulas, y cápsulas se pueden utilizar.

Métodos de administración incluyen, pero no se limitan a intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación, o tópica, particularmente a las orejas, nariz, ojos, o piel. En algunos casos, la administración resultará de la liberación del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto en el torrente sanguíneo. La forma de administración se deja a la discreción del médico.

En una modalidad, el compuesto de la invención suministra oralmente.

En otra modalidad, el compuesto de la invención se administra intravenosamente.

En otra modalidad, puede ser deseable administrar el compuesto de la invención localmente. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en conjunción con un vendaje de herida después de cirugía, por inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o edema, o por medio de un implante, dicho implante es de un material gelatinoso poroso o no poroso, que incluye membranas, tal como membranas sialásticas, o fibras.

En ciertas modalidades, puede ser deseable introducir el compuesto de la invención en el sistema nervioso central, sistema circulatorio o gastrointestinal por medio de cualquier ruta adecuada, que incluye ruta intraventricular, inyección inhtratecal, inyección paraespinal, inyección epidural, enema, y por inyección adyacente al nervio periférico. La inyección intraventricular se puede facilitar mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya.

La administración pulmonar también se puede emplear, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente de aerosol o por vía de perfusión en un tensoactivo pulmonar sintético o de fluorocarbono. En ciertas modalidades, el compuesato o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se puede formular como un supositorio, con ligadores tradicionales y excipientes tales como triglicéridos.

En otra modalidad, el compuesto de la invención se puede suministrar en una vesícula, en particular una liposoma (ver Langer, Science 249:1527-1533 (1990) y Treat etal., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease y Cancer 317-327 y 353-365 (1989)).

En aún otra modalidad, el compuesto de la invención se puede suministrar en un sistema de liberación controlada, o sistema de liberación sostenida (ver, por ejemplo, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-

138 (1984)). Otros sistemas de liberación sostenida o controlada discutidos en la revisión de Langer, Science 249-1527-1533 (1990) se pueden utilizar. En una modalidad, se puede utilizar una bomba (Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al, Surgery 88:507 (1980); y Saudek et al., N. Engl J Med. 321:574 (1989)). En otra modalidad, los materiales poliméricos se pueden utilizar (ver Medical Applications of Controlled Release (Langer y Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design y Performance (Smolen y Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, J. Macromol. ScL Rev. Macromol. Chem. 2:61 (1983); Levy et al, Science 228: 190 (1935); During et al, Ann. Neural 25:351 (1989); y Howard et al, J. Neurosurg. 71:105 (1989)).

Las actuales composiciones pueden opcionalmente comprender una cantidad adecuada de un excipiente fisiológicamente aceptable.

Tales excipiente farmacéuticamente aceptables pueden ser líquidos, tal como agua y aceites que incluyen aquellos de petróleo, animal, vegetal o de origen sintético tal como aceite de maní, aceite de soya, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes fisiológicamente aceptables pueden ser salina, goma, acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Adicionalmente, se pueden utilizar auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricante y agentes colorantes. En una modalidad los excipientes farmacéuticamente aceptables

son estériles cuyo suministran a un animal. Los excipiente farmacéuticamente aceptables deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se deben preservar contra la acción contaminante de microorganismos. El agua es un excipiente particularmente útil cuyo el compuesto o una sal farmacéuticamente del compuesto se administra intravenosamente. Las soluciones salinas y las soluciones de glicerol y dextrosa acuosas también se pueden emplear como excipientes líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes fisiológicamente aceptables adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, azúcares no sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las actuales composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes emulsificantes o humectantes, o agentes amortiguadores de pH.

También se pueden utilizar portadores líquidos en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de ésta invención también se puede disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos, o grasas o aceites farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente adecuados que incluyen solubilizantes, emulsificantes, amortiguadores, preservantes, endulzantes, agentes

saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de la viscosidad, estabilizantes, y osmo reguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para administración oral o parenteral incluyen agua (particularmente que contiene aditivos como los anteriores, por ejemplo, derivados de celulosa, que incluyen solución de carboximetil celulosa de sodio) alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de araquis). Para administrar un parenteral el portador también puede ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropil. Los portadores líquidos estériles se utilizan en las composiciones de forma líquida estéril para administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburo halogenado u otro propulsor farmacéuticamente aceptable.

Las actuales composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizados, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para uso. En una modalidad, la composición está en la forma de una cápsula. Otros ejemplo de excipientes fisiológicamente aceptables adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro, ed., 19th ed. 1995).

En una modalidad, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se formula de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición adaptada para suministrar administración oral a humanos. Las composiciones para administración oral pueden estar en la forma de comprimidos, pastillas, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires por ejemplo. Las composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes endulzantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes tales como menta, aceite de hierbabuena, o cereza; agentes colorantes; y agentes preservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable. En polvos, el portador puede ser un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el compuesto finamente dividido o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En los comprimidos, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se mezcla con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactadas en el tamaño y la forma deseados. Los polvos y comprimidos pueden contener hasta aproximadamente 99% del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Las cápsulas pueden contener mezclas de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos con rellenos y/o diluyentes inertes tal como almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes endulzantes artificiales,

celulosa en polvo) tal como celulosa cristalina y microcristalina), harinas, gelatinas, gomas, etc.

Las formulaciones de comprimidos se pueden hacer mediante compresión convencional, granulación en húmedo, o métodos de granulación en seco, y puede utilizar diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes de unión, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de superficie (que incluyen, tensoactivos), agentes de suspensión o estabilizantes (que incluyen, pero no se limitan a estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, celulosa de metilo, celulosa microcristalina, cartboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma acacia, goma xantano, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, sacarosa, sorbitol, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolin, manitol, cloruro de sodio, ceras de baja fusión, y resinas de intercambio de ión). Agentes modificadores de superficie que incluyen agentes modificadores de superficie iónicos y no iónicos. Ejemplos representativos de agentes modificadores de superficie incluyen, pero no se limitan a poloxameros 188, cloruro de benzalkonio, estearato de calcio, alcohol cetostearilo, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitan, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de aluminio y magnesio, y trietanolamina.

Más aún, cuyo en una forma de píldora o comprimido, las composiciones se pueden cubrir para retrasar la absorción y desintegración en el tracto gastrointestinal para suministrar por lo tanto una acción sostenida durante un período extendido de tiempo. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto de control osmóticamente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto también son adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido de ambiente que rodea la cápsula puede ser embebido por el compuesto de control, que se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una abertura. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro esencialmente del orden de cero opuesto a los perfiles aguados de formulaciones de liberación inmediata. Un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol también se puede tulizar. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándar, tal como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, y carbonato de magnesio. En una modalidad, los excipientes son de grado farmacéutico.

En otra modalidad, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se puede formular para administración intravenosa. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa comprenden amortiguador acuoso isotónico estéril. Cuyo sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir

opcionalmente un anestésico local tal como lignocaina para reducir el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran separadamente o mezclados en una forma de dosificación, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco concentrado libre de agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o "sachette" que indica la cantidad de agente activo. Cuyo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable el compuesto se administra por infusión, ésta se puede dispersar como por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua grado farmacéutica estéril o solución salina. Cuyo el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se suministra por inyección, una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina se puede proporcionar de tal manera que los ingredientes se pueden mezclar antes de administración.

En otra modalidad, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se puede administrar transdérmicamente a través del uso de un parche transdérmico. Las administraciones transdérmicas incluyen administraciones a través de la superficie del cuerpo y los recubrimientos internos de los pasajes corporales incluyen tejidos de mucosa y epiteliales. Tales administraciones se pueden llevar a cabo utilizyo los compuestos actuales o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones soluciones, y supositorios (por ejemplo rectal o vaginal).

La administración transdérmica se puede lograr a través del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y un portador que es inerte al compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, no es tóxico a la piel, y permite el suministro del agente para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo por vía de la piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tal como cremas o ungüentos, pastas, geles o dispositivos oclusivos. Las cremas o ungüentos pueden ser emulsiones semi sólidas o líquidas viscosas de tipo aceite en agua o agua en aceite. También pueden ser adecuados las pastas que comprenden polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrofílico que contiene el ingrediente activo. Una variedad de dispositivos oclusivos se puede utilizar para liberar el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto en el torrente sanguíneo, tal como una membrana semipermeable que cubre un reservorio que contiene el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto con o sin portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo.

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se pueden administrar rectalmente o vaginalmente en la forma de un supositorio convencional. Las formulaciones de supositorio se pueden hacer a través de materiales tradicionales, que incluyen manteca de coco, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. También se pueden utilizar las

bases de supositorio solubles en agua, tales como polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se puede administrar mediante medios de liberación sostenida o liberación controlada o por dispositivos de suministro que se conoce por aquellos expertos en la técnica. Tales formas de dosificación se pueden utilizar para proporcionar liberación sostenida o controlada de uno o más ingrediente utilizyo, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de éstos para proporcionar el perfil de liberación deseado en varias proporciones. Las formulaciones de liberación sostenida o liberación controlada conocido por aquellos expertos en la técnica, que incluyen aquellos descritos aquí, se puede seleccionar fácilmente para uso con los ingredientes activos de la invención. la invención abarca así formas de dosificación unitarias sencillas adecuadas para administración oral tal como pero no limitado a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y cápsulas que se adaptan para liberación sostenida o controlada.

En una modalidad, una composición de liberación sostenida o controlada comprende una cantidad mínima del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto para tratar o evitar un trastorno relacionado con 5-HT_{1A} en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las composiciones de

liberación controlada o liberación sostenida incluye la actividad extendida de la droga, frecuencia de dosificación reducida, y cumplimiento terapéutico incrementado por el animal que se trata. Adicionalmente, las composiciones de liberación sostenida o controlada pueden afectar favorablemente el tiempo del inicio de acción u otras características, tal como niveles sanguíneos del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y puede hacer reducir la ocurrencia de efectos colaterales adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que produce el efecto profiláctico o terapéutico deseado, y continuamente libera otras cantidades del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto para mantener este nivel de efecto profiláctico o terapéutico durante un período extendido de tiempo. Para mantener un nivel constante del compuesto o una sal farmacéuticamente del compuesto en el cuerpo, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se puede liberar de la forma de dosificación en una tasa que reemplazará la cantidad de compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede ser estimulada por varias condiciones, que incluyen pero no se limitan a, cambios en pH, cambios en temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otros compuestos y condiciones fisiológicas.

En ciertas modalidades, la presente invención se dirige a prodrogas de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención. Varias formas de prodrogas se conocen en la técnica, por ejemplo como se discute en la referencia Bundgaard (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Kgrogsgaard-Larsen et al. (ed.); "Design y Application of Prodrugs", Textbook of Drug Design y Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1- 38 (1992); Bundgaard et al, J. Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); y Higuchi y Stella (eds.), Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

La cantidad del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto administrado está en una cantidad que es efectiva para tratar o prevenir un trastorno relacionado con 5-HT_{1A}. Adicionalmente, los ensayos in vivo o in vitro se pueden enviar opcionalmente para ayudar a identificar los rangos de dosificación óptimos. Las dosis precisa a ser empleada también pueden depender de la ruta de administración, la afección, la seriedad de la afección a ser tratada, así como también varios factores físicos relacionados con el individuo que se trata, y se puede recibir de acuerdo con el juicio de un médico. La dosificación equivalente se puede administrar durante varios períodos de tiempo que incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente cada dos horas, aproximadamente cada seis

horas, aproximadamente cada 8 horas, aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 36 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada 2 semanas, aproximadamente cada 3 semanas, aproximadamente cada mes, y aproximadamente cada dos meses. El número y frecuencia de la dosificación corresponde a un curso de terapia que se determinará de acuerdo con el juicio de un médico. Las cantidades de dosificación efectivas descritas aquí se refieren a la cantidad total administrada; esto es sin más de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se administra, las cantidades de dosificación unitarias corresponden a la cantidad total administrada.

La cantidad del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que es efectivo para tratar o prevenir un trastorno relacionado con $5\text{-}HT_{1A}$ variará típicamente aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg de peso corporal por día, en una modalidad, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg de peso corporal por día, en otra modalidad, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal por día, en otra modalidad, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, en otra modalidad, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, en otra modalidad, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, en otra modalidad, de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día,

en otra modalidad, de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg of de peso corporal por día, y en otra modalidad, de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas están en forma de dosis unitaria, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, o supositorios. En tal forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de los ingredientes activos; la forma de dosificación unitaria pueden ser composiciones empacadas como por ejemplo, polvos empacados, frascos, ampollas, jeringas rellenas o "sachets" que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, como por ejemplo, una cápsula o tableta en si misma, o ésta puede ser el número apropiado de cualquier tal composición en forma de empaque. Tales formas de dosificación unitaria pueden contener de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, y se pueden dar en una dosis única o en dos más dosis divididas. Las variaciones en la dosis ocurrirán necesariamente dependiendo de las especies, peso y condición del paciente a ser tratado y la respuesta individual del paciente al medicamento.

En una modalidad, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1000 mg. En otra modalidad, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 500 mg; en otra

modalidad, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 250 mg; en otra modalidad, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg; en otra modalidad, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg; en otra modalidad, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 25 mg; en otra modalidad, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg; en otra modalidad, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 mg; y en otra modalidad, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg;

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se puede ensaya in vitro o in vivo para la actividad profiláctica o terapéutica deseada antes de uso en humanos. Los sistemas de modelo animal se pueden utilizar para demostrar seguridad y eficacia.

Los métodos actuales para tratar o prevenir un trastorno relacionado con 5-HT_{1A} puede comprender adicionalmente otro agente terapéutico para el animal que se le administra el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En una modalidad el otro agente terapéutico se administra en una cantidad efectiva.

Cantidades efectivas de los otros agentes terapéuticos se conocen bien por aquellos expertos en la técnica. Sin embargo, está bien dentro del campo del experto determinar el otro rango de cantidad efectivo óptimo del agente terapéutico. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y el otro agente terapéutico pueden actuar en forma aditiva o, en una modalidad, sinergísticamente. En una modalidad de la invención, cuyo se administra otro agente terapéutico a un animal, la cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es menor que lo que su cantidad efectiva podría ser cuyo el otro agente terapéutico no se administra. En este caso, sin estar ligado por la teoría, se considera que el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y el otro agente terapéutico actúan sinergísticamente. En algunos casos, el paciente en necesidad de tratamiento se trata con uno o más agentes terapéuticos. En algunos casos, el paciente en necesidad de tratamiento se trata con por lo menos otros agentes terapéuticos.

En otra modalidad, el otro agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de uno o más agentes antidepresores, agentes antiansiedad, agentes antimicóticos o mejoradores cognitivos. Ejemplo de clases de antidepresivos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos activos de ésta invención incluyen inhibidores de retoma de norepinefrina, inhibidores de retoma de serotonina selectivos, (SSRI), antagonistas del receptor NK-1, inhibidores de oxidasa monoamina (MAO), inhibidores reversibles de oxidasa monoamina

(RIMA), inhibidores de retoma de noradrenalina y serotonina (SNRI), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF) antagonistas de α-adrenoreceptor, y antidepresores atípicos. Inhibidores de retoma de norepinefrina adecuados incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria. Tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria adecuados incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotiepina, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Inhibidores de retoma de serotonina selectivos adecuados incluyen fluoxetina, citolopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Ejemplos de inhbidores de oxidasa monoamina incluyen isocarboxazid, fenelzina, y tranilcipromina. Inhibidores reversibles adecuados de oxidasa monoamina incluyen moclobemida. Inhibidores de retoma de noradrenalina y serotonina adecuados para uso en la presente invención incluyen venlafaxina, nefazodona, milnacipran, y duloxetina. Antagonistas CRF incluyen aquellos descritos en la Publicación de Patente Internacional Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 y WO 94/13677. Antidepreseros atípicos adecuados incluyen bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Antagonistas del receptor NK-1 adecuados incluyen aquellos referidos a en la Publicación de Patente Internacional WO 01/77100.

Agentes antiansiedad que se pueden utilizar en combinación con los compuestos activos de ésta invención incluyen sin limitación benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de

serotonina 1A ($5\text{-}HT_{1A}$), especialmente agonistas parciales de $5\text{-}HT_{1A}$ y antagonistas (CRF) factor de liberación de corticopropina. Benzodiazepinas adecuadas de ejemplo incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, y prazepam. Agonistas y antagonistas del receptor $5\text{-}HT_{1A}$ adecuados incluyen buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona.

Agentes antisicóticos que se utilizan en combinación con los compuestos activos de ésta invención incluyen sin limitación fetiazina alifática, una piperazina fenotiazina, una butirofenona, una benzamida sustituida, y una tioxantina. Ejemplos adicionales de tales drogas incluyen sin limitación haloperidol, olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, y ziprasidona. En algunos casos, la droga es un anticonvulsionante, por ejemplo, fenobarbital, fenitoina, primidona, o carbamazepina.

Mejoradores cognitivos que se coaministran con compuestos antagonistas $5\text{-}HT_{1A}$ de ésta invención incluyen, sin limitación, drogas que modulan los niveles de neutrotransmisores (por ejemplo, inhibidores de colinesterasa o acetilcolinasterasa, agonistas del receptor colinérgico o antagonistas del receptor de serotonina), drogas que modulan el nivel de Aβ soluble, formación de fibrillas amiloides, o límites de placas amiloides (por ejemplo, inhibidores de γ-secretasa, inhibidores de β-secretasa, terapias de anticuerpos, y enzimas degradantes), y dorgas que protegen la integridad neuronal (por ejemplo, antioxidantes, inhibidores

de cinaza, inhibidores de caspasa y hormonas). Otras drogas cyidatas representativas que se coadministran con los compuestos de invención incluyen inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, tacrina (COGNEX®), donepezil (ARICEPT®), rivastigmina (EXELON®) galantamina (REMINYL®), metrifonato, fisostigmina, y Huperzina A), N-metil-D-aspartato (NMDA) antagonistas y agonistas (por ejemplo, dextrometorfan, memantina, dizocilpina maleato (MK-801), xenon, remacemida, eliprodil, amantadina, D-cicloserina, felbamato, ifenprodil, CP-101606 (Pfizer), Delucemina, y compuestos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,821,985 y 6,635,270), ampkinas (por ejemplo, ciclotiazida, aniracetam, CX-516 (Ampalex®), CX-717, CX-516, CX-614, y CX- 691 (Cortex Pharmaceuticals, Inc. Irvina, CA), 7-cloro-3-metil-3-4-dihidro-2H- 1,2,4-benzotiadiazina S, S -dioxida (ver Zivkovic et al., 1995, J. Pharmacol. Exp. Terap., 272:300-309; Tompson et al, 1995, Proc. Natl. Acad. ScL USA, 92:7667- 7671), S-biciclo [2,2,1] hept-5-en-2-il-6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida- 1,1 -dioxida (Yamada, et al., 1993, J. Neurosc. 13:3904-3915); 7-fluoro-3-metil-5-etil-1,2,4-benzotiadiazina-S,S-dioxida; y compuestos descritos en la Patente Estadounidense No. 6,620,808 y Solicitudes de Patente Internacional Nos. WO 94/02475, WO 96/38414, WO 97/36907, WO 99/51240, y WO 99/42456), benzodiazepina (BZD)/GABA moduladores de receptores complejos (por ejemplo, progabida, gengabina, zaleplon, y compuestos descritos en la Patente Estadounidense No. 5,538,956, 5,260,331, y 5,422,355); antagonistas de serotonina (por ejemplo, moduladores de receptor 5-HT, incluyen otro compuestos

antagonistas 5-HT_{1A} y antagonistas 5-HT_6 (incluyen compuestos pero sin limitarse a compuestos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,727,236, 6,825,212, 6,995,176, y 7,041,695)); nicotinicos (por ejemplo, niacina); muscarinicos (por ejemplo, xanomelina, CDD-0102, cevimelina, talsaclidina. oxibutina, tolterodina, propiverina, tropsio clorida y darifenacin); oxidasa de monoamina tipo B (MAO B) inhibidores (por ejemplo, rasagilina, selegilina, deprenil, lazabemida, safinamida, clorgilina, pargilina, N-(2-aminoetil)-4-clorobenzamida hidroclorida, y N-(2-aminoetil)-5(3-fluorofenil)-4-tiazolecarboxamida hidroclorida); inhibidores fosfodiesterasae (PDE) (por ejemplo, PDE IV inhibidores, roflumilast, arofillina, cilomilast, rolipram, RO- 20-1724, teofilina, denbufilina, ARIFLO, CDP-840 (a tri-aril etano) CP80633 (a pirimidona), RP 73401 (Rhone-Poulenc Rorer), denbufilina (SmithKline Beecham), arofilina (Almirall), CP-77,059 (Pfizer), pirid[2,3d]piridazin-5-onas (Syntex), EP-685479 (Bayer), T-440 (Tanabe Seiyaku), y SDZ-ISQ-844 (Novartis)); proteínas G; moduladores de canal; inmunoterapéuticos (por ejemplo, compuestos descritos en la Solicitud de Publicación de Patente Estadounidense No. US 2005/0197356 y US 2005/0197379); agentes de reducción amiloide o anti-amiloide (por ejemplo, bapinauzumab y compuestos descritos en la Patente Estadounidense No. 6,878,742 o Solicitudes de Publicación de Patentes Estadounidenses Nos. US 2005/0282825 o US 2005/0282826); moduladores del receptor activado de proliferadores de peroxisoma (PPARS) (por ejemplo, gemfibrozil (LOPED®), fenofibrato (TRICOR®), rosiglitazone maleato (AVYIA®),

pioglitazona (Actos™), rosiglitazona (Avyia™), clofibrato y bezafibrato); cisteinyl protease inhibitors; an inhibitor of receptor for advanced giycation endproduct (RAGE) (por ejemplo, aminoguanidina, piridoxaminam carnosina, fenazinadiamina, OPB -9195, y tenilsetam); aqentes directos o indirectos neurotrópicos (por ejemplo, Cerebrolysin®, piracetam, oxiracetam, AIT-082 (Emilieu, 2000, Arc. Neurol. 57:454)); inhibidores beta-secretasa (BACE), α-secretase, inmunofilinas, inhibidores caspasa-3, inhibidores de quinasa Src, activadores del activador de plasminógeno de tejido (TPA), moduladores AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5- metil-4-ácido isoxazolepropionic), agonistas M4, inhibidores JNK3, agonistas LXR, antagonistas H3, y antagonistas angiotensina IV. Otros mejoradores de la cognición incluyen, sin limitación, acetil-1-carnitina, citicolina, huperzina, DMAE (dimetilaminoetanol), extracto monneiri Bacopa,extracto Sage, L-alfa gliceril fosforil colina, Ginko biloba y extracto de Ginko biloba, Vinpocetina, DHA, nootrópicos que incluyen Feniltropina, Pikatropina (from Creative Compounds, LLC, Scott Citi, MO), besipirdina, linopirdina, sibopirdina, estrogen y compuestos estrogénicosa, idabenona, T-588 (Toyama Cemical, Japan), y FK960 (Fujisawa Farmaceutical Co. Ltd.). Compuestos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,219,857, 4,904,658, 4,624,954 y 4,665,183 también son útiles como mejoradores cognitivos como se describe aquí. Mejoradores cognitivos que actúan a través de uno o más de los anteriores mecanismos también están dentro del alcance de esta invención.

En una modalidad, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención y el mejorador cognitivo actúan en forma aditiva o, en una modalidad, sinergísticamente. En una modalidad, cuando un mejorador cognitivo y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención se coadministran a un animal, la cantidad efectiva del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención es menor que su cantidad efectiva que sería cuando el agente mejorador cognitivo no se administra. En una modalidad, cuando el mejorador cognitivo y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención se coadministra a un animal, la cantidad efectiva del mejorador cognitivo es menor que su cantidad efectiva que sería cuando el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención no se administra. En una modalidad, un mejorador cognitivo y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención se coadministran a un animal en dosis que son menores que sus cantidades efectivas que podrían ser cuando ellos no se coadministran. En estos casos, si están unidos por la teoría, se considera que el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y el mejorador cognitivo actúan sinergísticamente.

En una modalidad, el otro agente terapéutico es un agente útil para tratar la enfermedad de Alzheimer o africciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer, tal como demencia. Agentes de ejemplo útiles para tratar la enfermedad incluyen,

sin limitación, donapezil, rivastigmina, galantamina, memantina, y tacrina.

En una modalidad, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto se administra concurrentemente con otro agente terapéutico.

En una modalidad, se pueden administrar una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y una cantidad efectiva de otro agente terapéutico dentro de la misma composición.

En otra modalidad, una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y una composición separada que comprende una cantidad efectiva de otro agente teraéutico se pueden administrar concurrentemente. En otra modalidad, una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se administrar antes de o posterior a la administración de una cantidad efectiva de otro agente terapéutico. En esta modalidad, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se administra mientras el otro agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, u el otro agente terapéutico se administra mientras el compuesto o una sal farmacéuticamente del compuesto ejerce su efecto terapéutico o preventivo para tratar o prevenir un trastorno relacionado con $5\text{-}HT_{1A}$.

Así, en una modalidad, la invención proporciona una composición que comprende una actividad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la composición comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.

En otra modalidad, la composición comprende adicionalmente un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de uno o más antidepresivos, agentes antiansiedad, agentes antimicóticos o mejoradores cognitivos. Antidepresores, agentes antiansiedad, agentes antisicóticos y mejoradores cognitivos adecuados para uso en la composición incluyen los antidepresivos, agentes antiansiedad, agentes antimicóticos y mejoradores cognitivos proporcionados anteriormente.

En otra modalidad, el portador farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración oral y la composición comprende una forma de dosificación oral.

Usos Terapéuticos o Profilácticos

En una modalidad, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención son útiles como agonistas del receptor 5-HT_{1A}. en otra modalidad, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención son útiles como agonistas del receptor 5-HT_{1A}. Los compuestos que son antagonistas y/o agonistas de 5-HT_{1A} se pueden identificar fácilmente por

aquellos expertos en la técnica que utilizan novedosos métodos reconocidos en el arte, que incluyen procedimientos de prueba farmacológica tal como aquellos descritos aquí. De acuerdo con esto, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención son útiles para tratar un mamífero con un trastorno relacionado con 5-HT_{1A}. Uh ejemplo no limitante de un trastorno de los antagonistas del receptor 5-HT_{1A} son útiles para tratamiento es el trastorno relacionado conla cognición; mientras que un ejemplo no limitante de un trastorno que los antagonistas del receptor 5-HT_{1A} son útiles para tratamiento es el trastorno relacionado con la ansiedad. En algunas modalidades uno de los compuestos y sales farmacéuticas de la invención son útiles para mejorar la disfunción cognitiva o déficit cognitivo. Ejemplos de mejoración de la función cognitiva incluyen, sin limitación, mejora de la memoria y retención de información aprendida. De acuerdo con esto, los compuestos y sales farmacéuticas de la invención son útiles para reducir la pérdida de memoria y cognición y para mantener la función independiente de pacientes afectados con un trastorno relacionado con la cognición. Así, en la modalidad, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención que actúan como antagonistas del receptor 5-HT_{1A} son útiles para tratar un mamífero con un trastorno relacionado con la cognición. En una modalidad, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención que actúan como antagonistas del receptor 5-HT_{1A} son útiles para mejorar la función cognitiva de un mamífero. De forma

similar, en una modalidad, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención que actúan como antagonistas del receptor 5-HT_{1A} son útiles para tratar un mamífero con un trastorno relacionado con la ansiedad.

En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con 5-HT_{1A}, que comprender suministrar a un mamífero en necesidad de éste un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV) en una cantidad efectiva para tratar el trastorno relacionado con 5-HT_{1A}. En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con la cognición, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de éste un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV) en una cantidad efectiva para tratar un trastorno relacionado con 5-HT_{1A}. En una modalidad, la invención proporciona métodos para tratar un trastorno relacionado con la ansiedad, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de éste un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV) en una cantidad efectiva para tratar un trastorno relacionado con 5-HT_{1A}.

En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar la enfermedad Alzheimer, que comprende administrar un mamífero en necesidad de éste, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV) en una cantidad efectiva para tratar una enfermedad de Alzheimer. En una modalidad, el método para tratar la enfermedad de Alzheimer incluye administrar un segundo agente terapéutico. En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente antidepresor, un agente antiansiedad, un agente antisicótico, o un mejorador cognitivo.

En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar deterioro cognitivo leve (MCI), que comprende administrar a un mamífero en necesidad de éste un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV) en una cantidad efectiva para tratar deterioro cognitivo leve (MCI). En una modalidad, el método para tratar MCI incluye administrar un segundo agente terapéutico. En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente antidepresión, un agente antiansiedad, un agente antisicótico, o un mejorador cognitivo.

En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar la depresión, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de éste un compuesto o una sal farmacéuticamente

aceptable de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV) en una cantidad efectiva para tratar la depresión. En una modalidad, el método para tratar la depresión incluye administrar un segundo agente terapéutico. En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente antidepresión, un agente antiansiedad, un agente antisicótico, o un mejorador cognitivo.

En algunas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar un trastorno relacionado con 5-HT_{1A}, la composición incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV). En algunas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar un trastorno relacionado con la cognición, la composición incluye un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV). En algunas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar un trastorno relacionado con la ansiedad, la composición cuyo compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV).

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la enfermedad der Alzheimer, la

composición incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV).

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar deterioro cognitivo leve (MCI), la composición incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV).

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la depresión, al composición incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV).

En una modalidad, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención son útiles para tratar disfunción sexual, por ejemplo, disfunción sexual asociada por tratamiento de drogas tal como tratamiento de drogas un antidepresivo, un antisicótico, o un anticonvulsionante. De acuerdo con esto, en una modalidad, la invención proporciona un método para tratar disfunción sexual asociada con tratamiento de drogas en un paciente en necesidad de ésta. El método incluye administrar al paciente una cantidad efectiva de uno o más compuestos descritos aquí. En algunas modalidades, el tratamiento de droga es

tratamiento de droga antidepresión, tratamiento de droga antisicótica, o tratamiento de droga anticonvulsionante. El compuesto puede ser un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV).

En ciertas modalidades la droga asociada con la disfunción sexual es un inhibidor selectivo de la retoma de serotonina (SSRI) (por ejemplo, fluoxetina, citalopram, oxalato de escitalopram, maleato de fluvoxamine , paroxetina, o sertralina), un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, desipramina, anitriptilina, amoxipina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, dotiepina, butriptilina, iprindol, o lofepramina), incompuesto de la clase aminocetona (por ejemplo, bupropion). En algunas modalidades, la droga es un inhibidor de oxidasa monoamina (MAOI) (por ejemplo, Fenelzina, isocarboxazid, o tranilcipromina), serotonina e inhibidor de la retoma de norepinefrina (SNRI) (por ejemplo, venlafaxina, nefazodona, milnacipran, duloxetina), un inhibidor de la retoma de norepinefrina (NRI) (por ejemplo, reboxetina), un antagonista parcial de $5\text{-}HT_{1A}$ (por ejemplo, buspirona), un antagonista del receptor $5\text{-}HT_{2A}$ (por ejemplo, nefazodona), una droga antisicótica típica, o una droga antisicótica atípica. Ejemplo de tales drogas antisicóticas incluyen fetiazina alifática, una a fenotiazina piperazina, una butirofenona, una benzamida sustituida, y una tioxantina. Ejemplos adicionales de tales drogas incluyen haloperidol,

olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, y ziprasidona. En algunos casos, la droga es un anticonvulsionante, por ejemplo, fenobarbital, fenitoina, primidona, o carbamazepina. En algunos casos, el paciente en necesidad de tratamiento para la disfunción sexual se trata con por lo menos dos drogas que son drogas antidepresivas, drogas antisicóticas, drogas anticonvulsionantes, o una combinación de éstas.

En algunas modalidades de la invención, la disfunción sexual comprende una deficiencia en la erección del pene.

La invención también suministra un método para mejorar la función sexual en un paciente en necesidad de éste. El método incluye administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos descritos aquí. El compuesto puede ser un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV).

En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la disfunción sexual asociado con tratamiento de droga, la composición incluye un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV). En algunas modalidades, las drogas es un antidepresivo. Un antisicótico o un anticonvulsionante. En otras modalidades, el compuesto o la

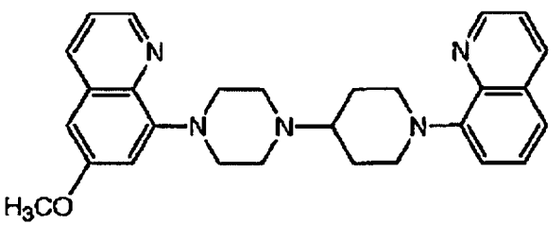
sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es efectiva para mejorar la disfunción sexual en un modelo animal de disfunción sexual asociado con tratamiento con drogas, por ejemplo, en un modelo animal de disfunción sexual que es un modelo inducido por droga antidepresiva de disfunción sexual.

Los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV) también son útiles en la fabricación de medicamentos para tratar trastornos relacionados con el $5\text{-}HT_{1A}$ en un mamífero. De forma similar, los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV) también son útiles en la fabricación de medicamento para tratar un trastorno relacionado con la cognición en un mamífero. También, los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III) o Fórmula (IV) también son útiles en la fabricación de medicamentos para tratar un trastorno relacionado con la ansiedad en un mamífero.

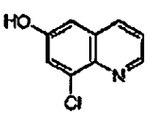
EJEMPLOS

Preparación de Compuestos de Piperazina-Piperidina

A) Preparación de 6-Metoxi-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina e Intermedios



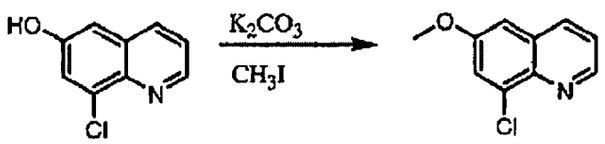
1) 8-Cloro-6-hidroxiquinolina



En un frasco de 3 cuellos de 500 ml equipado con un agitador mecánico, un condensado de reflujo, se agregan en orden sulfato ferroso (2.0 g), clorhidrato de 4-amino-3-clorofenol (6.4 g, comercialmente disponible), nitrobenceno (2.9 mL) y una solución de ácido bórico (3.0 g) en glicerol (16 g). Luego se agrega ácido sulfúrico concentrado (9 mL) gota a gota con enfriamiento. El baño de hielo se remueve y se reemplaza por un baño de aceite y la mezcla se calieta cautelosamente a 120° C durante 2 horas, luego a 150° C y se mantiene la agitación bajo esta temperatura durante 20 horas. Después de enfriar, la reacción se vierte en hielo molido y la solución resultante se neutraliza con K_2CO_3. El producto se separa como un sólido café claro que se filtra, se lava con agua y hexanos y se seca en un horno de vacío (35° C) durante

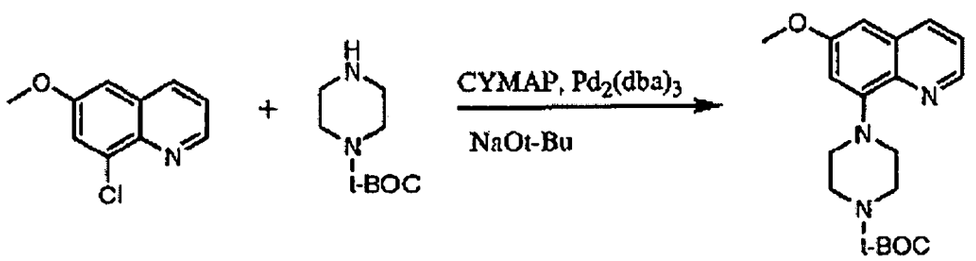
la noche dando 7 g de (77 %) del producto deseado. MS (ES) m/z (intensidad relativa): 180 (M^++-H, 100).

2) 8-Cloro-6-metoxiquinolina



A una solución de 3.3 g de 8-cloro-6-hidroxiquinolina (Etapa 1, 3.3 g) en dimetilformamida se agrega K_2CO_3 (3.8 g), seguido por yodometano (5.2 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agrega agua y la mezcla acuosa se extrae con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando 100% de CH_2Cl_2, para dar 2.2 g de del producto deseado como un sólido beige; PF = 74-75° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 194 $(M+H)^+$ (100).

3) 6-Metoxi-8-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperazino]quinolina

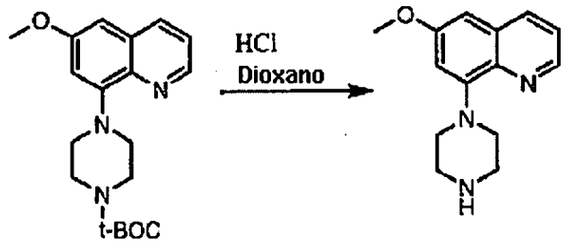


A una mezcla de 8-cloro-6-metoxiquinolina (Etapa 2, 2.7 g) en tetrahidrofurano anhidro, se agrega

00387

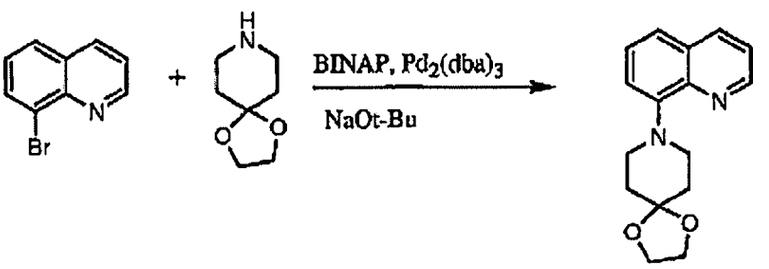
tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.064 g), terc-butóxido de sodio (1.9 g), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil (CYMAP, 0.08 g) y *terc*-butoxicarbonilpiperazina (3.4 g). La mezcla se refluye durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter, se filtra a través de celita y se concentra en un evaporador rotatorio. El material crudo se purifica por cromatografía flash utilizando 100% de CH_2CH_2 para dar 4.0 g de del producto deseado como un sólido beige; pf = 92-93° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 344 (M^++H) (100).

4) 6-Metoxi-8-piperazinoquinolina



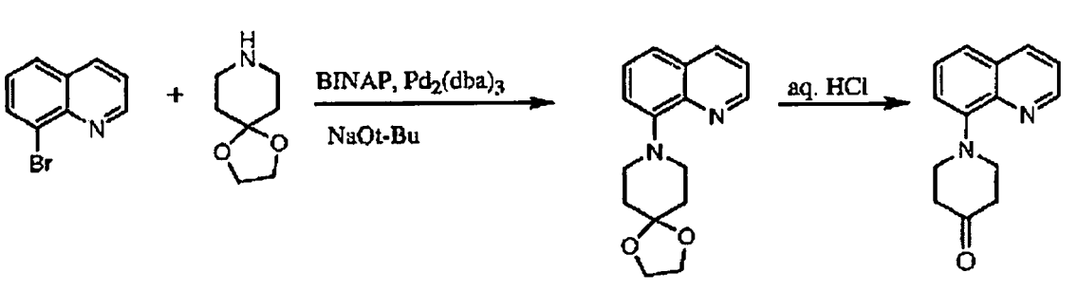
A una solución de 6-metoxi-8-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperazino]quinolina (Etapa 3, 4.0 g) en 20 mL de Dioxano se agrega 10 mL de HCl 4N/Dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se recolecta mediante filtración con vacío, se disuelve en agua, se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso y se extrae con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio para dar 2.8 g de del producto deseado como un sólido beige; PF = 105-107° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 244 $(M+H)^+$ (100).

5) 8-(1,4-Dioxa-8-azaspairo[4,5]dec-8-il)quinolina



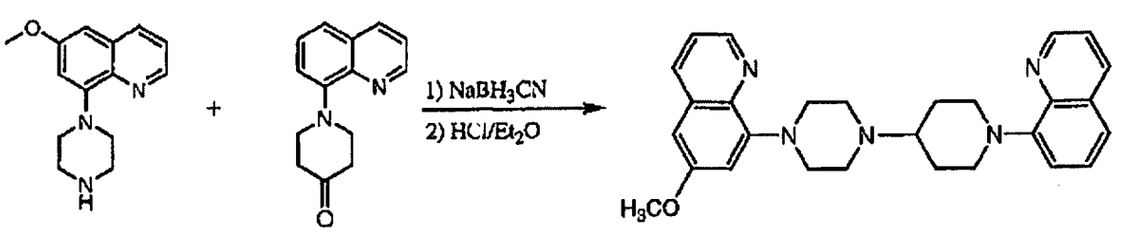
A una solución de 8-bromoquinolina (comercialmente disponible, 4.0 g) en 20 mL de tetrahidrofurano anhidro, se agrega tris(dibencilidencacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.2 g), terc-butóxido de sodio (2.6 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0.1 g), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0.1 g) y 1,4- dioxo-8-azaespiro-4,5-decano (3,3 g). La mezcla se refluye durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter, se filtra a través de celita y se concentra en un evaporador rotatorio. El material crudo luego se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar 3.0 g de del producto deseado como un aceite café; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 271 $(MH-H)^+$ (100).

6) 1 -quinolin-8-il-piperidin-4-ona



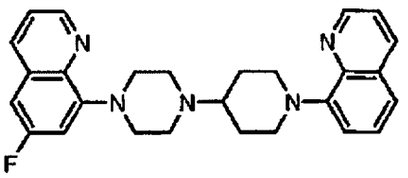
A una solución de (4.0 g) 8-(1,4-Dioxa-8-azaspairo[4,5]dec-8-il)quinolina (Etapa 4, 4.0 g) en 10 mL de tetrahidrofurano se agrega 10 mL de HCl 2N. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye luego con agua, se hace básica con hidróxido de sodio acuoso y se extrae con CH_2Cl. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre anhidro y el producto se extrae con CH_2Cl_2, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio y para dar 3.2 g de del producto deseado como un aceite amarillo pegajoso; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 227 $(M+H)^+$ (100).

7) 6-Metoxi-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil) quinolina

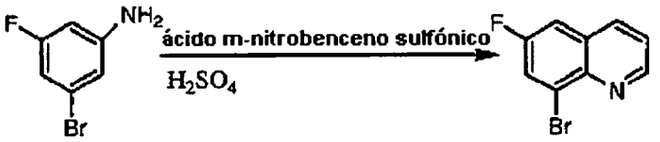


A una solución de 0.247 g de 6-metoxi-8-piperazino-quinolina (Etapa 4) en 10 mL de dicloroetano, se agrega 0.226 g de 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Etapa 6) seguido por 0.274 g de triacetoborohidruro de sodio y 0.1 mL de ácido acético. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Esta se apaga con NaOH 1N, y el producto se extrae con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El producto se cristaliza y se filtra para dar 0.200 g de del producto deseado. Pf. 194-197° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 454. (M^++-H, 100).

B) Preparación de 6-fluoro-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil]quinolina y intermedios

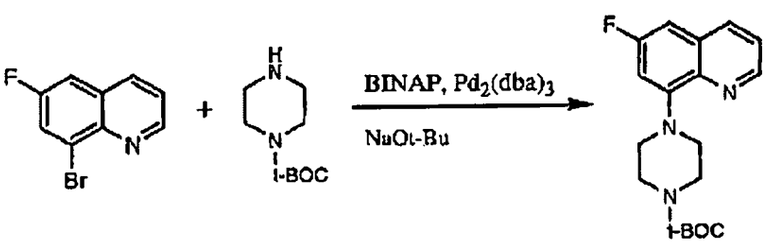


1) 6-Fluoro-8 bromoquinolina



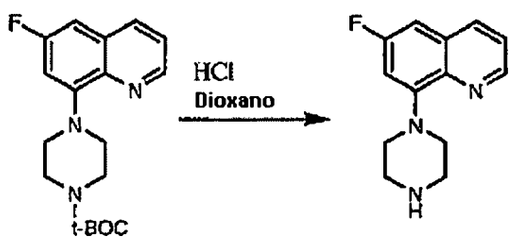
A una mezcla de 2-bromo-4-fluoroanilina (comercialmente disponible, 7.0 g), glicerol (7.0 g) y sal de sodio de ácido m-nitrobenceno sulfónico (13.0 g) se agrega 20 mL de 70% de ácido sulfúrico en forma de gota. La temperatura de reacción se eleva a 150° C durante 4 hr. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua helada y se filtra a través de celita. El filtrado se neutraliza con NaOH y el precipitado resultante se recolecta mediante filtración con vacío para producir 3.47 g de del compuesto del título como un sólido amarillo claro; PF = 75-78° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 227 $(M+H)^+$ (100).

2) 6-Fluoro-8-[1-(terc-butoxicarbonil(-4-piperazino]quinolina



A una mezcla de 6-fluoro-8-bromoquinolina (Etapa 1, 2.2 g) en tetrahidrofurano anhidro, se agrega tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.045 g) *terc-butóxido* de sodio (1.3 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0.044 g), 0.052 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0.052 g) y terc-butoxicarbonil-piperazina (2.2 g). La mezcla se refluye durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter, se filtra a través de celita y se concentra en un evaporador rotatorio. El material crudo se purifica por cromatografía flash utilizando 100% de CH_2Cl_2 para dar 3.0 g de del producto deseado como un aceite café; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 332 $(M+H)^+$ (100).

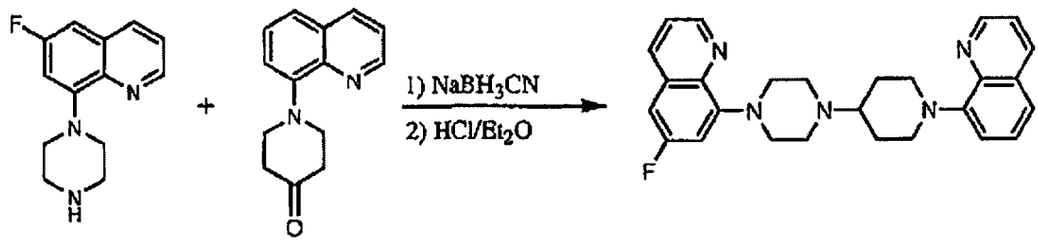
3) 6-fluoro-8-piperazinoquinolina



A una solución de 6-fluoro-8-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperazino]quinolina (Etapa 2, 3.0 g) en 10 mL Dioxano se agrega 10 mL de HCl 4N/Dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se recolecta mediante filtración con vacío, se disuelve en agua, se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso

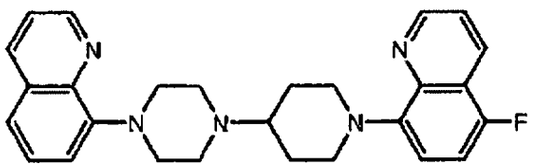
y se extrae con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio para dar 1.9 g de del producto deseado como un sólido blancuzco. Pf. 101-103°C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 233 $(M+H)^+$ (100).

4) 6-fluoro-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil)quinolina

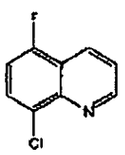


A una solución de 0.247 g de 6-fluoro-8-piperazino-quinolina (Etapa 3) en 10 mL de dicloroetano, se agrega 0.226 g de 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 6, anterior) seguido por 0.274 g de triacetoborohidruro de sodio y 0.1 mL de ácido acético. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se apaga con NaOH 1N, y el producto se extrae con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El producto se cristaliza y se filtra para dar .200 g de del producto deseado. Pf: 211° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 442 (M^++-H, 100).

C) Preparación de 5-fluoro-8-{4-[4-(8-quinolinil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-quinolina y intermedios

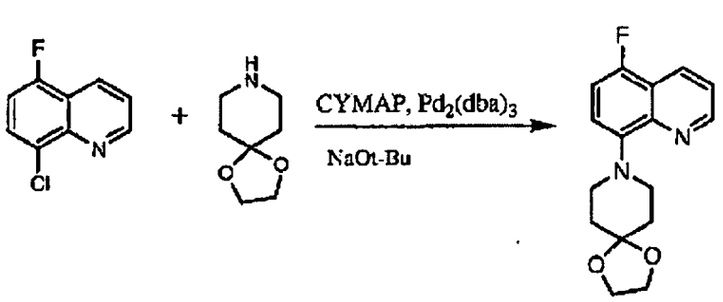


1) 5-Fluoro-8 cloroquinolina



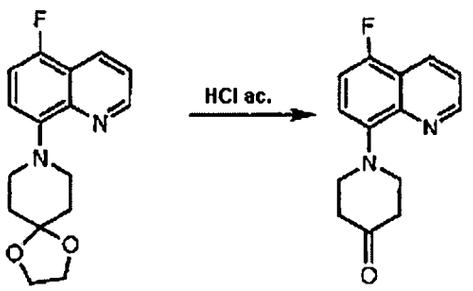
A una mezcla de (5.0 g) 2-cloro-5-fluoroanilina (comercialmente disponible, 6.0 g), glicerol (6.0 g) y sal de sodio de ácido m-nitrobenceno sulfónico (11.0 g), se agrega 20 mL de 70% de ácido sulfúrico en forma de gota. La temperatura de reacción se eleva a 140° C durante 2 hr. La mezcla luego se enfría, se vierte en agua helada y se filtra a través de celita. El filtrado se neutraliza con NaOH y se extrae con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentran en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando 100% de CH_2Cl_2 para dar 3.7 g de del producto deseado de un sólido amarillo; PF = 74-76° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 182 $(M+H)^+$ (100).

2) 8-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-5-il)-5-fluoroquinolina



A una solución de 5-fluoro-8-cloroquinolina (Etapa 1, 1.12 g) en 20 mL de tetrahidrofurano anhidro, se agrega 0.085 g de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.085 g), *terc-butóxido* de sodio (0.83 g), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil (CYMAP, 0.036 g), y 1,4-dioxo-8-azaespiro-4,5-decano (1.05 g). La mezcla se refluye durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter, se filtra a través de celita y se concentra en un evaporador rotatorio. El material crudo luego se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar 0.700 g de del producto deseado como un aceite café; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 289 $(M+H)^+$ (100).

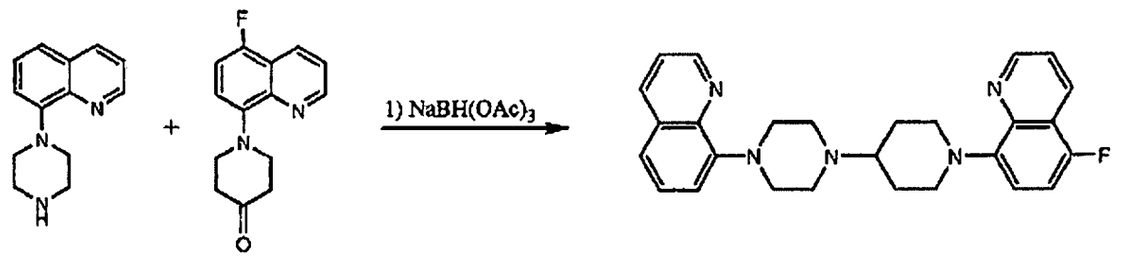
3) 1-(5-Fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona



Una solución de 8-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-5-il)-5-fluoroquinolina (Etapa 2, 2.1 g)) en 10 mL de 1:1 tetrahidrofurano/HCl acuoso 2N se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua, se hace básica con NaOH acuoso 1N y se extrae con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador

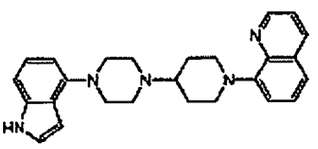
rotatorio para dar 1.68 g de del producto deseado como un sólido amarillo, que se purifica suficiente para utilización en las reacciones posteriores; MS m/z = 245 $[M+H]^+$.

4) 5-fluoro-8-{4-[4-(8-quinolinil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-quinolina



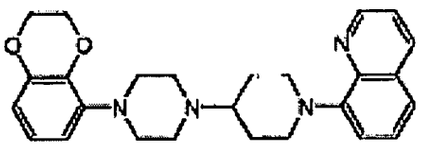
A una solución de 0.120 g de 1-(5-fluoro-quinolin-8-il)-piperidin-4-ona (Etapa 3, 0.22 g) y 8-piperazin-1-ilquinolina (Oruz, *et al, J. Med. Chem.* 45:4128 (2002), 0.19 g) se agrega 0.19 g de triacetoborohidruro de sodio y 0.1 mL de ácido acético. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Esta se apaga con NaOH 1N, y el producto se extrae con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El producto se filtra a través de 75 mL de gel de sílice utilizando 100% de acetato de etilo, para dar .30 g de del producto deseado. Pf: 224° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 442 (M^++-H, 100).

D) Preparación de 8-{4-[4-(1H-indol-4-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina



A una solución de 0.270 g de 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 6, anterior) y 0.240 g de 4-piperazino-indol (comercialmente disponible) en 15 mL de CH_2Cl_2 se agrega 0.327 g de triacetoborohidruro de sodio y 0.2 mL de ácido acético. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Esta se apaga con NaOH 1N, y el producto se extrae con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El producto se cristaliza para dar 0.200 g de del producto deseado. Pf: 256° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 412 (M^++-H, 100).

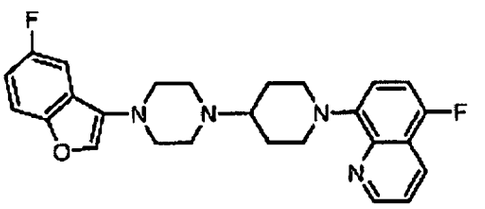
E) Preparación de 8-{4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzo[1,4]dioxano-5-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina



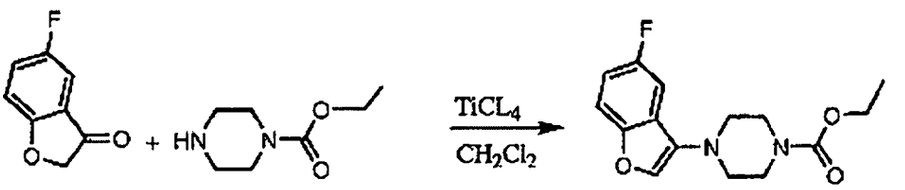
A una solución de 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 6, anterior, 0.220 g) en 10 mL de dicloroetano, se agrega 0.226 g de 8-piperazino-1,3-benzdioxano (Childers *et al., J. Med. Chem.* 48:3467 (2005), 0.226 g) seguido por 0.274 g de triacetoborohidruro de sodio y 0.1 mL de ácido acético. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Esta se apaga con NaOH 1N, y el producto se extrae con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El producto se cristaliza para dar

0.140 g de del producto deseado. Pf: 226° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 431 (M^++-H, 100).

F) Preparación de 5-fluoro-8-{4-[4-(5-fluoro-1-benzofurano-3-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina



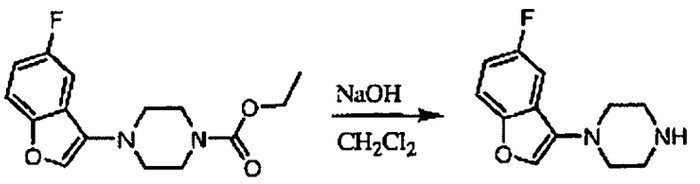
1) <u>etil éster de ácido 4-(5-fluorobenzofurano-3-il)-piperazina-1-carboxílico</u>



A una solución agitada de $TiCl_4$ (Solución 1M en CH_2Cl_2, 7 ml) y 5-fluoro-benzofurano-3-ona (Cagniant, *et al., Comptus Rendus des Seances Acad, de Sci, Ser. C,* 282:993 (1976), 3.0 g) (3.0 g, 19.7 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) a -10° C, se agrega lentamente etil-1-piperizina carboxilato (comercialmente disponible) (3.9 g, 35 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se refluye lentamente durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se apaga con HCl 2N acuoso. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavan bien con agua y se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, luego se

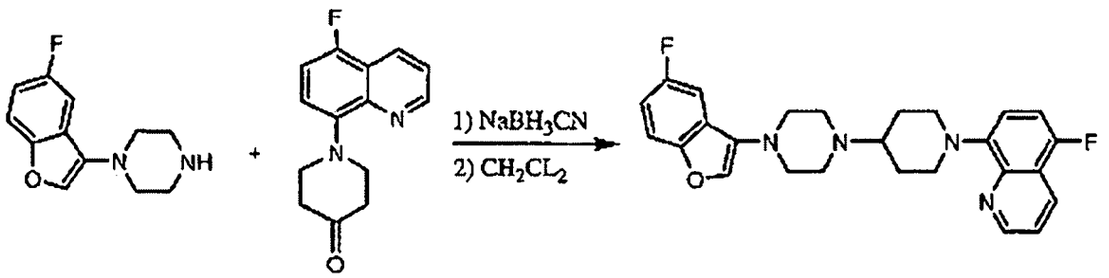
filtran y se concentran resultando en un aceite café. Rendimiento: 3.5 g, (60%); MS (ESI) m/z 293 $[M+-H]^+$.

2) 4-(5-fluorobenzofurano-3-il)-piperazina



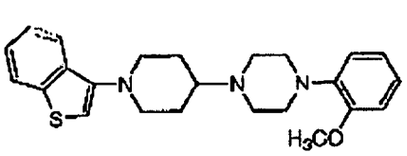
Se disuelve etil éster de ácido 4-(5-fluorobenzofurano-3-il)-piperazina-1-carboxílico (Etapa 1, 3 g) en 95% etanol y se agrega hidróxido de sodio 3N acuoso (25 mL). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 24 horas. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente, se concentra en un evaporador rotatorio para remover el etanol y se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio. El producto deseado (0.8 g) se obtiene como un aceite café y se utiliza sin purificación adicional; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 221 $(M+H)^+$(100).

3) 5-fluoro-8-{4-[4-(5-fluoro-1-benzofurano-3-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina

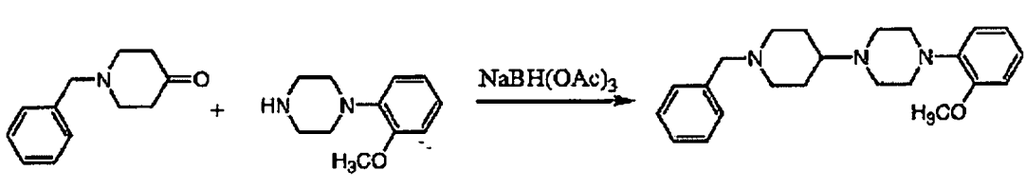


A una solución de 0.200 g de 1-(5-fluoro-quinolin-8-il)-piperidin-4-ona (Ejemplo C, Etapa 3, 0.20 g) y 5-fluoro-3-piperazino benzofurano (Etapa 2, 0.20g) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agrega triacetoborohidruro de sodio (0.224 g) y 0.02 mL de ácido acético. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Esta se apaga con NaOH 1N, y el producto se extrae con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El producto se filtra a través de 100 mL de gel de sílice utilizando 50% de acetato de etilo/Hexanos luego 100% de acetato de etilo para dar .100 g de del producto deseado. Pf: 187-189° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 449 (M^++-H, 100).

G) Preparación de 1-[1-(1-benzotien-3-il)-4-piperidinil]-4-(2-metoxifenil)piperazina [Tabla 1, #18]

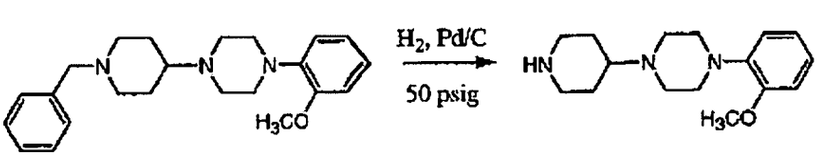


1) 4-(1-Bencilpiperidin-4-il)-1-(2-metoxifenil)piperazina



Se agrega en forma de porción triacetoxiborohidruro de sodio (21.2 g) a una solución agitada de 1-(2-metoxifenil)piperazina (comercialmente disponible, 19.23 g) y 1-bencil-4-piperidona (comercialmente disponible, 18.93 g) en CH_2Cl_2 (300 mL) a temperatura ambiente, seguido por ácido acético glacial (6 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se hace básica mediante adicción cuidadosa de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separa, se lava con solución salina, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio para dar el producto deseado (20.65 g) como un sólido blancuzco que se utiliza sin purificación adicional. El compuesto se caracteriza como la sal de diclorhidrato, que se forma al disolver la base libre en etanol y tratarla con un exceso de HCl 1N/Et_2O para dar un sólido blanco, que se recolecta mediante filtración con vacío, se lava con Et_2O y se seca en vacío; PF. 238 - 242° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 366 $(M+H)^+$ (100).

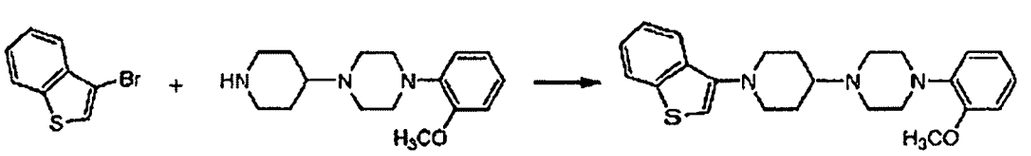
2) 4-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il)piperidina



Una solución de 4-(1-bencilpiperidina-4-il)-1-(2-metoxifenil)piperazina (Etapa 1, 20.0 g) en etanol (120 mL) que contiene ácido acético (12 mL) se hidrogena sobre 10% de paladio sobre carbono (1 g) a 50 psig en un aparato Parr durante 12 horas. El catalizador se remueve por filtración a

través de celita y la mezcla se concentra hasta secado en un evaporador rotatorio. El residuo se particiona entre cloroformo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio para suministrar el producto deseado (14.4 g)como un aceite amarillo que se utiliza sin purificación adicional. El compuesto se caracteriza como la sal de diclorhidrato, que se forma al disolver el aceite en etanol y tratar este con un exceso de HCl 1N/Et_2O para dar un precipitado blancuzco, que se recolecta mediante filtración con vacío, se lava con Et2O y se seca en vacío; PF. 274 - 288° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 276 $(M+H)^+$ (100).

3) 1-[1-(1-benzotien-3-il)-4-piperidinil]-4-(2-metoxifenil)piperazina

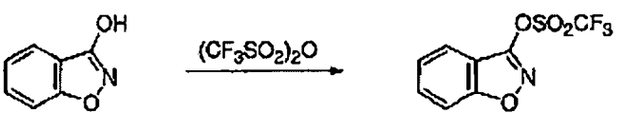


Una solución de 3-bromo-benzotiofeno (comercialmente disponible, 0.232 g) y 4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)piperidina (Etapa 2, 0.30 g) en tetrahidrofurano se agrega terc-butóxido de sodio (0.15 g), tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.10 g) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (CYMAP, 0.01 g). La reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. Esta luego se enfría y se filtra a través de celita. El

filtrado se evapora y se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos para dar 0.10 g de del producto deseado. Pf: 156-158° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 408 $(M+H)^+$ (100).

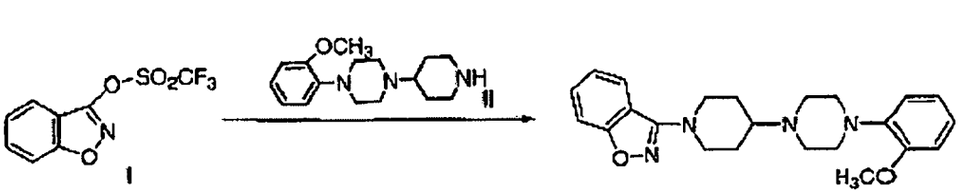
H) Preparación de 3-{4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-1,2-bencisoxazol

1) 1,2-benzoxazol-3-trifluorometilsulfonato



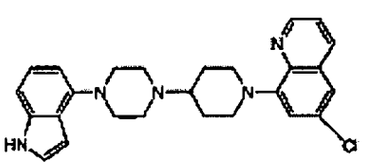
A una solución fría (-15° C) de benzo-[D]-isoxazol-3-ol (2.0 g) en CH_2Cl_2 (20 mL) y trietilamina (4.5 g), se agrega una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (5.0 g) en CH_2Cl_2 (10 mL) en forma de gota. La reacción se agita a 0° C durante una hora y luego se vierte en agua helada. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio para dar 3.0 g de del producto deseado como un aceite café, que se utiliza inmediatamente sin caracterización o purificación adicional.

2) 3-{4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-1,2-bencisoxazol

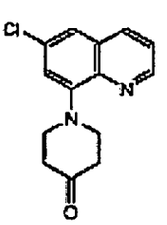


Se agregan 1,2-benz-isoxazol-3- trifluorometilo sulfonato I (Etapa 1, 0.50 g) y 4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)piperidina (Ejemplo G, Etapa 2, anterior, 0.514 g) a una suspensión fría de $CsCO_3$ (0.92 g) en acetonitrilo (6 mL) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla luego se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en agua se extrae con CH_2Cl_2, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto deseado se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano para dar 0.34 g de como un sólido blancuzco; MP 71-73° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 393 $(M+H)^+$ (100).

I) Preparación de 6-Cloro-8-{4-[4-(1H-indol-4-il)-1-piperazinil]-1- piperidinil}quinolina

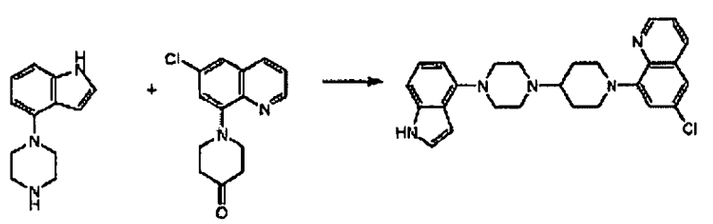


1) 1-(6-Cloro-8-quinolinil)-4-piperidinona



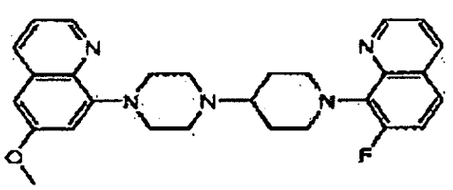
Este compuesto se prepara a partir de la 8-bromo-6-cloroquinolina conocida (Lachowicz *et al, Rocz. Chem.*, 40:1848 (1966)) utilizando una secuencia sintética y los reactivos idénticos a aquellos descritos para la síntesis de 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Etapa 5, Ejemplo A, anterior). El compuesto se obtiene como un sólido blancuzco; MP: 223-225° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 261 $(MH-H)^+$ (100).

2) 6-Cloro-8-(4-[4-(1H-indol-4-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina

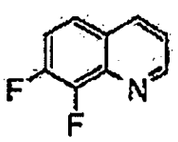


A una solución de 1-(6-cloro-quinolin-8-il)-piperidin-4-ona (Etapa 1, 0.13 g) y de 4-piperazino-indol (comercialmente disponible, 0.100 g) en 15 mL de CH_2Cl_2 en 10 mL de dicloroetano, se agrega 0.137 g de triacetoborohidruro de sodio y 0.1 mL de ácido acético. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Esta se apaga con NaOH 1N, y el producto se extrae con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El producto se filtra a través de 100 mL de gel de sílice utilizando 100% de acetato de etilo, para dar 0.070 g de del producto deseado. Pf: 224° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 447 (M^++-H, 100).

J) Preparación de 8-{4-[1-(7-Fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}-6-metoxiquinolina (Tabla 1, # 24)

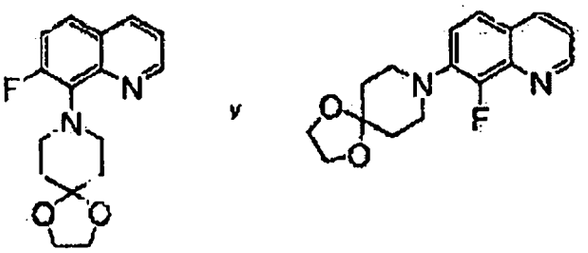


1) 7, 8-Difluroquinolina (intermedio)



A una mezcla de 2,3-difluoroanilina (comercialmente disponible, 3.57 g), glicerol (5.55 g) y sal de sodio de ácido m-nitrobenceno sulfónico (10.12 g) se agrega en forma de gota 70% de H_2SO_4 (20 mL). La reacción se calienta a 135° C durante 3.5 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. Esta se vierte sobre hielo, se hace básica con 50% de NaOH acuoso y se extrae con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentran en un evaporador rotatorio para dar 4.13 g de el producto deseado como un sólido café claro; MS (ES) m/z (intensidad relativa); 166 $(MH-H)^+$ (100).

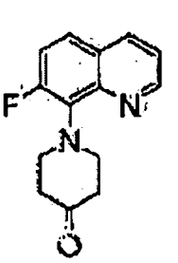
2) 8-(1,4-Dioxa-8-azaespiro{4.5]dec-8-il)-7-fluoroquinolina y 7-(1,4Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-8-fluoroquinolina (Intermedios)



Una mezcla de 7,8-difluoroquinolina (Etapa 1, 0.50 g) y dioxa-8-azaespiro-4.5-decano (5 mL) se calienta a 120° C durante 48 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio. El residuo crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice. Se eluye con 30% de acetato de etilo en hexano suministrando 0.39 g de 8-(1.4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-7-fluoroquinolina como aceite amarillo; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 289 $(M+H)^+$ (100).

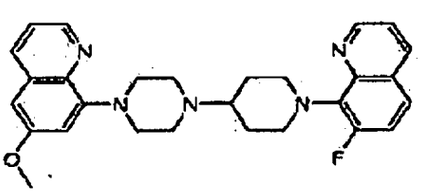
El eluyente luego se cambia a 50% de acetato de etilo en hexano, que suministra 0.23 g de la 7-(1.4-dioxa-8-azaespirol[4.5]dec-8-il)-8-fluoroquinolina regioisomérica como un sólido blanco; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 289 (M+H)+ (100).

3) <u>1-(7-Fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona (Intermedio)</u>



A una solución de 8-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-7-fluoroquinolina (Etapa 2, 1.73 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se agrega HCl acuoso 2N ac. (10 mL). La mezcla resultante se agita a 50° C durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se vierte en NaOH acuoso 2.5 N y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar 1.17 g de del producto deseado como un aceite amarillo; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 245 $(M+H)^+$ (100).

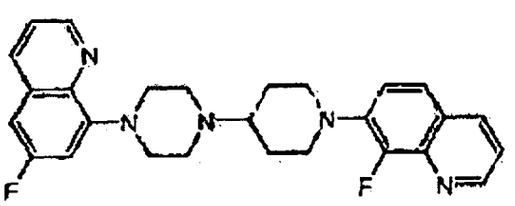
4) 8-{4-[1-(7-Fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}-6-metoxiquinolina (Producto final)



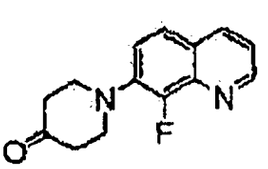
A una solución de 1-(7-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona (Etapa 3, 0.26 g) y 6-metioxi-8-(1-piperazinil)quinolina (Ejemplo A, Etapa 4; 0.26 g) en metanol anhidro (10 mL) se agrega cianoborohidruro de sodio (0.11 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 horas. Se agrega una alícuota adicional de cianoborohidruro de sodio (0.11 g) y se agita a temperatura ambiente se continúa durante otras 24 horas. La mezcla de

reacción resultante se vierte en solución salina y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetona para dar el producto deseado, que se convierte a su sal de triclorhidrato en CH_2Cl_2 utilizando HCl 1M/Et_2O para suministrar 0.12 g de un sólido amarillo; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 472 (M+H)+ (100).

K) 6-Fluoro-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina (Tabla 1, #25)



1) 1-(8-Fluoroquinolin-7-il)piperidin-4-ona (Intermedio)



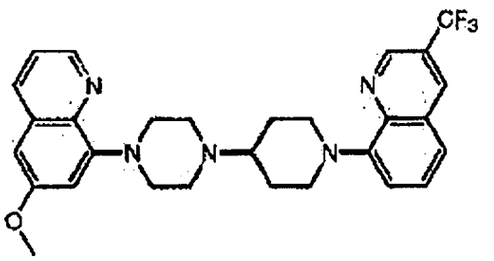
A una solución de 7-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-8-fluoroquinolina (Ejemplo J, Etapa 2; 1.30 g) en tetrahidrofurano (60 mL) se agrega HCl acuoso 2N ac. (10 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se enfría a 60° C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en NaOH acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran

y se concentran en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash utilizando hexano/acetona para dar 0.89 g de del producto deseado como un sólido amarillo; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 245 (M+H)+ (100).

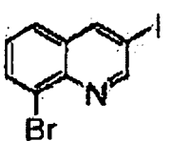
2) 6-Fluoro-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-il)piperidin-4-illpiperazin-1-illquinolina (Producto final)

A una solución de 1-(8-fluoroquinolin-7-il)piperidin-4-ona (Etapa 1, 0.25 g) y 6-fluoro-8-(1-piperazinil)quinolina (Ejemplo B, Etapa 3; 0.25 g) en metanol anhidro (10 mL) se agrega cianoborohidruro de sodio (0.11 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agrega una alícuota adicional de cianoborohidruro de sodio (0.10 g) y se agita a temperatura ambiente se continúa durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en solución salina y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio. El producto crudo se aísla por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetona para dar el producto deseado como un sólido blancuzco, que se convierte a su sal de triclorhidrato en CH_2Cl_2/Et_2O dietil éter utilizando HCl 1M/Et_2O para suministrar 0.11 g de como un sólido amarillo; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 460 (M+H)+ (100).

L) 8-{4-[4-(6-Metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)quinolina (Tabla 1, #22)

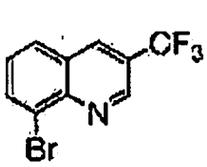


1) 8-Bromo-3-yodoquinolina (intermedio)



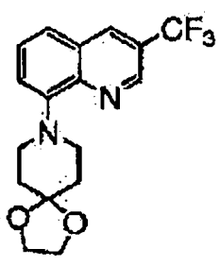
A una solución de 8-bromoquinolina (comercialmente disponible, 1.0 g) en ácido acético glacial (6 mL) se agrega en forma de porción, N-yodosuccinimida (1.08 g). La mezcla resultante se agita a 70° C durante 18 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se toma en CH_2Cl_2 y se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar 0.74 g de del producto deseado como un sólido blanco; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 334 $(M+H)^+$ (100).

2) 8-Bromo-3-(trifluorometil)quinolina (intermedio)



Una mezcla de yoduro cuproso (0.25 g) y fluoruro de potasio (0.077 g) se coloca bajo un alto vacío y se calienta hasta que se ve que el sólido toma un color verde. La masa sólida fría se suspende en N-metilpirrolidinona anhidra (5 mL) y luego se trata con 8-bromo-3-yodoquinolina (Etapa 1, 0.40 g), seguido por trifluorometil-trimetilsilano (0.17 g). La mezcla resultante se agita a 50° C durante 18 horas. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 15% de Na_4OH acuoso y luego se extrae con Et_2O. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar 0.24 g de del producto deseado como un aceite café; MS (ES) m/z (intensidad relativa); 277 $(M+H)^+$ (100).

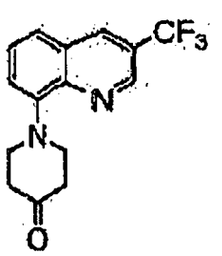
3) 8-(1.4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3-(trifluorometil)quinolina (intermedio)



A una solución de mezcla de 8-bromo-3-(trifluorometil)quinolina (Etapa 2, 0.22 g) en tetrahidrofurano anhidro se agrega tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.03 g), *terc*-butóxido de sodio (0.085 g), 2.2'-bis(difenilfosfino)-

1.1'-binaftilo (BINAP, 0.02 g), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (0.037) g) y 1.4-dioxo-8-azaespiro-4.5-decano (0.14 g). La mezcla resultante se agita a 70° C durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con CH_2Cl_2, se filtra a través de celita y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar 0.21 g de del producto deseado como un sólido beige; MS (ES) m/z (intensidad relativa); 399 $(M+H)^+$ (100).

4 1-[3-(Trifluorometil)quinolin-8-il]piperidin-4-ona (intermedio)



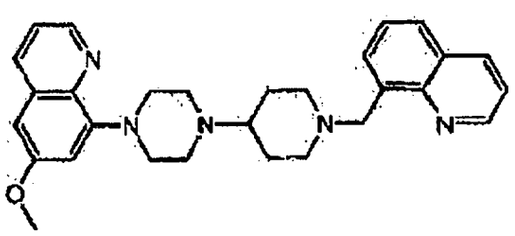
Una solución de 8-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-3-(trifluorometil)quinolina (Etapa 3, 0.19 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se trata con HCl acuoso 2N(1 mL) y luego se agita a 40° C durante 18 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se toma en CH_2Cl_2, se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio para dar 0.11 g de del

producto deseado como un aceite amarillo; MS (ES) m/z (intensidad relativa); 295 (M+H)+ (100).

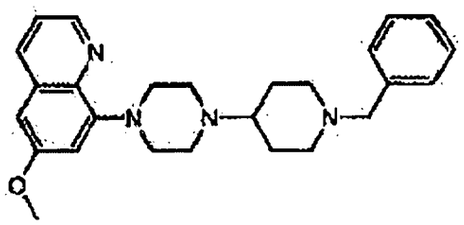
5) 8-{4-[4-(6-Metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il]piperidin-1-ilo 1-3-(trifluorometil)quinolina

Una mezcla de 6-metoxi-8-piperazinoquinolina (Ejemplo A, Etapa 4; 0.0825 g) y 1-[3-(trifluorometil)quinolin-8-il]piperidin-4-ona (0.1 g) en metanol (5 mL) se trata con cianoborohidruro de sodio (Etapa 4, 0.032 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se toma en CH_2C_2, se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar el producto deseado, que se convierte a su sal de clorhidrato utilizando HCl 1N/Et_2O para producir 0.035 g de como un sólido amarillo; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 522 $(MH-H)^+$ (100).

M) 6-Metoxi-8-{4-[1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina (Tabla 1, # 23)

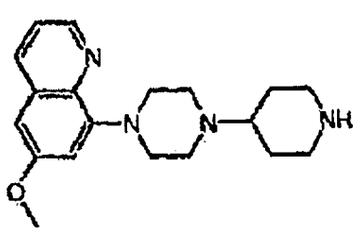


1) 8-[4-(1-Bencilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-6-metoxiquinolina (intermedio)



A una mezcla agitada de 6-metoxi-8-piperazinoquinolina (Ejemplo A, Etapa 4, 0.24 g) y 4-bencil-1-piperidinona (0.20 mL) en metanol (12 mL) se agrega ácido acético glacial (0.06 g), seguido por cianoborohidruro de sodio (0.123 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción luego se concentra en un evaporador rotatorio y se re-disuelve en CH_2Cl_2. La solución se lava con agua y solución salina y luego se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar 0.23 g de del producto deseado como un sólido blancuzco; MS (ES) m/z (intensidad relativa); 417 (M+H)+ (100).

2) 6-Metoxi-8-(4-piperidin-4-ilpiperazin-1-il)quinolina (intermedio)



Una solución de 8-[4-(1-bencilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-6-metoxiquinolina (Etapa 1, 0.22 g) y vinilcloroformoato (0.067 mL) en anhidro CH_2Cl_2 (5 mL) se agita a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se toma en dioxano (5mL), se trata con HCl concentrado (0.35 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción resultante se concentra en un evaporador rotatorio, se toma en etanol (1 mL) y se agita a 50° C durante 30 minutos. La reacción se concentra de nuevo en un evaporador rotatorio y se particiona entre CH_2Cl_2 y NaOH acuoso 1N. La capa orgánica se lava con agua y luego con solución salina y luego se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando acetato de etilo/metanol/NH_4OH conc. para dar 0.14 g de del producto deseado como un aceite amarillo; MS (ES) m/z (intensidad relativa); 326 $(M+H)^+$ (100).

3) 6-Metoxi-8-{4-[1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina (producto final)

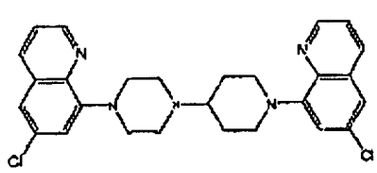
A una mezcla de 6-metoxi-8-(4-piperidin-4-ilpiperazin-1-il)quinolina (Etapa 2, 0.06 g) y 8-(bromo)metilquinolina (comercialmente disponible, 0.055 g) en dimetilsulfóxido anhidro (5 mL) se agrega K_2CO_3 anhidro (0.051 g). La mezcla resultante se agita a 70° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se particiona entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con

agua y solución salina y luego se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio para dar el producto deseado, que se convierte a su sal de clorhidrato en CH_2Cl_2 utilizando HCl 1N/Et_2O para dar 0.31 g de un sólido amarillo claro; MS (ES) m/z (intensidad relativa); 468 $(M+H)^+$ (100).

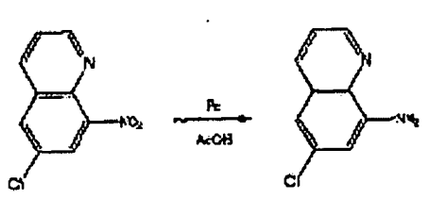
N) Preparación de 8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina (Tabla 1, #3)

Utilizando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos previos, 8-(piperazin-1-il)quinolina (Oruz *et al, J. Med. Chem.* 45:4128 (2002)) y 1-quinolin-8-il- piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 5, anterior) se hacen reaccionar con triacetoborohidruro de sodio para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro; PF. 194 - 196° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 424 $(M+H)^+$ (100).

O) Preparación de 6-cloro-8-{4-[4-(6-cloro-8-quinolinil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina (Tabla 1, #4)

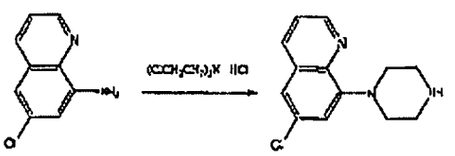


1) 6-Cloro-8-aminoquinolina



A una suspensión caliente de 6-cloro-8-nitroquinolina (Mosher, *et al.*, *Org. Syn.* 27:48 (1947), 0.8 g) en una mezcla de etanol/ácido acético glacial/agua (2:2:1, 25 mL) se agrega polvo de hierro (0.5 g) en forma de porción. La mezcla resultante se agita a reflujo durante 1.5 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de celita y se hace básica por adición de Na_2CO_3 sólido. La mezcla acuosa se extrae con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio para dar el producto deseado (0.5 g) como un sólido amarillo; PF. 70 - 73° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 179 $(M+H)^+$ (100).

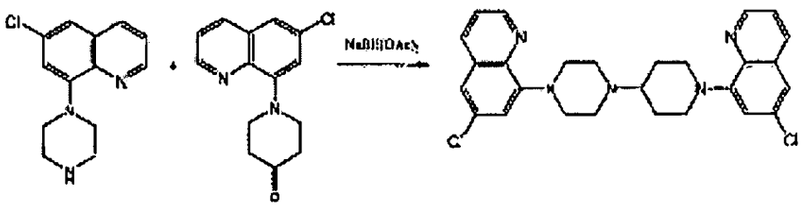
2) 6-Cloro-8-piperazin-1-il-quinolina



Se disuelven 8-amino-6-cloroquinolina (Etapa 1, 0.49 g) y clorhidrato de bis(cloroetil)amina (0.49 g) en clorobenceno (13 mL) y se calienta con agitación vigorosa a 135° C durante 5 días. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con Et_2O. La fase acuosa se hace básica por adición de Na_2CO_3 sólido y luego se extrae con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4

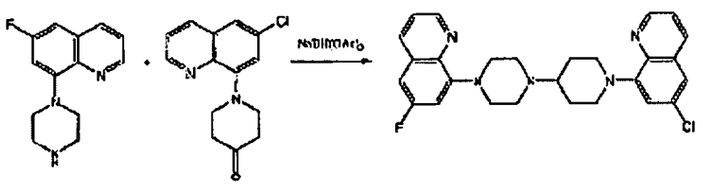
anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio para dar el compuesto deseado (0.20 g) como un semi-sólido amarillo; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 248 $(M+H)^+$ (100).

3) Preparación de 6-cloro-8-{4-[4-(6-cloro-8-quinolinil)-1-piperazinil]-1-piperidinil} quinolina



Utilizando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos previos, 6-cloro-8-(piperazin-1-il)quinolina (Etapa 2) y 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo I, Etapa 1, anterior) se hacen reaccionar con triacetoborohidruro de sodio para dar el producto deseado como un sólido blancuzco; PF. 269 - 271° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 493 $(M+H)^+$ (100).

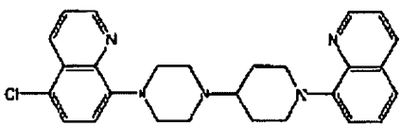
P) Preparación de 8-{4-[1-(6-cloro-8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}-6-fluoroquinolina (Tabla 1, #5)



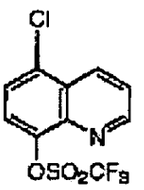
Utilizando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos previos, 6-fluoro-8-(piperazin-1-il)quinolina (Ejemplo B, Etapa 3, anterior) y 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo

I, Etapa 1, anterior) se hacen reaccionar con triacetoborohidruro de sodio para dar el producto deseado como un sólido blanco; PF. 256 - 258° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 477 $(M+H)^+$ (100).

R) Preparación de 5-cloro-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina (Tabla 1, #8)

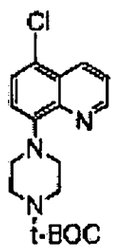


1) 5-Cloro-8-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolina



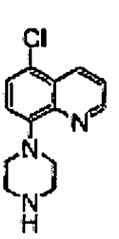
A una suspensión de 5-cloro, 8-hidroxi-quinolina (comercialmente disponible, 8.95 g) en 100 mL de CH_2Cl_2, se agrega TEA (20 ml). La mezcla llega a ser homogénea y luego se enfría a -15° C. La suspensión se disuelve, luego se enfría a -15° C. Se agrega gota a gota una solución de 21.1 g de anhídrido tríflico en 50 mL de CH_2Cl_2, con enfriamiento. Después de completar la adición, la reacción se agita a -15° C durante ½ hora; La reacción se diluye con CH_2Cl_2, se lava con una solución de $NaHCO_3$, luego con agua se seca y el disolvente se remueve para dar 15.0 g de del producto. Pf: 80-83° C. MS (ES) m/z (intensidad relativa): 312 (M^++-H, 100.

2) 5-Cloro-8-[(4-*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-1-il]quinolina



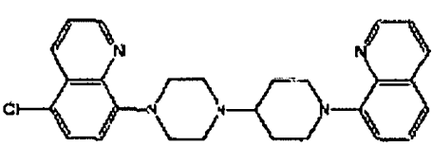
A una mezcla de 5-cloro-8-(trifluorometilsulfoniloxi)quinolina (Etapa 1, 4.0 g) en tetrahidrofurano (30 mL), se agrega 5.9 g de carbonato de cesio (5.9 g), 2,2'- bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0.36 g), acetato de paladio (0.12 g) y *terc*-butoxicarbonilpiperazina (2.8 g). La mezcla se refluye durante 5 horas. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con Et_2O, se filtra a través de celita y se concentra en un evaporador rotatorio. El material crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando CH_2Cl_2 para dar 2.4 g de del producto deseado como un sólido blancuzco; PF. 127° C MS (ES) m/z (intensidad relativa): 348 $(MH-H)^+$ (100).

3) 5-Cloro- 8-piperazinoquinolina



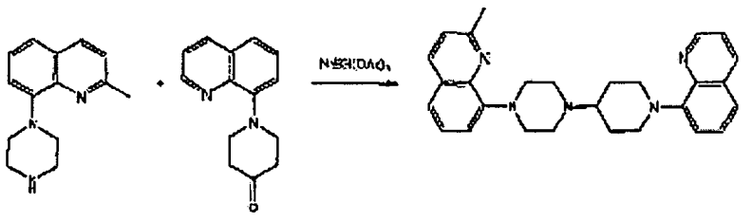
A una solución de 5-cloro-8-[(4-*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-1-il]quinolina (Etapa 2, 2.2 g) en dioxano (10 mL), se agrega HCl 4N/dioxano (5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado formado se recolecta mediante filtración con vacío, se disuelve en agua, se hace básico con $NaHCO_3$ sólido y se extrae con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio para dar 1.0 g de del producto deseado como un semi-sólido café; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 248 $(M+H)^+$ (100).

4) 5-Cloro-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina



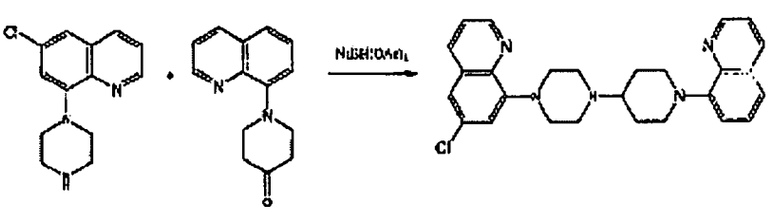
Utilizando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos previos, 5-cloro-8-(piperazin-1-il)quinolina (Etapa 3) y 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 5, anterior) se hacen reaccionar con triacetoborohidruro de sodio para dar el producto deseado como un sólido beige; PF. 201 - 203°C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 459 $(M+H)^+$ (100).

S) Preparación de 2-metil-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina (Tabla 1, #10)



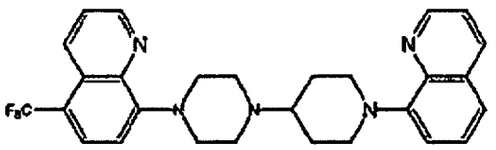
Utilizando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos previos, 2-metil-8-(piperazin-1-il)quinolina (Oruz, *et al, J. Med. Chem.* 45:4128 (2002)) y 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 5, anterior) se hacen reaccionar con triacetoxiborohidruro de sodio para dar el producto deseado como un semi-sólido café claro; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 438 $(M+H)^+$ (100).

T) Preparación de 6-cloro-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina (Tabla 1, #11)

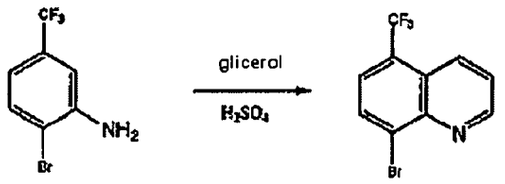


Utilizando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos previos, 6-cloro-8-(piperazin-1-il)quinolina (Ejemplo O, etapa 2, anterior) y 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 5, anterior) se hacen reaccionar con triacetoborohidruro de sodio para dar el producto deseado como un sólido blanco; PF. 209 - 211° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 459 $(M+H)^+$ (100).

U) Preparación de 8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}-5-(trifluorometil)quinolina (Tabla 1, #12)

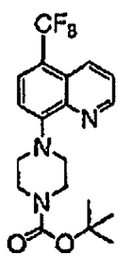


1) 8-Bromo-5-(trifluorommetil)quinolina



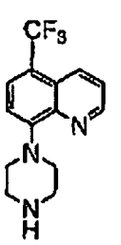
A una mezcla de 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina (comercialmente disponible, 5.0 g), glicerol (3.8 g) y sal de sodio de ácido m-nitrobenceno sulfónico 7.0 g) se agrega en forma de gota 18 mL de 70% de ácido sulfúrico. La temperatura de reacción se eleva a 150° C durante 4 horas. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua helada y se filtra a través de celita. El filtrado se neutraliza con NaOH y el precipitado resultante se recolecta mediante filtración con vacío para producir 3.00 g de del compuesto del título como un sólido café que se utiliza sin purificación adicional; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 277 $(M+H)^+$ (100).

2) *Terc*-butil-4-[5-(trifluorometil)-8-quinolinil]-1-piperazinacarboxilato



A una mezcla de 5-bromo-8-trifluorometilsulfoniloxi)quinolina (Etapa 1, 2.83 g) en tetrahidrofurano anhidro (38 mL), se agrega tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) ($Pd2(dba)_3$, 0.04 g) *terc*-butóxido de sodio (5.1 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0.04 g), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0.04 g) y *terc*-butoxicarbonil-piperazina (2.33 g). La mezcla se refluye durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter, se filtra a través de celita y se concentra en un evaporador rotatorio. El material crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando 100% de CH_2Cl_2 para dar 0.85 g de del producto deseado como un sólido blancuzco; PF. 105 - 107° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 332 $(M+H)^+$ (100).

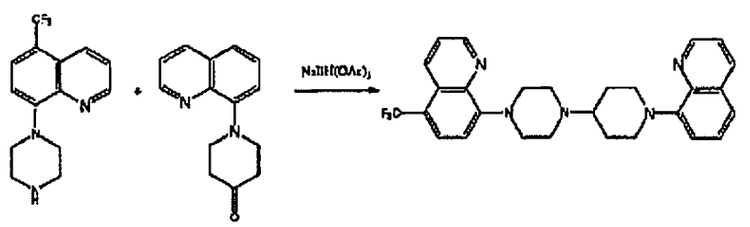
3) 8-(1-piperazinil)-5-(txifluorometil)quinolina



A una solución de *terc*-butil 4-[5-(trifluorometil)-8-quinolinil]-1-piperazina-carboxilato (Etapa 2, 0.85 g) en 5 mL de dioxano se agrega 5 mL de HCl 4N/dioxano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra en un evaporador rotatorio, se disuelve en agua, se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso y se extrae con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador

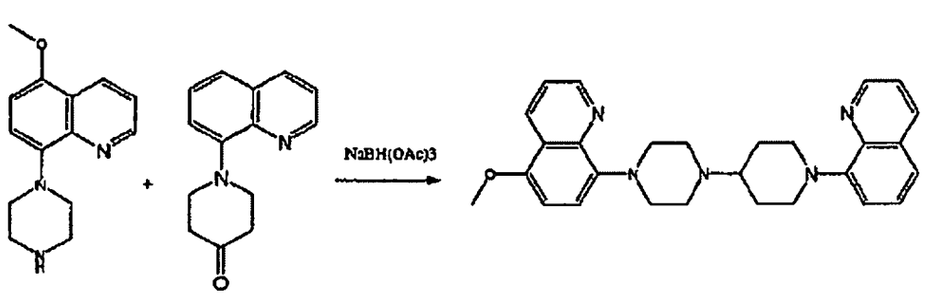
rotatorio para dar 0.65 g de del producto deseado como un sólido blancuzco; PF. 155-157° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 282 $(M+H)^+$ (100).

4) 8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}-5-(trifluorometil)-quinolina



Utilizando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos previos, 5-(trifluorometil)-8-(piperazin-1-il)quinolina (Etapa 3) y 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 5, anterior) se hacen reaccionar con triacetoborohidruro de sodio para dar el producto deseado como un sólido blanco; PF. 202-204° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 492 $(M+H)^+$ (100).

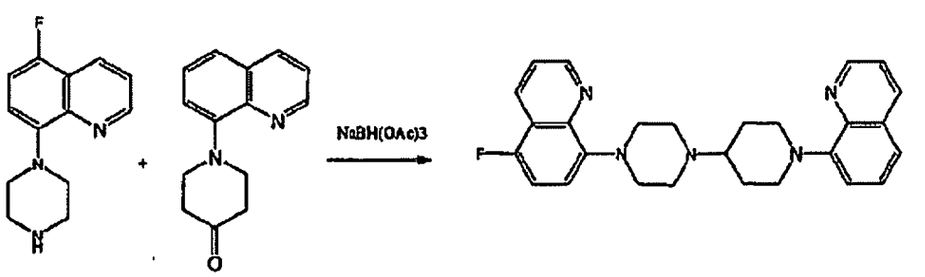
V) 5-Metoxi-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}-quinolina (Tabla 1, #14)



Utilizando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos previos, 5-metoxi-8-(piperazin-1-il)quinolina (preparados a

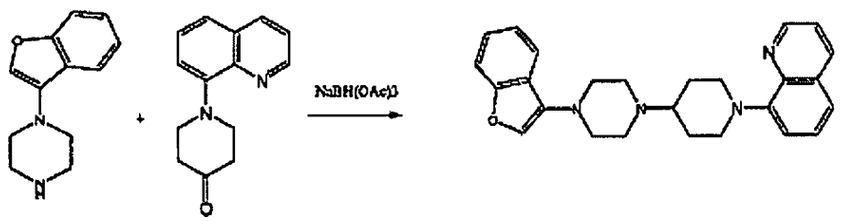
partir de 2-cloro-5-metoxianilina utilizando la metodología descrita para la preparación del Ejemplo N, Etapa 3, anterior) y 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 5, anterior) se hacen reaccionar con triacetoborohidruro de sodio para dar el producto deseado como un sólido beige; PF. 218 - 220° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 454 $(M+H)^+$ (100).

X) Preparación de 5-fluoro-8-{4-[4-(8-quinolinil)-1-piperazinil]-1- piperidinil}quinolina (Tabla 1, #15)



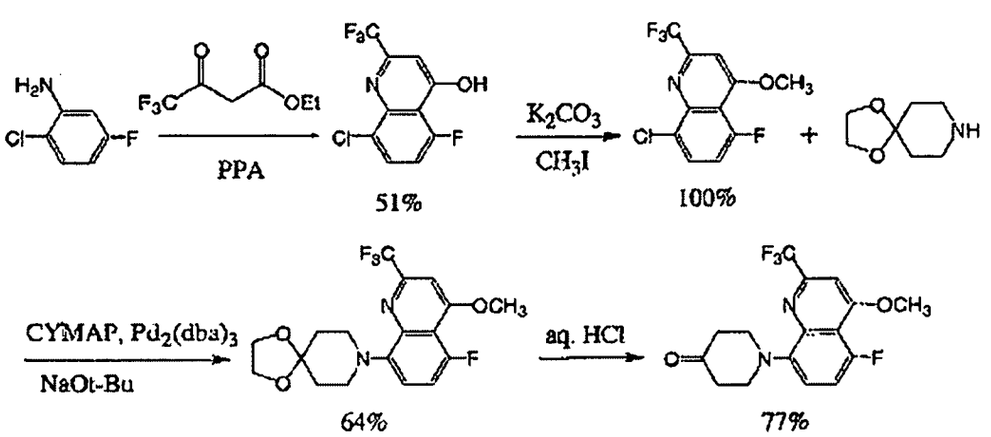
Utilizando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos previos, 5-fluoro 8-(piperazin-1-il)quinolina (Preparados a partir de 5-fluoro-8-hidroxiquinolina comercialmente disponible utilizando la metodología descrita por el Ejemplo R, etapa 3, anterior) y 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 5, anterior) se hacen reaccionar con triacetoborohidruro de sodio para dar el producto deseado como un sólido amarillo; PF. 222-224° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 442 $(M+H)^+$ (100).

Y) 8-{4-[4-(1-Benzofurano-3-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-6-Cloroquinolina (Tabla 1, #16)

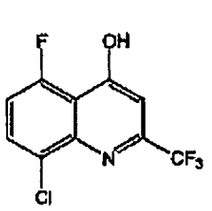


Utilizando los métodos sintéticos descritos en los ejemplos previos, 1-(1-benzofurano-3-il)piperazina (Preparados a partir de benzofurano-3-ona comercialmente disponible utilizando la metodología descrita por el Ejemplo F, etapa 2, anterior) y 1-quinolin-8-il- piperidin-4-ona (Ejemplo A, Etapa 5, anterior) se hacen reaccionar con triacetoborohidruro de sodio para dar el producto deseado como un sólido amarillo; PF. 86 - 88° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa) 447 $(M+H)^+$ (100).

Z) Preparación de 5-fluoro-4-metoxi-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-(trifluorometil)quinolina e Intermedios

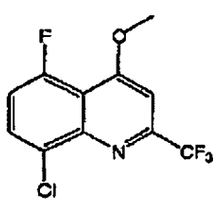


1) 8-Cloro-5-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-ol



Una solución de etilo 4,4,4-trifluoroacetoacetato (comercialmente disponible, 4 mL, 27.3 mmol, 1.05 eq.) en ácido polifosfórico (22 mL) se calienta a 100° C. Se agrega lentamente 2-Cloro-5-fluoroanilina (3.78 g, 26.0 mmol, 1 eq.) a la solución caliente agitada. La mezcla de reacción resultante se calienta adicionalmente a 150° C y luego se agita a esa temperatura durante la noche (aproximadamente 18 horas). La reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega cuidadosamente agua. El precipitado café claro resultante se recolecta mediante filtración con vacío, se lava con agua y se disuelve en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava con solución salina, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar 3.54 g de (51% de rendimiento) del producto deseado como un sólido blancuzco; PF = 141-142; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 266 $(M+H)^+$ (100).

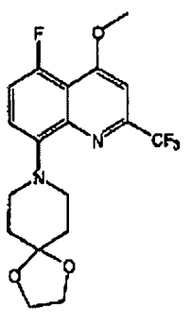
2) 8-Cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-(trifluorometil)quinolina



A una solución de 8-Cloro-5-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-ol (Etapa 1, 3.54 g, 13.3 mmol, 1 eq.) en acetona (75 mL) se agrega K_2CO_3 anhidro (3.88 g, 28.0

mmol, 2.1 eq.), seguido por yodometano (1.8 mL, 28.9 mmol, 2.17 eq.). La mezcla resultante se agita a reflujo durante 1.5 horas. Una alícuota adicional de yodometano (1.8 mL, 28.9 mmol, 2.17 eq.) se agrega y se continúa el reflujo durante una hora adicional. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en hielo y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtran y se concentran en un evaporador rotatorio para dar 3.72 g de (100% de rendimiento) del producto deseado como un sólido amarillo, que se utiliza en las reacciones posteriores sin purificación adicional. Se prepara una muestra analítica mediante recristalización a partir de hexano/acetato de etilo; PF = 198-200° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 280 $(M+H)^+$ (100).

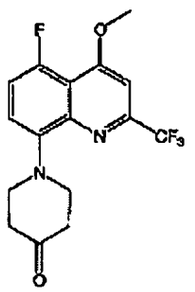
3) 8-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-5-fluoro-4-metoxi-2-(trifluoiOmethvD- quinolina



A una solución de 8-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-(trifluorometil)quinolina (Etapa 2, 1.24 g, 4.45 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano anhidro (44 mL) se agrega tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.125 g, 0.14 mmol, 0.03 eq.), terc-butóxido de sodio (0.69 g, 7.18 mmol, 1.61 eq.), 2-diciclohexil-fosfino-2'-(N,N-

dimetilamino)bifenil (CYMAP, 0.054 g, 0.14 mmol, 0.03 eq.), y 1,4-dioxo-8-azaespiro-4,5-decano (0.8 mL, 6.24 mmol, 1.4 eq.). La mezcla resultante se agita a 70° C durante la noche (aproximadamente 18 horas) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter, se filtra a través de un tapón de gel de sílice y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar 1.09 g de (64% de rendimiento) del producto deseado como un sólido beige; PF = 101-103^{0}C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 387 $(M+H)^+$ (100).

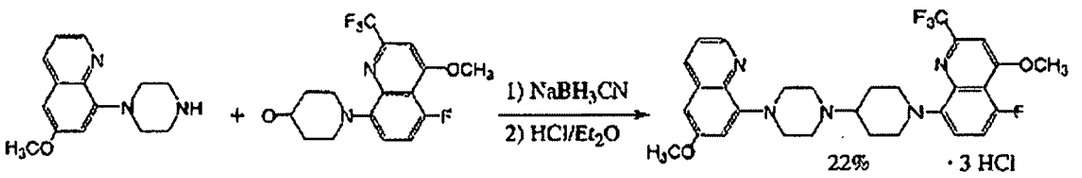
4) 1-[5-Fluoro-4-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-8-il]piperidin-4-ona



A una solución de 8-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-5-fluoro-4- metoxi-2-(trifluoro-metil)quinolina (Etapa 3, 0.6 g, 1.56 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (20 mL) se agrega HCl acuoso 2N (6 mL). La mezcla resultante se agita a 70° C durante 5 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en hidróxido de sodio 1N acuoso y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentran en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purifica por

cromatografía flash en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo para dar 0.41 g de del producto deseado como un sólido amarillo claro; PF = 171-173C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 343 $(M+H)^+$ (100).

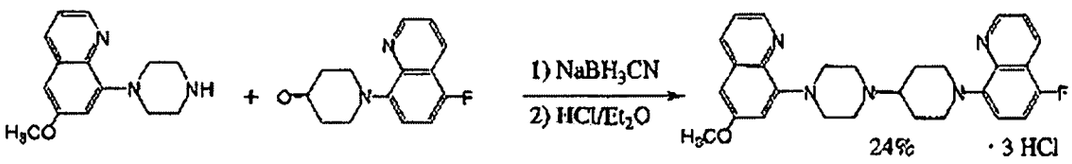
5) Triclorhidrato de 5-fluoro-4-metoxi-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-(trifluorometil)quinolina



A una solución de 1-[5-fluoro-4-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-8-il]piperidin-4-ona (Etapa 4, 0.31 g, 0.9 mmol, 1 eq.) y 6-metoxi-8-(1-piperazinil)quinolina (Ejemplo A, Etapa 4, 0.30 g, 1.23 mmol, 1.37 eq.) en metanol anhidro (20 mL) se agrega cianoborohidruro de sodio (0.103 g, 1.64 mmol, 1.82 eq.). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno (aprox. 18 hr). Se agrega una alícuota adicional de cianoborohidruro de sodio (0.10 g, 1.59 mmol, 1.76 eq.) y se agita a temperatura ambiente se continúa durante la noche. La mezcla de reacción resultante se vierte en solución salina y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en un evaporador rotatorio para dar un aceite amarillo. El producto deseado se aísla por cromatografía en una columna de sílice de 40 g de (1000 mL 20% de acetona en hexano seguido por 500 mL 30% de acetona en

hexano) como un sólido amarillo (0.113 g, 22% de rendimiento). La base libre se convierte a su sal de sesquihidrato de triclorhidrato al disolver en diclorometano (3 mL), se agrega dietil éter (9 mL), se enfría en un baño de hielo y se agrega HCl 1M/Et2O (1 mL). El sólido amarillo resultante se recolecta mediante filtración con vacío, se lava con éter y se seca en vacío para dar 0.152 g. MS (ES) m/z (intensidad relativa): 570 (M+H)+ (100).

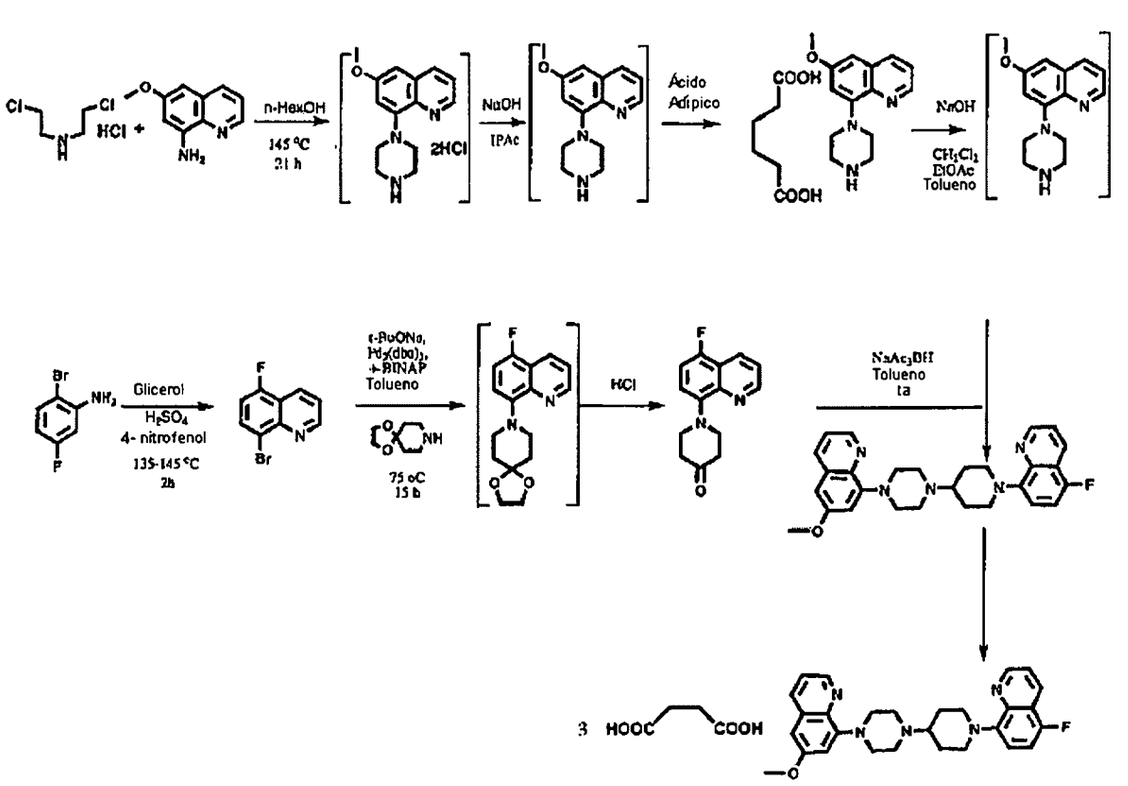
AA) Dihidrato de triclorhidrato de Preparación de 5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina



Se agitan 0.25 g de (0.001 mol) de 1-(5-fluoro-quinolin-8-il)-piperidin-4-ona (Ejemplo C, Etapa 3) y 0.25 g de (0.001 mol) de 6-metoxi-8-piperazin-1-il-quinolina (Ejemplo A, Etapa 4) en 20 mL de metanol anhidro. Se agrega 1.1 eq, (0.07 gm) de cianoborohidruro de sodio y la reacción se agita a temperatura ambiente durante dieciocho horas. La mezcla de reacción se concentra en un evaporador rotatorio y el residuo se toma en acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto deseado se obtiene por cromatografía flash en columna de gel de

sílice utilizando acetato de etilo y se convierte a la sal de triclorhidrato utilizando HCl metanólico para producir 0.15 gm (24%) del compuesto del título como un sólido amarillo. Pf: 200-202° C; MS (ES) m/z (intensidad relativa): 472 (M+H)+ (100).

BB) Preparación de 5-Fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-quinolina e Intermedios



1) 6-metoxi-8-(1-piperazinil)quinolina

Una mezcla de 8-amino-6-metoxiquinolina (150.0 g, 0.862 mol) y bis(2-Cloroetil)amina (219 g, 1.23 mol,) en 6 partes (volumen de hexanol vs peso de 8-amino-6-metoxiquinolina) de 1-hexanol (900 mL) se calienta a 145° C y se agita durante 21 horas. Luego de terminación, la mezcla de reacción se enfría

50-60° C, y se agrega lentamente 507 g de solución de NaoH acuosa. La mezcla de reacción se enfría a 25-30° C y se agrega isopropil acetato (750 mL). La mezcla se purifica a través de una almohadilla de celita. La fase acuosa luego se divide. La solución orgánica se trata con una suspensión de ácido adípico (126 g, 0.862 mol) en isopropil acetato (250 ml). La mezcla resultante se agita durante 16 horas para formar sal de adipato de 6-metoxi-8-(1-piperazinil)quinolina. La sal de adipato se filtra y se lava con acetato de isopropilo (2x150 ml) y se seca por flujo de nitrógeno para dar adipato de 6-Metoxi-8-piperazin-1-il-quinolina (186 g, 55% de rendimiento) con -97% de área HPLC, 88% de pureza de resistencia en 51% de rendimiento.

La sal se puede recristalizar a partir de una mezcla de metanol y acetato de isopropilo si la purificación adicional se requiere. Para purificar la sal de adipato, 580 g de la sal de adipato cruda y 2.8 litros de metanol se mezclan y se calientan a 65° C y se obtiene una solución oscura. A esta solución se carga lentamente 1.1 litros de acetato de isopropilo durante 40 min a aproximadamente 63° C. La mezcla se agita a aproximadamente 63° C durante aproximadamente 1 h y se enfría a 0-5° C. Después de agitación a 0-5° C durante 2 horas, la mezcla se filtra y se lava con 300 mL de acetato de isopropilo y se seca con flujo de aire. Rendimiento, 395 g, 68.1% de rendimiento recuperado.

Para liberar 6-metoxi-8-(1-piperazinil)quinolina a partir de su sal de adipato, 100 g de (0.257 mol) de la sal de adipato

se agrega en un reactor de 2 L seguido por la adición de 500 mL de diclorometano. A esta mezcla se agrega 100 g de agua seguido por la adición lenta (en aproximadamente 15 min) de 41 g de 50% de solución de hidróxido de sodio para mantener el pH en el rango 13-14, se agrega solución de hidróxido de sodio según se necesite si el pH está por debajo de 10. La capa inferior orgánica se separa y se filtra a través de una almohadilla de óxido de aluminio básico activado (100 g, 6.5 cm de diámetro x 3 cm de profundidad). La almohadilla se lava con 100 mL de acetato de isopropilo dos veces. El diclorometano se reemplaza por tolueno mediante destilación bajo vacío (450 a 500 mm H g) mientras se agrega que 3x150 mL de tolueno en el reactor hasta que el volumen final es de aproximadamente 135 ml. Algunos sólidos blancos se precipitan después de destilación, el sólido se remueve por filtración, la torta de filtro se lava con 50 mL de tolueno. El volumen final, 185 ml, pureza 97.56%, resistencia de disolución 27.4%)

2) 8-bromo-5-fluoroquinolina

A un reactor de 2 L equipado con un agitador mecánico, un condensador, un termopar, un deflector, y entrada de nitrógeno se carga 228 g de agua, 200 g de 2-bromo-5-fluoroanilina y 80 g de 4-nitrofenol. A esta mezcla se carga 96% de ácido sulfúrico en 10-30 min a 20-120° C. La mezcla se calienta a 135-140° C y 194 g de glicerol se carga en el reactor durante dos horas a 135-145° C. La mezcla se mantiene a 135-145° C durante 1 hora después de la adición. La mezcla

de reacción se enfría por debajo de 20-50° C y lentamente se transfiere a un reactor de 5 L que contiene 1100 g de agua y 1210 g de tolueno. El reactor de 2 L se lava con 300 g de agua y el lavado se combina en el reactor de 5 L. El pH de los contenidos en el reactor de 5 L se ajusta a pH 8-10 al agregar aproximadamente 1233 g de (1370 mL) de hidróxido de amonio (28-30% de NH_3) a 20-40° C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min y el subproducto sólido se filtra mientras que el filtrado se retiene. La torta de filtro se lava con 400 mL de tolueno y todo el filtrado se combina y se carga en un reactor de 3 L. Se carga aproximadamente 500 mL de 8.5% de solución de KOH en el reactor de 3 L y se agita durante 10 min y se arroja la capa acuosa inferior. Se agrega una segunda porción de 500 mL de 8.5% de solución de KOH y la mezcla se agita durante 15 min y se divide la capa acuosa inferior. Se agrega agua 500 ml y se agita durante 15 min antes se divide la capa acuosa inferior. La capa orgánica se calienta para destilar aproximadamente 100-200 mL de tolueno a agua que se remueve azeotrópicamente. Una solución clara se obtendrá. Rendimiento típico real 178 g de 8-bromo-5- fluoroquinolina, ~75%.

Alternativamente, se prepara 8-bromo-5-fluoroquinolina al agregar una mezcla caliente que contiene 2-bromo-5-fluoroanilina (100 g, 1.0 eq), 4-nitrofenol (40 g, 0.54 eq), y glicerol (97 g, 2.0 eq) durante 1.5 horas a ácido sulfúrico (267 ml) y agua (114. mL) a 140-150° C. La mezcla inicial muestra 37.8% de 4-nitrofenol por % de área, HPLC relativo. Las muestras exhiben 4.7% de 4-nitrofenol inmediatamente

después de agregar 50% de materiales de partida, mezclados y 5.0% inmediatamente después de agregar todos los materiales. El rendimiento luego de trabajo es 87.5%, con impurezas totales 0.29%. La adición de menos (0.46 eq, 34 g) 4-nitrofenol también produce con éxito el intermedio de interés a rendimiento aceptable

3) 1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona

A un reactor cilíndrico revestido equipado con un agitador tipo impulsor, condensador, termopar, y entrada de vacío/nitrógeno se carga 2-L, 15% de solución de tolueno de 8-bromo-5-fluoroquinolina, 209 g de 1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]decano. Mientras tanto en un frasco Erlenmeyer de 500 mL, una suspensión de 16.5 g de (26.5 mmol) ±-[1,1-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenil-Fosfina, y se prepara 6.08 g de (6.64 mmol) tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio en 260 g de tolueno. La suspensión hecha recientemente se carga en el reactor de 5 L seguido por un enjuague de 170 g de tolueno. Luego se carga 166 g de terc-butóxido de sodio en el reactor seguido mediante un enjuague con 430 g de tolueno. El reactor se desgasifica mediante vacío a menos de 125 mmHg y luego se llena con nitrógeno a atmósfera tres veces. La mezcla luego se calienta a 50-60° C y se agita durante 1 h y luego de calienta a 65-75° y se agita a esta temperatura durante aproximadamente 10 horas. La mezcla se enfría a 40-50° C y luego se apaga con 800 g de agua. La fase acuosa inferior se divide y el volumen de la capa orgánica se reduce a

00438

aproximadamente 1.5 L mediante destilación al vacío. A este residuo se carga 2.28 kg de 20% de ácido sulfúrico a 25-30° C. La mezcla se agita durante una hora y se purifica por filtración y se obtiene un filtrado bi-fase. La fase acuosa se divide y se retiene. Se agrega tolueno 870 g de a la solución acuosa y la mezcla se neutraliza al agregar lentamente 770 g de 50% de solución de hidróxido de sodio. La fase acuosa inferior se divide y se extrae con 600 g de tolueno. Las capas orgánicas se combinan y el volumen de la reacción se reduce a aproximadamente 1 L mediante destilación al vacío. El residuo se enfría a temperatura ambiente y se cargan 480 g de tolueno. La mezcla se calienta a 45-55° C para formar una solución clara, que se filtra a través de una almohadilla de celita/carbón vegetal para remover paladio. El filtrado se concentra mediante destilación al vacío a aproximadamente 0.7 L y se diluye con 620 g de heptano, se enfría a -15 a -5° C para formar una suspensión. El sólido se recolecta por filtración. El producto se seca mediante flujo de aire a temperatura ambiente. El rendimiento típico es de aproximadamente 70%.

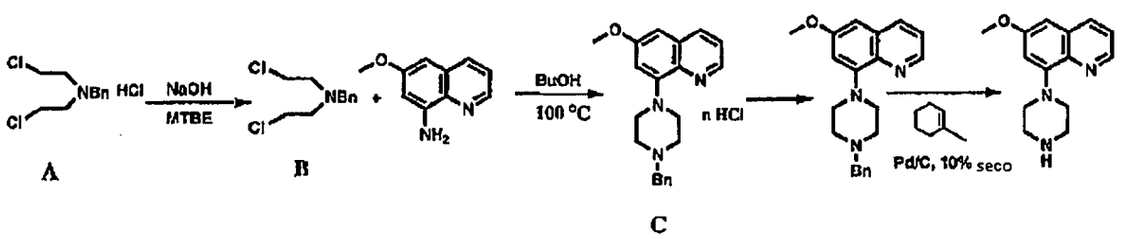
4) 5-fluoro-8-{4-[4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-illpiperidin-1-illquinolina

Se mezclan tolueno (118 g), triacetoborohidruro de sodio (44.5 g) a 0° C a temperatura ambiente. A esta mezcla se carga una premezcla de solución de tolueno de 6-metoxi-8-(1-piperazinil)quinolina (Etapa 1, 160 g, 27.4% en peso en tolueno) y 1-(5- fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona (Etapa

00439

3, 41 g). La mezcla resultante se agita durante 2 a 3 horas a aproximadamente 30° C. La solución KOH (443 g de 9% en agua) se carga para apagar el triacetoborohidruro de sodio residual. Se agrega heptano (118 g) para precipitar adicionalmente el producto. El producto luego se filtra y se lava con etanol (2x100 ml). Rendimiento 68 g, 86%. este producto crudo (67 g) se disuelve en 586 g de diclorometano y se pasa a través de una almohadilla de celita/carbón vegetal para remover paladio. El diclorometano se destila mientras que se agrega lentamente 400 g de etanol al mismo tiempo. La suspensión resultante se filtra y se lava con etanol dos veces (65 g de +100 g). El producto se seca en un horno a 55° C durante la noche. Rendimiento de purificación recuperada 59.9 g, 89.4%.

CC) 6-metoxi-8-(1-piperazinil)quinolina



También se prepara 6-metoxi-8-(1-piperazinil)quinolina (Ejemplo P, Etapa 1) como se muestra en el esquema de reacción anterior. A un reactor de 2 L equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, un termopar, entrada de nitrógeno y un desagüe de fondo se agrega 442 g de agua, 134.5 g de (0.5 mol) del compuesto A y 177 g de metilo terc-butil éter. A esta mezcla se agrega lentamente 125 ml de

hidróxido de sodio 5N en un periodo de 20 min. La mezcla se agita durante 10 min y la capa acuosa se divide. La capa orgánica se lava con 20% de solución de cloruro de sodio ac. dos veces (2x200 g). El metil terc-butil éter se destila y el producto se obtiene como un aceite, rendimiento crudo: 117 g-100% de rendimiento (aún contiene rastro de las cantidades de disolvente).

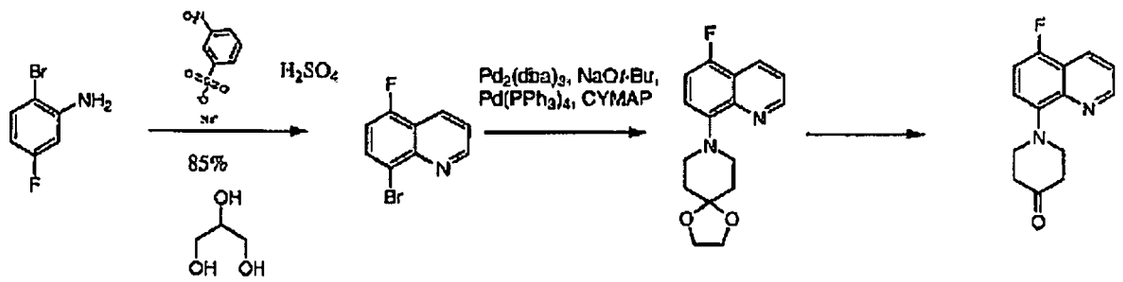
A un reactor de 1 L un agitador mecánico, un termopar, y entrada de nitrógeno se carga con 380 g de butanol, 42 g de 8-amino-6-metioxiiquinolina, y 97 g de del compuesto B (amina libre sin mostaza). La mezcla se calienta a 100° C durante 18 horas antes se enfría a 0-5° C. El sólido se forma luego de enfriamiento y se llena con protección de nitrógeno (el sólido es higroscópico). La torta de filtro se lava con 100 g de butanol frío y 2x 200 g de MTBE. El sólido se disuelve en 160 g de agua para obtener una solución naranja. Esta solución naranja se carga lentamente en un reactor de 2 L que contiene una solución de hidróxido de potasio preparada con 537 g de agua y 60 g de 45% de KOH. El producto se precipita luego de adición en la base. La suspensión se agita durante 1 h y luego se filtra. La torta de filtro se lava con 100 g de de agua, 100 g de MeOH y 100 g de metil terc-butil éter. El producto se seca bajo vacío a 50° C. Peso = 48.2 g, 60%

A un frasco de 100 ml equipado con un agitador, un termopar, a condensador y entrada de nitrógeno se carga etanol (2B) 27 g, compuesto C (2 g), metilciclohexeno (10 g) y 0.6 g de 10% de paladio sobre carbono seco. La mezcla se calienta a

00441

reflujo durante 30 h y se enfría a temperatura ambiente. El paladio sobre carbono se filtra, el disolvente se remueve mediante rotavapor, y el compuesto resultante se aísla (peso 1.7 g de (>100%, el producto contiene una pequeña cantidad de disolvente)).

DD) 1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona



También se prepara 1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona (Ejemplo P, Etapa 3) como se muestra en el esquema de reacción anterior. A un frasco de 500 ml equipado con un agitador, un termopar, a condensador y entrada de nitrógeno se carga 50 g de 2-bromo-5-fluoroanilina y 60 g de glicerol. La mezcla se calienta a 60° C y 55 g de ácido nitrobenceno sulfónico se carga en porción. La mezcla luego se calienta a 100-110° C, se carga iniciando con 200 ml de 70% de ácido sulfúrico. Después de la adición de ácido sulfúrico, la mezcla se calienta a 130° C y se agita durante 3 horas antes se enfría a temperatura ambiente. Se agrega agua (300 g) y un subproducto grisáceo se filtra. El filtrado se agrega lentamente en un reactor de 2 L que contiene una mezcla de 420 g de 50% de NaOH, 420 g de agua, 352 g de metil terc-

butil éter. Después se filtran pequeñas cantidades de sólido, la capa acuosa se divide y la capa orgánica se lava con 10% de NaOH (2x100 ml), 20% de NaCl (2x200 ml), el disolvente se remueve, peso 56 g, 89.8%.

A un reactor de 2 L con un agitador, un termopar, a condensador y entrada de nitrógeno se carga 8-bromo-5fluoroquinolina (50 g), tetrahidrofurano (795 g), Pd2(dba)3 (3.78 g), Cymap (1.6 g), y 1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (47.3 g). La mezcla se calienta a reflujo (66° C) y la reacción se completa. La mezcla de reacción se apaga en un reactor de 5 L que contiene 1000 g de agua y 640 g de MTBE. La capa acuosa inferior se divide y la capa orgánica se lava con 5% de NaOH (1120 g) y 20% de NaCl (2x100 g). El disolvente se evapora, peso 87 g de vs 79.4 g de en teoría.

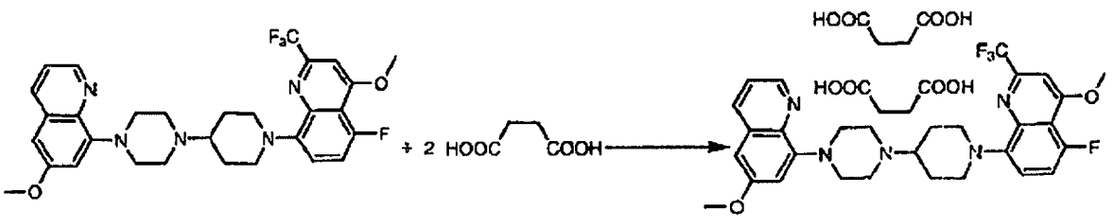
Las etapas restantes son como se describió anteriormente en el Ejemplo P, Etapa 3.

DD) Preparación de sal de trisuccinato de 6-metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina (Forma Polimorfa A)

Se suspende 6-Metoxi-8-[4-(1-(5-fluoro)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina (1.5089 g) en 100 mL de diclorometano (99.8% de HPLC) para obtener una solución amarilla clara pura de base libre. Se disuelve ácido succínico (99%; 258.6 m g) en 17 mL de acetona (99% de HPLC). Luego se agrega lentamente 15.275 mL de la solución de ácido

succínico a 20 mL de la solución de base libre. No se observa precipitación inmediata. La solución resultante se le permite evaporar hasta secado a temperatura ambiente. El sólido se analiza mediante difracción de rayos X en polvo y se encuentra que cristalino tiene la Forma A.

EE) Preparación de sal de succinato de 5-Fluoro-4-metoxi-8-(4-(4-(6-metoxi-quinolin-8-il)-piperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-quinolina



La base libre de 5-fluoro-4-metoxi-8-(4-(4-(6-metoxi-quinolin-8-il)-piperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-quinolina se prepara como se describe, en el Ejemplo Z. Este compuesto se aísla adicionalmente por conversión a un ácido a disuccínico. A un reactor equipado 12-L con manta de calor, termopar y entrada de nitrógeno se carga 124 g de ácido succínico y 2470 g de acetona. La mezcla se calienta a 50° C y se forma una solución incolora. Mientras tanto, en un frasco de 3 L se carga 240 g de 5-fluoro-4-metoxi-8-(4-(4-(6-metoxi-quinolin-8-il)-piperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-quinolina y 2250 g de tetrahidrofurano (THF). Se calienta 5-Fluoro-4- metoxi-8-(4-(4-(6-metoxi-quinolin-8-il)-piperazin-1-il)-piperidin-]-il)-2-trifluorometil-quinolina en mezcla de THF a 50° C y se alcanza una solución amarilla. Esta solución amarilla se

carga lentamente (durante el curso de aproximadamente 3 horas) en reactor de 12 L mientras se mantiene ambas soluciones a una temperatura de aproximadamente 50° C. La suspensión resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente, y luego se enfría a 5-10° C. Después de agitación a 5-10° C durante 2 horas, la suspensión se filtra y el producto se lava con acetona 3x600 ml. El producto se seca con flujo de aire a temperatura ambiente durante 3 horas.

El peso del producto resultante es 311 g, o aproximadamente 91.6% de rendimiento. El análisis NMR indica que el compuesto es la forma de sal disuccinato de 5-fluoro-4-metoxi-8-(4-(4-(6-metoxi-quinolin-8-il)-piperazin-1-il) piperidin-1-il)-2-trifluorometil-quinolina. Adicionalmente, los disolventes residuales se encuentran en concentraciones de 0.047% para acetona, 0.027% para THF, y 0.14% para agua.

PROCEDIMIENTOS Y ENSAYOS BIOLÓGICOS

Modelo de Reconocimiento de Objeto Novedoso

Ratas macho-Evans enganchadas (~200g al tiempo de la prueba) se alojan individualmente con acceso a alimento y agua ad limitum. El entrenamiento de Reconocimiento de Objetos Nuevos (NOR) se desarrolla en un campo circular (diámetro ~70cm, 30cm de alto) construido de plástico y contiene lecho de tierra (sin heces). El campo se rodea por cortinas negras para ocular señales externas al campo y se ubican en un sitio débilmente iluminado (~10 lux al nivel del área) en la presencia de ruido blanco (~65 dB). Se registra el video del

desempeño del animal y se monitorea por un experimentador ubicado al exterior de la sala de pruebas. Objetos, construidos con Duplo® (Lego), se pueden fijar al piso en una de las cuatro ubicaciones espaciadas uniformemente alrededor del campo aproximadamente 10 cm del borde del campo. Para evitar posibles señales olfatorias, se utilizan múltiples copias de los objetos a través del estudio y se limpian con una solución de 30% de etanol entre animales.

La tarea de reconocimiento visual divide en tres sesiones - habituación, un ensayo de muestra y un ensayo de elección. Durante la habituación los animales se colocan en el campo que contiene 2 cubos amarillos idénticos (~10cm x 10cm x 10cm) y se les permite explorar el campo durante diez minutos. Luego de la habituación se regresan las ratas a su jaula. Un día después de la habituación se dosifican los animales con un compuesto de ensayo y luego del intervalo de pretratamiento se inicia el ensayo de muestra. Durante el ensayo de muestra, se les permite a las ratas explorar el campo, ahora contiene dos estímulos idénticos (objetos complejos, multicoloreados, Duplo; 10cm x 10cm x 10 cm) ubicados en puntos de compás opuestos durante 5 minutos. La cantidad de tiempo para investigar los objetos se registra para el ensayo completo. La investigación se define como la orientación hacia el objeto con la nariz de la rata dentro de <2cm del objeto, luego del ensayo de la muestra se regresan las ratas a sus jaulas para el intervalo inter ensayo de 48 horas y luego se prueba en el ensayo de elección para memoria de reconocimiento. El ensayo de elección consiste de una

exploración de 5 minutos del campo que contiene ambos objetos familiares, previamente explorados, y un objeto nuevo con un tiempo de contacto registrado de nuevo por el investigador. La ubicación de los objetos, contra balanceados a través de los grupos de tratamiento, permanece constate para cada animal durante los ensayos de habituación, muestra y elección.

El efecto del tratamiento en la exploración de objetos durante un ensayo se examina utilizando un ANOVA de una viña en un tiempo de contacto total seguido por comparaciones en forma de pares medio LSD de Fisher. La cantidad de tiempo de exploración de los objetos nuevo y familiares a través de los grupos de tratamiento se analiza utilizando mediciones repetidas ANOVA seguido por comparaciones post-hoc LSD de Fisher. Se gasta significativamente más tiempo explorando el objeto novedoso que el familiar representa la memoria de reconocimiento intacta para el grupo de tratamiento. Los animales de control y los no tratados no muestran diferencias significativas entre la exploración del objeto nuevo y familiar luego de 48 horas de retraso que no indica memoria para el ensayo de muestra (las diferencias significativas son evidentes con retrasos más cortos).

Los animales se tratan con un compuesto de la invención 60 minutos antes de los ensayos de muestra. Cada compuesto candidato se disuelve en el vehiculo apropiado y se administra oralmente en 1 ml/kg.

00447

Compuestos representativos de la invención se prueban de acuerdo con el protocolo descrito. En estos ejemplos un efecto positivo de un compuesto sobre la memoria de reconocimiento se demuestra por los animales que gastan significativamente más tiempo explorando el objeto nuevo que el familiar. Se encontró que los compuestos probados tienen un efecto positivo en la memoria de reconocimiento. Las dosis de los compuestos representativos de la invención que se identifican por tener un efecto positivo en este ensayo se dosifican a 0.3 - 10 mg/kg p.o., con 10 mg/kg p.o. que es la dosis más alta probada. Éstos datos demuestran que los compuestos seleccionados de la invención son útiles para mejorar la memoria de reconocimiento, y que el protocolo es adecuado para identificar compuestos que tienen un efecto positivo en la memoria de reconocimiento.

Sinergia de los Compuestos de Prueba con Inhibidores de Acetilcolinesterasa

Los inhibidores de acetilcolinesterasa se utiliza actualmente para tratar déficit cognitivo leve que resulta de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, el uso de inhibidores acetilcolinesterasa se oculta por efectos colaterales vistos frecuentemente con ésta clase de agente terapéutico, y tiene eficacia limitada. Los compuestos representativos de la invención muestran que tiene un efecto sinergístico en las propiedades de mejoramiento cognitivo de un inhibidor de acetilcolinesterasa representativo, Aricept®, reduciendo la

dosis de los agentes requeridos para obtener eficacia en el Modelo de Reconocimiento de Objetos Novedosos.

Modelo de Reconocimiento de Objeto Novedoso: El Modelo de Reconocimiento de Objeto Novedoso se emplea como se describió anteriormente. Dosis subumbral (dosis que no proporcionan un efecto positivo en la memoria de reconocimiento) de Aricept® y compuestos representativos de ésta invención se administran animales de prueba y sus efectos en la memoria de reconocimiento se registran como se describió anteriormente.

Tratamientos: se tratan animales con un compuesto de la invención 60 minutos antes de los ensayos de muestra. Cada compuesto candidato se disuelve en un vehículo apropiado y se administra oralmente. Los animales se tratan luego con Aricept® 30 minutos antes a los ensayos de muestra. El Aricept® se disuelve en un vehículo apropiado y se administra intraperitonealmente.

Los animales se les administra separadamente en dosis subumbral de Aricept® (0.5 mg/kg i.p.) o un compuesto representativo de la invención (0.1 mg/kg p.o.). Cuando se administra separadamente, los tiempos de contacto para los animales en los ambientes familiar y novedoso no son estadísticamente diferentes ($P<0.05$). La coadministración de Aricept® y cada uno de los compuestos candidatos en estas mismas dosis utilizados en las pruebas de administración separadas para cada agente resulta en una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de contacto para

el ambiente familiar comparado con el ambiente novedoso ($P<0.05$). La reducción en el tiempo de contacto promedió más de 10 segundos. Estos datos sugieren la coadministración de un compuesto representativo de la invención y un mejorador cognitivo resulta en un efecto positivo de memoria de reconocimiento, según se demuestra por los animales que gastan significativamente más tiempo explorando el objeto novedoso que el familiar. Estos datos demuestran que esta prueba es efectiva en la identificación de un efecto sinergístico entre compuestos significativos y mejoradores cognitivos para mejorar la cognición.

Tratamiento de la Disfunción Sexual

Se utiliza un modelo animal para demostrar la utilidad del tratamiento o prevención de la disfunción sexual, por ejemplo, disfunción sexual asociada con tratamiento SSRI, con compuestos de ésta invención. El modelo animal se basa en el hallazgo de que las ratas sexualmente experimentadas que se les suministra un SSRI, una droga utilizada para tratar ciertas afecciones tal como depresión, exhiben una reducción en el número de erecciones peniles diferentes a contacto. El tratamientos SSRI se asocia con disfunción sexual en su sujetos humanos. En general, el modelo animal expone ratas macho sexualmente experimentadas (ratas Sprague-Dawley) a ratas hembras en estos en una arena de prueba novedosa que no es el ambiente doméstico regular. El número de erecciones peniles diferentes a contacto se evalúa durante un período de tiempo específico, por ejemplo, 30 minutos (Sukoff, Rizzo, et

al., 2006, Society for NeuroscL Abstr. 559.4; United States Application Serial No. 60/682,3379, filed May 19, 2005). En estos experimentos descritos aquí, los animales se tratan generalmente con 0.9% de solución salina (vehículo) o una droga (es decir, un compuesto de la invención) en el vehículo.

La capacidad de la fluoxetina, un SSRI asociado con la disfunción sexual en humanos, origina disfunción sexual en los modelos animales que se prueban al examinar una dosis de 10 mg/kg de fluoxetina o vehículo solo (0.9% de solución salina), cada uno administrado intraperitonealmente, una vez al día durante 14 días, enh el número de erecciones peniles diferentes a contacto durante un período de tiempo de 30 minutos. La fluoxetina produce una reducción en la disfunción sexual bajo éstas condiciones experimentales comparado con tratamiento con vehículo solo. Éstos datos demuestran que la disfunción sexual se induce en el modelo animal utilizando SSRI, proporcionando por lo tanto soporte para la validez de utilizar el modelo animal.

Para examinar el curso de tiempo de loas efectos de una droga que origina disfunción sexual, las ratas se manipulan y prueban como se describió anteriormente de forma exacta: las ratas se tratan con vehículo durante 6 días, y en 1 día de prueba (día 7) en lugar de vehículo, los animales reciben una dosis única de fluoxetina en el vehículo (i.p.). Para un estudio subcrónico (día 7) la fluoxetina se administra cada día surante 7 días y los animales se evalúan en el día de

prueba 7. Para el estudio crónico del día 14 la fluoxetina se administra cada día durante 14 días y los animales se prueban en el día 14. Cada dosis de fluoxetina es de 10 mg/kg en vehículo y se administra i.p. en cada uno de los días de prueba como se describió anteriormente. Las sesiones de prueba para cada sesión del estudio se inician inmediatamente luego de la administración de compuesto y se observa el comportamiento durante 30 minutos inmediatamente luego de la administración de la droga.

Se encuentra que una administración crónica y subcrónica de la fluoxetina se asocia con un incremento significativo en la disfunción sexual, demostrado adicionalmente en la utilidad del modelo animal para pruebas de disfunción sexual.

Para probar la capacidad de los compuestos de ésta invención para mejorar la disfunción sexual, a ratas sexualmente experimentadas se administran fluoxetina utilizando un programa subcrónico (7 días) o crónico (14 días) y luego se prueban para función sexual como se describió anteriormente. Una dosis única aguda de un compuesto de ensayo dada intraperitonealmente después de 114 días de disfunción sexual mejorada por fluoxetina según se demostró por la capacidad del compuesto para reversar significativamente las erecciones peniles diferentes a contacto inducidas por fluoxetina. Las dosis de los compuestos de prueba seleccionados de la invención que son efectivos en este modelo es 0.1 y 1 mg/kg Lp, con 1 mg/kg i.p. que es la dosis más alta probada.

Para probar adicionalmente la capacidad de los compuestos descritos aquí para mejorar los efectos de la disfunción sexual, se coadministra fluoxetina a ratas sexualmente experimentadas (10 mg/kg i.p.) y los compuestos seleccionados de la invención una vez al día durante 14 días y luego se prueban para función sexual como se describió anteriormente. La dosificación crónica de los compuestos seleccionados de ésta invención mejoran la disfunción sexual inducida por dosificación crónica de fluoxetina, como se demuestra por la capacidad de compuesto para revisar significativamente las erecciones peniles diferentes a contacto inducidas por fluoxetina. Las dosis de los compuestos de prueba seleccionados que son efectivos en éste modelo son 0.3-1 mg/kg i.p., con 1 mg/kg i.p. que es la dosis porbada más alta.

Éstos datos demuestran que ésta prueba es exitosa en identificar compuestos que se pueden utilizar para tratar la disfunción sexual asociados con tratamiento con antidepresivos (por ejemplo, SSRI). Más aún, éstos datos demuestran que la prueba es útil para identificar compuestos que son eficaces para tratar la disfunción sexual, por ejemplo, que se asocia con tratamiento con antidepresivos, si el tratamiento con el compuesto de prueba se inicia al mismo tiempo como el tratamiento con antidepresivos (por ejemplo, tratamiento SSRI) o cuando el tratamiento con el compuesto de prueba se proporciona después de la iniciación de tratamiento con el antidepresivo. Adicionalmente, estos datos demuestran que los compuestos candidatos probados mejoran la disfunción

sexual asociada con el tratamiento con antidepresivos (por ejemplo, SSRI) y sugieren los compuestos candidatos que son eficaces para tratar la disfunción sexual.

Mejora de la Actividad SSRI

El SSRI se utiliza actualmente para tratar la depresión en humanos. Se considera que ellos ejercen su efecto antidepresivo al incrementar los niveles de serotonina en el cerebro. Una capacidad del SSRI es un retraso entre la iniciación de tratamiento de droga y el inicio de la acción antidepresiva que puede ser 2-4 semanas. Éste retraso en el inicio de la acción se considera que se asocia con una estimulación aguda de dos autoreceptores 5-HT_{1A} presinápticos inducidos por niveles elevados en serotonina (que resulta de la inhibición de la retoma de serotonina). Éstos autoreceptores son responsables por controlar la liberación de serotonina, que responde a niveles de serotonina elevados al inhibir la liberación de neurotransmisores. El retraso de 2-4 semanas se considera que es el tiempo requerido para que estos receptores sean desensibilizados. Un antagonista 5-HT_{1A} que actúa para bloquear el autoreceptor pre-sináptico se espera que inhiba la contribución de éstos autorecpetores a niveles de serotonina agudos. El resultado podría ser un incremento sostenido, agudo, en los niveles de serotonina y una reducción en el inicio de acción de la droga SSRI.

La capacidad de los compuestos de ésta invención para reducir el tiempo del inicio de la acción de la fluoxetina SSRI

representativa se evalúa usando microdiálisis in vivo. utilizando 2-3% de anestesia halotano (Fluotane; Zeneca, Cheshire, UK), se aseguran ratas Sprague- Dawley rats (280-350 g; Charles River, Wilmington, MA) en una estructura estereotáxica con barras de incisión y orejas (David Kopf, Tujunga, CA) mientras se dirige cánula guía para microdiálisis (CMA/12, CMA Microdialysis, Sweden) sobre la corteza frontal lateral dorsal (A/P +3.2 mm, M/L -3.5 mm, D/L -1.3 mm). Las coordenadas se colocan con un cráneo plano utilizando el atlas del cerebro de rata Paxinos y Watson (1986). La cánula guía se asegura al cráneo con dos tornillos de acero inoxidable (Small Parts, Roanoke, VA) y acrílico dental (Plastics One, Roanoke, VA). Luego de una recuperación post operatoria de 24 h, se alojan los animales individualmente en jaulas Plexiglas (45 cm^2) en donde ellas tiene acceso libre a concentrado para rata estándar y agua.

Para experimentos neuroquímicos in vivo, una sonda para microdiálisis (CMA/12; longitud de membrana activa 2mm; OD 0.5 mm; 20 kD de corte) se pelaban con CSF artificial (aCSF; 125mM NaCl, 3mM KCl, 0.75mM $MgSO_4$ y 1.2mM $CaCl_2$, f 7.4) de acuerdo con las especificaciones de los fabricantes. En la mañana del estudio se inserta sonda por vía de cánula guía, en la corteza frontal y se prefusiona con aCSF en 1 µl/min. Luego de un período de estabilización de 3 horas, las tres muestras de control (20 µl) se recolectan para establecer una línea base constante. Inmediatamente luego la última muestra de línea base, se tratan los animales con el compuesto de la invención (10 mg/kg p.o. en 2% Tween™, 0.5% de metil

celulosa, utilizando un dosis de volumen de 1 ml/kg). Treinta minutos después se dosifican las ratas con vehículo o fluoxetina (30 mg/kg s.c). Posteriormente se recogen muestras para microdiálisis durante 3 h post inyección y se analizan para contenido de 5-HT mediante cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC). Las condiciones de HPLC se han descrito previamente (Beyer et al, J Psychofarmacol. 16(4): 297-304 (2002)). Todos los datos neuroquímicos se adquieren utilizando el paquete de software Atlas (Thermo Labsystems, Beverly, MA) y se comparan con una curva estándar externa. Las concentraciones fmol de todos los neurotransmisores durante las muestras de línea base se promedian y éste valor se denota como el 100%. Los valores de muestra posteriores se expresan como un cambio de porcentaje de éste valor de línea base para inyección (o porcentaje de cambio de línea base). Los datos neuroquímicos excluyendo valores para inyección se analizan mediante un análisis de varianza de dos vías (ANOVA) con mediciones repetidas (tiempo). Se hacen análisis Post-hoc utilizando ajuste Bonferroni/Dunns para múltiples comparaciones.

El tratamiento agudo con fluoxetina no incrementa los niveles de serotonina en la corteza frontal de los animales. Sin embargo, la coadministración de compuestos representativos de la invención origina un incremento significativo en los niveles de serotonina de la corteza frontal. Los compuestos representativos de ésta invención no tienen efecto en los niveles de serotonina de corteza cerebral cuando suministran. Las dosis de los compuestos representativos de ésta invención

que son efectivo en mejorar el efecto del tratamiento agudo de fluoxetina es 3-10 mg/kg p.o., con 10 mg/kg p.o. que es la dosis más alta probada. Éstos datos demuestran que ésta prueba es efectiva en identificar compuestos de la invención que son capaces de acortar el tiempo del inicio de la acción para el SSRI.

Línea Celular

La clonación del PCR del receptor 5-HT_{1A} humano subtipo de una librería genómica humana se ha descrito previamente (Chanda et al., MoI. Farmacol., 43:516 (1993)). Una línea celular de ovario de hamster chino estable que expresa el subtipo del receptor 5- HT_{1A} humano (células h5-HT_{1A}-CHO) se emplea a lo largo de este estudio. Las células se mantienen en DMEM complementada con 10% de suero de becerro fetal, aminoácidos no esenciales y penicilina/estreptomicina.

Unión de Radioligando

Se desarrollan ensayos de Unión de Radioligando como se describe en Dunlop, J. et al., J. Farmacol, and Toxicol. Methods 40: 47-55 (1998), que se incorpora como referencia. Se hace crecer las células a 95-100% confluencia como una monocapa antes que las membranas se cosechen para estudios de unión. Las células se raspan gentilmente de las placas de cultivo, se trasfiere a tubo y se lavan dos veces por centrifugación (2000 rpm durante 10 min., 4^{0}C) en amortiguador (50 mM Tris; f 7.5). Los gránulos resultantes se

dividen en alícuotas y se colocan a -80°C. En el día del ensayo, las células se congelan en hielo y se resuspenden en amortiguador. Los estudios se conducen utilizando [^{3}H]8-OH-DPAT como el radioligando. El escenario de unión se desarrolla en placas de microtítulo de 96 posos en un volumen total final del 250 µL de amortiguador. La terminación de los experimentos se desarrolla al utilizar 7 concentraciones diferentes de droga no etiquetada y una concentración de ligando final de 1.5 nM. La unión no específica se determina en la presencia de 10 µM de 5-HT. El análisis de saturación se conduce al utilizar [^{3}H]8-OH-DPAT en concentraciones que varían desde 0.3-30 nM. Luego de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se termina por la adición de amortiguador en hielo frío y filtración rápida utilizando un M-96 Brandel Cell Harvester (Gaithersburg, MD) a través de un filtro GF/B de enjuadado durante 30 minutos en 0.5% de polietileneimina. La Tabla 1 proporciona valores Ki para los compuestos probados.

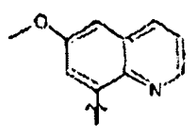
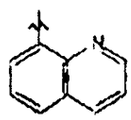
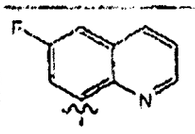
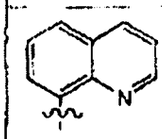
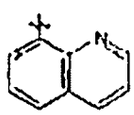
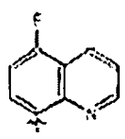
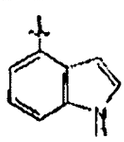
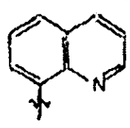
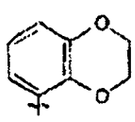
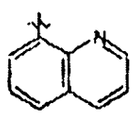
Mediciones cAMP

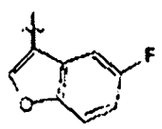
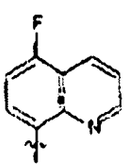
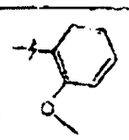
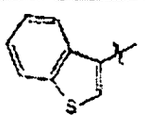
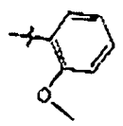
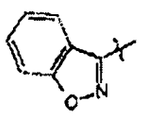
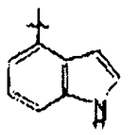
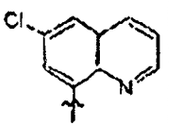
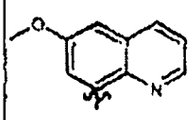
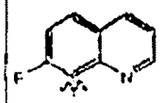
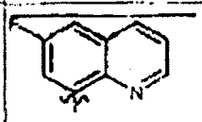
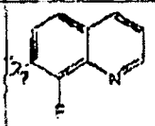
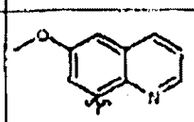
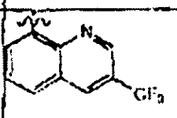
De desarrollan mediciones como se describe en Dunlop, J. et al, supra. Se desarrollan ensayos al licuar las células con DMEM que cotiene 25 mM HEPES, 5 mM de teofilina y 10 µM de pargilina durante un período de 20 minutos a 37°C. La actividad funcional se evalúa al tratar las células con forskolin (concentración final 1 uM) seguido inmediatamente por compuesto de prueba (6 concentraciones diferentes) para un adicional de 10 minutes a 37°C. En experimentos separados,

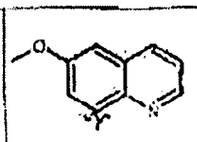
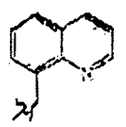
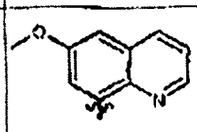
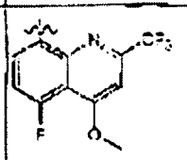
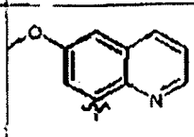
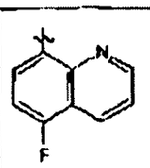
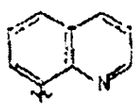
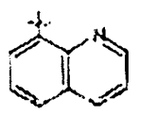
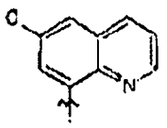
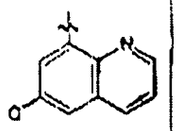
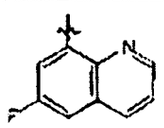
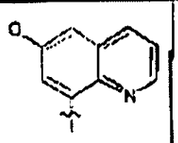
6 concentraciones de antagonistas se incuban durante 20 min antes de la adición y de 10 nM 8-OH-DPAT y forskolin. La reacción se termina con la remoción del medio y la adición de 0.5 ml de amortiguador de ensayo enfriado en hielo (las placas se almacenan a -20°C antes de evaluación de la formación de cAMP mediante un ensayo cAMP SPA (Amersham).

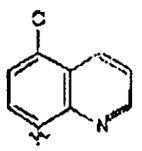
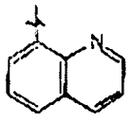
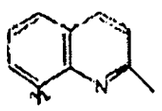
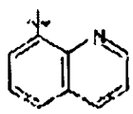
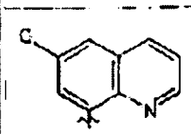
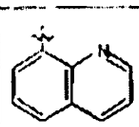
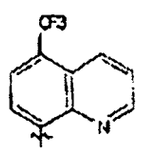
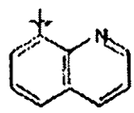
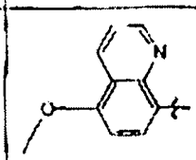
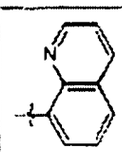
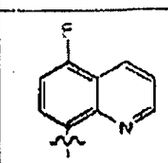
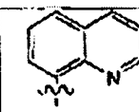
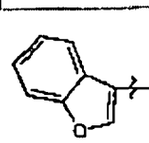
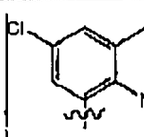
Los compuestos de la invención se prueban de acuerdo con el protocolo descrito. Los datos demuestran que el protocolo es efectivo para identificar compuestos que tienen actividad agonista 5-HT_{1A} y actividad antagonista 5-HT_{1A}. La actividad agonista 5-HT_1A se demuestra al inhibir el incremento inducido de forskolin en niveles cAMP y los resultados reportados como valores EC_{50} (La Tabla 1, "Actividad Agonista EC50"). Los compuestos que tienen actividad antagonista 5-HT_{1A} no muestran efecto en los incrementos inducidos por forskolin en niveles cAMP o en los propios, pero bloquean la inhibición inducida por 8-OH-DPAT-de forskolin-estimulado se incrementa en niveles cAMP. Los resultados se requieren como valores IC_{50} (Tabla 1, "Actividad Antagonista IC50")

Tabla 1

	Afinidad $5HT_{1A}$ 				
	G_1	G_2	Afinidad Ki 5HT	Actividad Antagonista IC50	Actividad Agonista EC50
A			0.40 nM	3.86 nM	
B			0.46 nM	25.0 nM	
C			0.24 nM		6.85 nM
D			0.59 nM	24.0 nM	
E			0.38 nM		2.40 nM

F			1.69 nM	10.8 nM	
G			26.67 nM		22.03 nM
H			1.45 nM		2.53 nM
I			40.81 nM	NA	NA
J			0.61 nM	9.95 nM	
K			0.27 nM		0.83 nM
L			1.2 nM		29.5 nM

M			75.7 nM	176 nM	
N			2.02 nM	9.2 nM	
P			0.40 nM	3.7 nM	
3			0.40 nM		10.0 nM
4			500 nM		NA
5			106 nM		NA

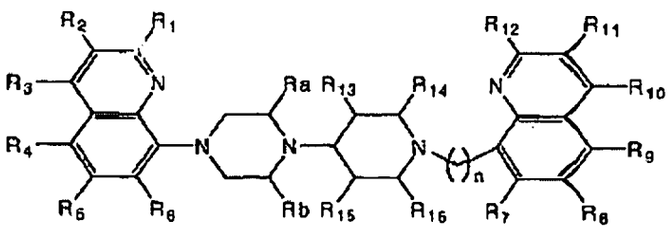
8			0.31 nM		20.0 nM
10			0.83 nM		3.28 nM
11			0.48 nM		3.84 nM
12			3.04 nM	35.5 nM	
14			1.45 nM	54.5 nM	
15			0.15 nM	23.5 nM	
16			147.55 nM	1076 nM	

00463

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de Fórmula (I'):



I'

y sales farmacéuticamente aceptables y hidratos de este, en donde

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y

n es 0, 1 o 2.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_{10} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, en donde R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; R_a y R_b son cada uno independientemente

-H o $-CH_3$; y los sustituyentes restantes son cada uno hidrógeno.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN.

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es -H, $-CF_3$ o alquilo-(C_1-C_6); R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, halógeno, $-OR_{25}$, o $-CF_3$; y R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, halógeno, -alquilo, $-OR_{25}$, $-CF_3$, o $-NO_2$; R_{16} es -H o $-CH_3$.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, en donde uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

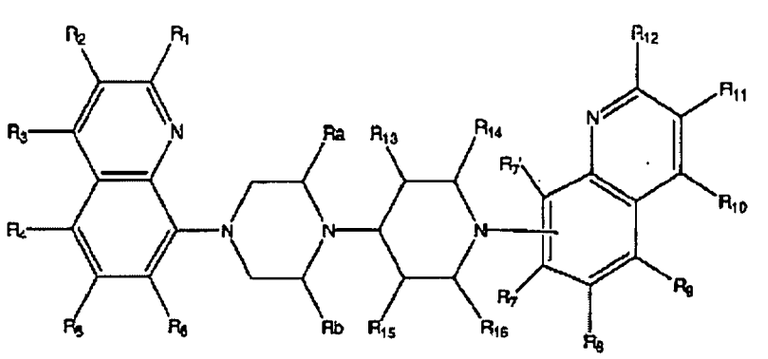
11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, en donde uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y cualquiera de dos R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, en donde uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y cualquiera de tres R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} cada uno independientemente es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R_{25} es alquilo-(C_1-C_6).

14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde n es 1.

15. Un compuesto de Fórmula (I"):



I"

y sales farmacéuticamente aceptables de este,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9 R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-

C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$;

R_{25} es -H; alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y

en donde el grupo piperidina se puede adherir al anillo que no contiene heteroátomo de la quinolina a través de las posiciones R_7, $R_{7'}$, R_8, o R_9.

16. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 15, en donde uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

17. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 15, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

18. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 15, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno o -CF_3; y cualquiera de dos R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

19. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 15, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y cualquiera de tres R_7, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3, -NO_2, o -CN, excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

20. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 15, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y $R_{7'}$ es -H, alquilo (C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, -CF_3, -NO_2 o -CN, y los sustituyentes restantes son cada uno hidrógeno excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina.

21. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en donde R_{25} es alquilo-(C_1-C_6).

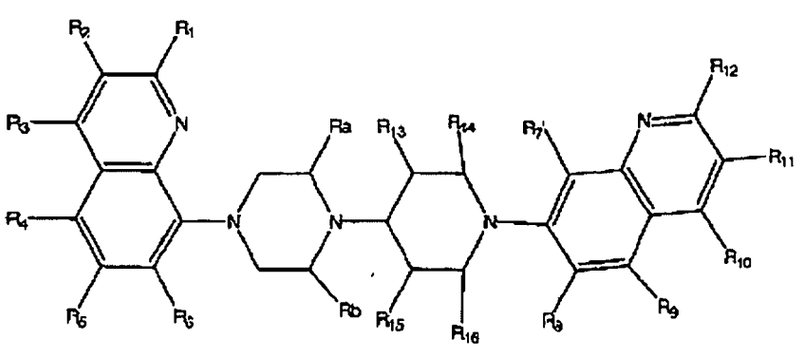
22. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en donde la piperidina está conectada a través de R_7.

23. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en donde la piperidina está conectada a través de $R_{7'}$.

24. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en donde la piperidina está conectada a través de R_8.

25. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en donde la piperidina está conectada a través de R_9.

26. Un compuesto de Fórmula (I"a):



(I"a)

y sales farmacéuticamente aceptables de este,

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16}, son cada uno independientemente -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, haloalquilo-$(C_1$-$C_6)$, alquenilo-$(C_2$-$C_6)$, o alquinilo-$(C_2$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-$(C_1$-$C_6)$ lineal o ramificado, haloalquilo-$(C_1$-$C_6)$, alquenilo-$(C_2$-$C_6)$, o alquinilo-$(C_2$-$C_6)$.

27. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 26, en donde R_5, es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$.

28. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 26, en donde uno cualquiera de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$; y uno cualquiera de $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

29. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 26, en donde R_4 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, halógeno o $-CF_3$ y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo $(C_1$-$C_6)$, $-OR_{25}$, o

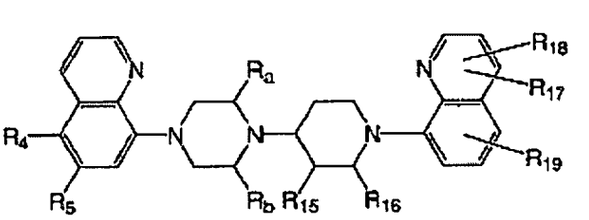
halógeno; y cualquiera de dos $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

30. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 26, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno cualquiera de R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, o halógeno; y cualquiera de dos $R_{7'}$, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$, $-NO_2$, o -CN.

31. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 26, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y $R_{7'}$ es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$ o -CN; y los sustituyentes restantes son cada uno hidrógeno.

32. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 31, en donde R_{25} es alquilo-(C_1-C_6).

33. Un compuesto de Fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde

R_4, R_5, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -OSO_2R_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, o -$CON(R_{25})_2$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; R_{25} es -H; alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6); y

R_4 y R_5 no pueden ser ambos hidrógeno.

34. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 33, en donde R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, -OR_{25}, halógeno, o alquilo (C_1-C_6); R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente -H o -CH_3; y R_{17}, R_{18}, y R_{19} son cada uno independientemente -H, -OR_{25}, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), -CF_3, -NO_2, -CN.

35. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 33, en donde R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, -OCH_3, F, o -CH_3; R_{15}, y R_{16} son cada uno independientemente -H o -CH_3; y R_{17}, R_{18}, y R_{19} son cada uno independientemente -H, F, -CH_3, -CF_3, -NO_2, -CN o Br.

36. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 33, en donde R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, o $-OR_{25}$; y R_{17}, R_{18}, y R_{19} son cada uno independientemente -H, $-OR_{25}$, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), o $-CF_3$.

37. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 33, en donde R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, o $-OR_{25}$; R_{17}, R_{18}, y R_{19} son cada uno independientemente -H, $-OR_{25}$, halógeno, alquilo-(C_1-C_6), $-CF_3$; y los grupos R restantes son hidrógeno.

38. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 33, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y uno de R_{17}, R_{18}, y R_{19} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$.

39. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 33, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y dos de R_{17}, R_{18}, y R_{19} son cada uno independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$.

40. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 33, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$ y R_{17}, R_{18}, y R_{19}

son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3.

41. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 33, en donde R_5 es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3 y uno de R_{17}, R_{18}, y R_{19} es -H, alquilo-(C_1-C_6), -OR_{25}, halógeno, o -CF_3; y los sustituyentes restantes son cada uno hidrógeno.

42. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 41, en donde R_{19} está en la posición para con relación al nitrógeno de la piperidina.

43. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 42, en donde R_{17} y R_{18} se localizan en las posiciones 2 y 4 del anillo de quinolina.

44. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es uno de los siguientes o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:

6-metoxi-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

6-fluoro-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

5-fluoro-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

7-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

6-fluoro-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina;

3-trifluorometil-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

5-fluoro-4-metoxi-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-(trifluorometil)quinolina;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

6-cloro-8-[4-(4-(6-cloro)-quinolin-8-il-piperidin-1-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

6-fluoro-8-[4-(4-(6-cloro)-quinolin-8-il-piperidin-1-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

5-cloro-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

2-metil-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

6-cloro-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-quinolina;

5-metoxi-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

5-fluoro-8-[4-(4-quinolin-8-il-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-quinolina;

6-metoxi-8-[4-(2-metilquinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;

6-fluoro-8-(4-(1-(2-metilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-[4-(3-metilquinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]- quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(4-metilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(2,4-dimetilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(2,4-dimetil-5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(2-(trifluorometil)quinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-fluoro-8-(4-(1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(6-bromoquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(6-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-fluoro-8-(4-(1-(7-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

6-metoxi-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7~il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina;

6-metoxi-8-{4-[1-(2-trifluorometil-4-metoxiquinolin-7-il)piperidin-4-il]piperazin-1-ilo}quinolina;

6-metoxi-8-(4-(1-(2-trifluorometil-4-metoxiquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-trifluorometilquinolina;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-3-trifluorometilquinolina;

5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-4-trifluorometilquinolina;

2,5-difluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

3,5-difluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;

o

4,5-difluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina.

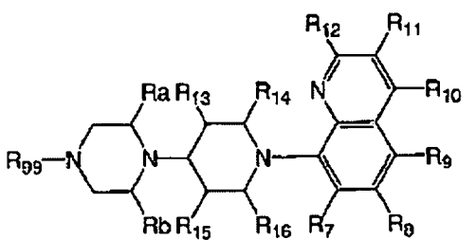
45. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

46. La formulación farmacéutica de la reivindicación 45, adicionalmente comprende un segundo agente terapéutico.

47. La formulación farmacéutica de la reivindicación 46, en donde el segundo agente terapéutico es un inhibidor de retoma de serotonina selectivo o un inhibidor de colinesterasa.

48. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47 en donde el portador farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración oral y la composición comprende una forma de dosificación oral.

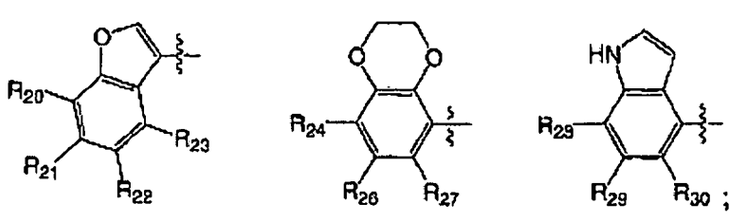
49. Un compuesto de Fórmula (III):



(III)

y sales farmacéuticamente aceptables de este, en donde

R_{99} se selecciona de:



R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29} y R_{30} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, -CF_3, -NO_2, -CN, -C(O), -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, o -$CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6).

50. El compuesto de la reivindicación 49, en donde uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN y el resto de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

51. El compuesto de la reivindicación 49 o reivindicación 50, en donde R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

52. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 51, en donde R_8 es -H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

53. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 52, en donde R_9 es -H, alquilo (C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

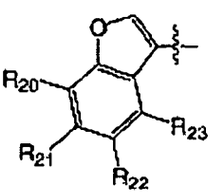
54. El compuesto de la reivindicación 49, en donde R_7 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN y R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

55. El compuesto de la reivindicación 49, en donde R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

56. El compuesto de la reivindicación 49, en donde R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN y R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno hidrógeno.

57. El compuesto y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la reivindicación 53,

en donde R_{99} es



y R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, $-CF_3$, NO_2 o CN.

58. El compuesto de la reivindicación 57, en donde R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

59. El compuesto de la reivindicación 57, en donde uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y los grupos R restantes son cada uno hidrógeno.

60. El compuesto de la reivindicación 57, en donde uno de R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y los grupos R restantes son cada uno hidrógeno.

61. El compuesto de la reivindicación 57, en donde uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y uno de R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

62. El compuesto de la reivindicación 57, en donde uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; uno de R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y los grupos R restantes son hidrógeno.

63. El compuesto de la reivindicación 57, en donde R_8 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, o $-OCH_3$; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

64. El compuesto de la reivindicación 57, en donde R_8 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{21}, R_{22} y R_{23} son cada uno hidrógeno.

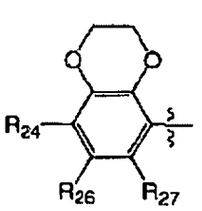
65. El compuesto de la reivindicación 57, en donde R_9 es -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-$(C_1$-$C_6)$, halógeno, $-CF_3$, o $-OCH_3$; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

66. El compuesto de la reivindicación 57, en donde R_9 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; y R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

67. El compuesto de la reivindicación 57, en donde R_9 y R_{22} son cada uno independientemente -H o alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, -NO_2 o -CN; y los grupos R restantes son cada uno hidrógeno.

68. El compuesto de la reivindicación 57, en donde R_9 y R_{22} son cada uno independientemente -H o halógeno y los grupos R restantes son cada uno hidrógeno.

69. El compuesto y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la reivindicación 49, en donde R_{99} es

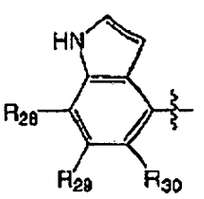


y R_{24}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, NO_2 o CN.

70. El compuesto de la reivindicación 69, en donde R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, -CF_3, -OR_{25}, NO_2 o -CN.

71. El compuesto de la reivindicación 69, en donde R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{24}, R_{26}, y R_{27} son hidrógeno.

72. El compuesto y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la reivindicación 49, en donde R_{99} es



y R_{28}, R_{29} y R_{30} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN.

73. El compuesto de la reivindicación 72, en donde R_{28}, R_{29}, y R_{30} son cada uno -H.

74. El compuesto de la reivindicación 72 o 73, en donde R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

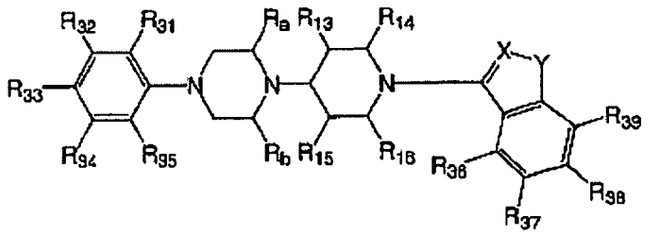
75. El compuesto de la reivindicación 72 o 73, en donde uno de R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, y R_{12} es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; y los sustituyentes restantes son cada uno hidrógeno.

76. El compuesto de la reivindicación 72, en donde R_8 es -H, alquilo-(C_1-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ o -CN; R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} y R_{16} son cada uno hidrógeno.

77. El compuesto de la reivindicación 72, en donde R_8 es halógeno; R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno hidrógeno.

78. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 77 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

79. Un compuesto de Fórmula (IV):



(IV)

y sales farmacéuticamente aceptables de este,

en donde

X es CR_{25}, N, O o S;

Y es CR_{25}, NR_{25}, O o S; con la condición que cuando X es CR_{25}, Y no es NR_{25};

R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$; R_a y R_b son cada uno

independientemente -H o $-CH_3$; R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6).

80. El compuesto y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la reivindicación 79, en donde

X es CR_{25} o N;

Y es O o S;

R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno independientemente -H, F, CH_3, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN o Br; y

R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} son cada uno independientemente -H, $-CR_{25}$, $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$.

81. El compuesto de la reivindicación 79, en donde X es CR_{25} o N; Y es O o S; uno de R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} y R_{35} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y los sustituyentes restantes son cada uno hidrógeno.

82. El compuesto de la reivindicación 79, en donde X es CR_{25} o N; Y es O o S; uno de R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34} y R_{35} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; uno de R_{36}, R_{37}, R_{38} y R_{39} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, $-CH_3$, halógeno, o $-CF_3$; y los sustituyentes restantes son cada uno hidrógeno.

83. El compuesto de la reivindicación 79, en donde X es CR_{25} o N; Y es O o S; R_{31} es -H, alquilo-(C_1-C_6), $-OR_{25}$, halógeno, o $-CF_3$; y R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, y R_{39} son cada uno hidrógeno.

84. El compuesto y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la reivindicación 49 o 79, en donde el compuesto es

6-cloro-8-{4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quinolina;

8-{4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quinolina;

8-{4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quinolina;

8-[4-(4-benzofurano-3il-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6-cloro-quinolina;

5-fluoro-8-{4-[4-(5-fluoro-benzofurano-3-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quinolina;

1-(1-benzo[b]tiofen-3-il-piperidin-4-il)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina; o

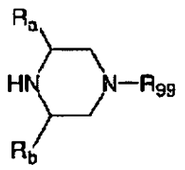
3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-1-piperidinil}-1,2-bencisoxazol.

85. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 79 a 84 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

00487

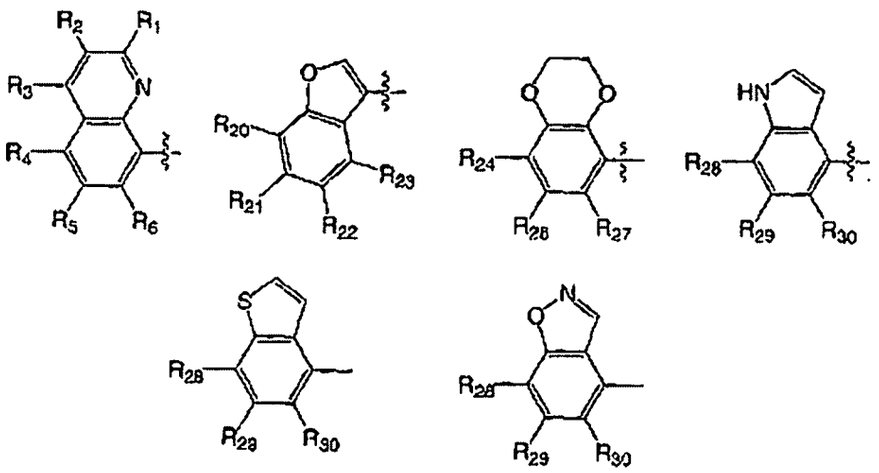
86. Un método para sintetizar un compuesto que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de piperazina sustituida de Fórmula (**X**):



(X)

en donde R_{99} es

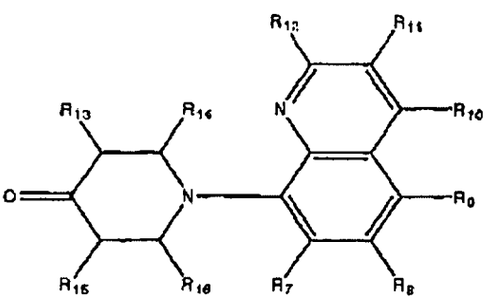


R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, y R_{30}, son cada uno independientemente -H, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6);

con un compuesto de piperidin-4-ona sustituido de Fórmula (**XIV**):



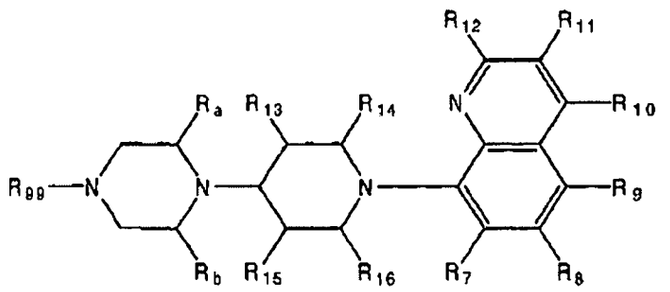
XIV

en donde

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, o -$CON(R_{25})_2$; y

R_{25} es como el anterior;

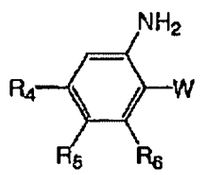
bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora a la piperidina carbonilo, suministrando por lo tanto un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (VI):



(VI)

87. Un método para sintetizar un compuesto que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de anilina sustituido opcionalmente de Fórmula



(VII)

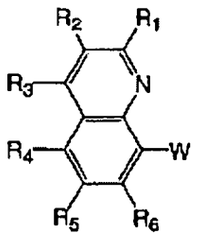
en donde:

W es un grupo saliente;

R_4, R_5, y R_6 son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6);

bajo condiciones eficaces para producir una quinolina opcionalmente sustituida de Fórmula (**VIII**):

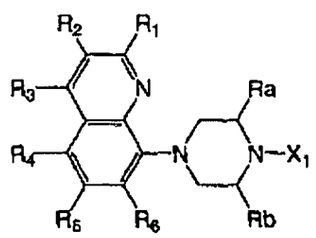


(VIII)

en donde:

R_1, R_2, y R_3 son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

b) hacer reaccionar el grupo saliente de la quinolina de Fórmula (**VIII**) con un derivado de piperazina protegida bajo condiciones eficaces para suministrar una quinolina-piperazino protegida de Fórmula (**IX**):



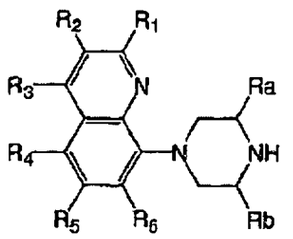
(IX)

en donde:

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$ y

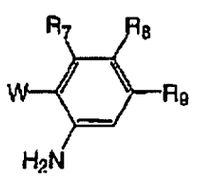
X_1 es un grupo protector

c) hacer reaccionar la quinolina-piperazino protegida de Fórmula (**IX**) bajo condiciones eficaces para suministrar un compuesto de piperazino-quinolina sustituida de Fórmula (**Xb**):



(Xb)

d) hacer reaccionar un segundo compuesto de anilina opcionalmente sustituida de Fórmula (**XI**):



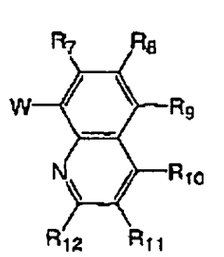
(XI)

en donde

R_7, R_8, y R_9, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6); y

W es un grupo saliente bajo condiciones eficaces para producir una segunda quinolina opcionalmente sustituida de Fórmula (**XII**):



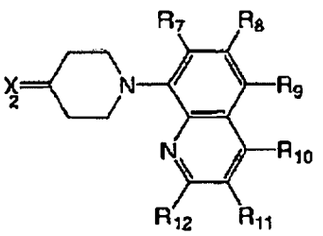
(XII)

en donde R_{10}, R_{11}, y R_{12}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo (C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} es como el anterior; y

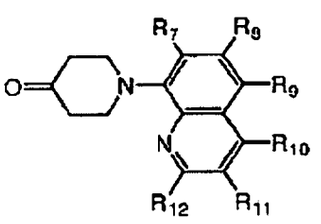
W es un grupo saliente

e) hacer reaccionar el grupo saliente de la quinolina de Fórmula (**XII**) con un derivado de piperidin-4-ona protegido, bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de Fórmula (**XIII**):


(XIII)

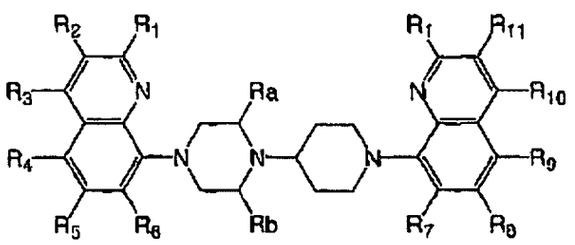
en donde X_2 es un grupo protector;

f) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XIII**) bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de piperidin-4-ona de (**XIVa**):


(XIa)

g) hacer reaccionar el compuesto de piperazina sustituido de Fórmula (**Xb**) con el compuesto de piperidin-4-ona

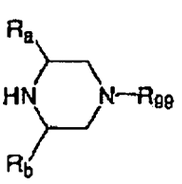
sustituido de Fórmula (**XIVa**) bajo condiciones eficaces para suministrar un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (**XV**):



(XV)

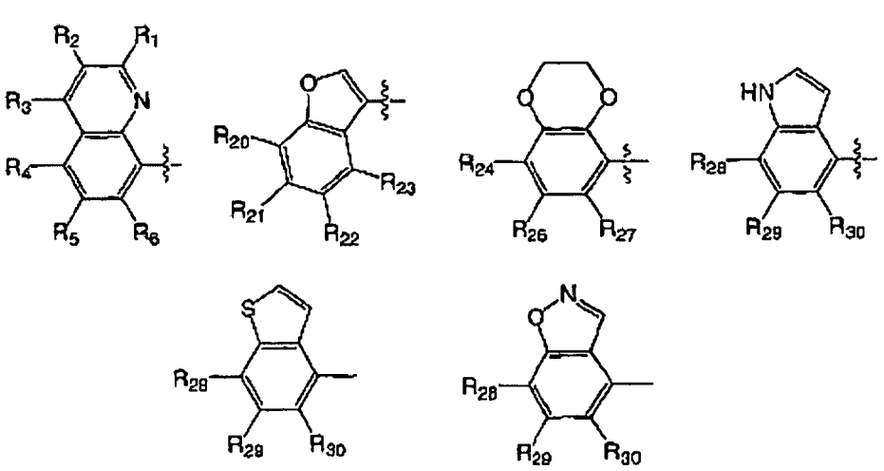
88. Un método para sintetizar un compuesto que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de piperazina sustituida de Fórmula (X):



(X)

en donde R_{99} es



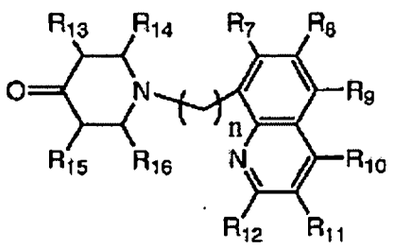
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, y R_{30}, son cada uno independientemente -H, alquilo-

(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente $-H$ o $-CH_3$; y

R_{25} es $-H$; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6);

con un compuesto de piperidin-4-ona sustituido de Fórmula (**XIVb**):



(XIVb)

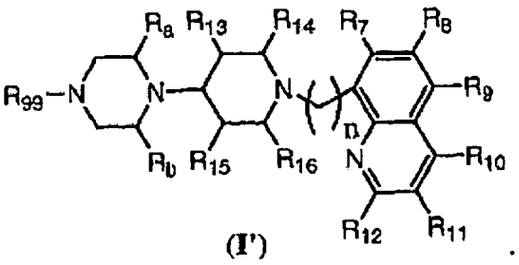
en donde

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno independientemente $-H$, alquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

n es 1 o 2; y

R_{25} es como el anterior;

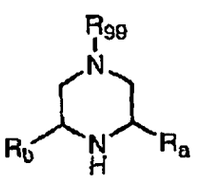
bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora a la piperidina carbonilo, suministrando por lo tanto un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (**I'**):



(I')

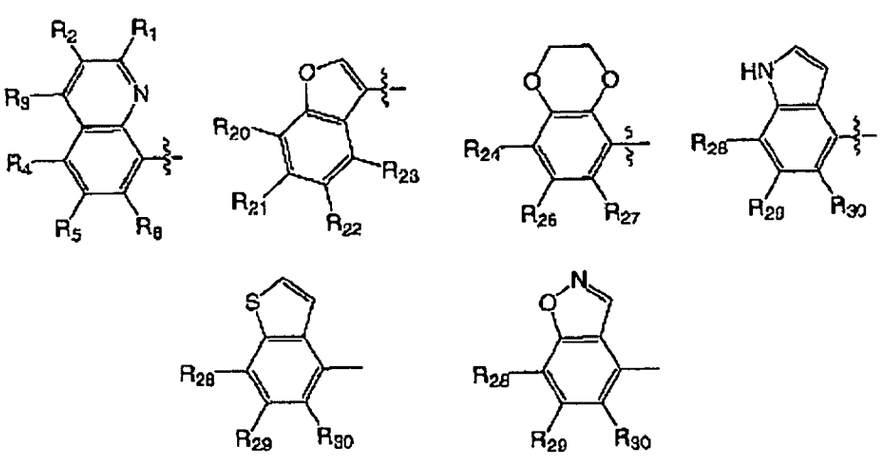
89. Un método para sintetizar un compuesto que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de piperazina sustituida de Fórmula (**X**):



(X)

en donde R_{99} es



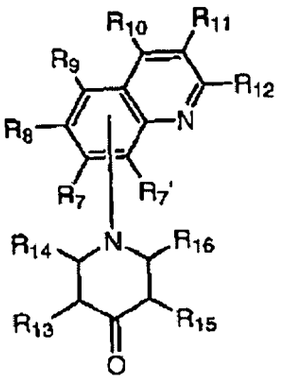
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, y R_{30}, son cada uno independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$,

$-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6);

con un compuesto de fórmula (XIVc):

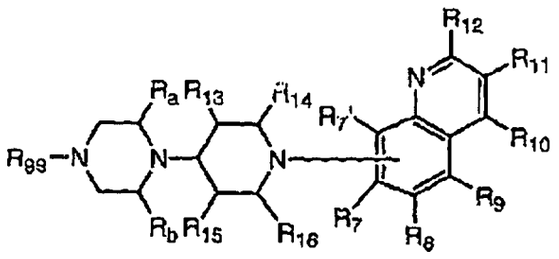


(XIVc)

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$ excepto para el grupo R a través del cual está conectada la piperidina; y

R_{25} es como el anterior;

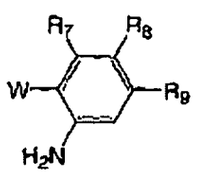
bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora en la piperidina carbonilo, suministrando por lo tanto un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (I"):



(I")

90. Un método para sintetizar un compuesto que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de anilina sustituido opcionalmente de Fórmula (**XI**):



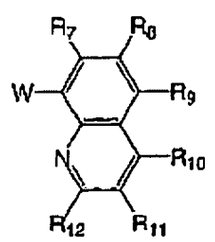
(XI)

en donde:

W es un grupo saliente;

R_7, R_8, y R_9 son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})2$, o $-CON(R_{25})_2$; R_{25} es -H; alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

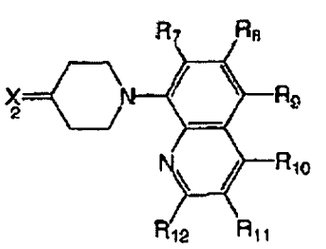
bajo condiciones eficaces para producir quinolina opcionalmente sustituida de Fórmula (**XII**):



(XII)

en donde R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$; R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

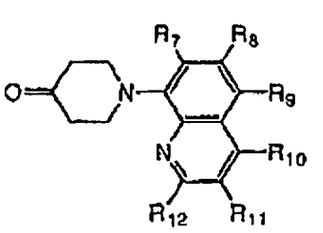
b) hacer reaccionar el grupo saliente de la quinolina opcionalmente sustituida de Fórmula (**XII**) con un derivado de piperidin-4-ona protegido bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto (**XIII**):



(XIII)

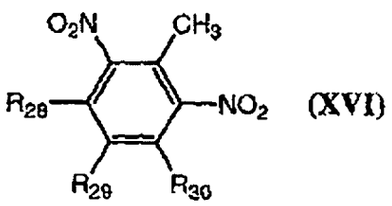
en donde X_2 es un grupo protector;

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XIII**) bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de (**XIVa**):



(XIa)

d) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XVI**):



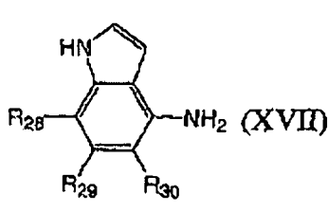
(XVI)

en donde

R_{28}, R_{29}, y R_{30} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

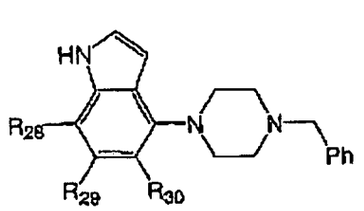
R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

con N,N-dimetilformamida dimetil acetal y pirrolidina bajo condiciones eficaces para causar ciclización, suministrando por lo tanto una indol-4-ilamina que tiene la Fórmula (**XVII**):



(XVII)

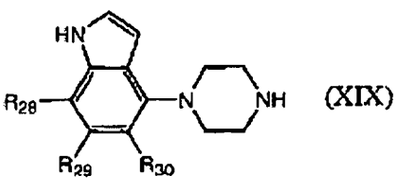
e) hacer reaccionar la indol-4-ilamina de Fórmula (**XVII**) con bis(2-Cloroetil)-bencilamina bajo condiciones eficaces para producir el compuesto de Fórmula (**XVIII**):



(XVIII)

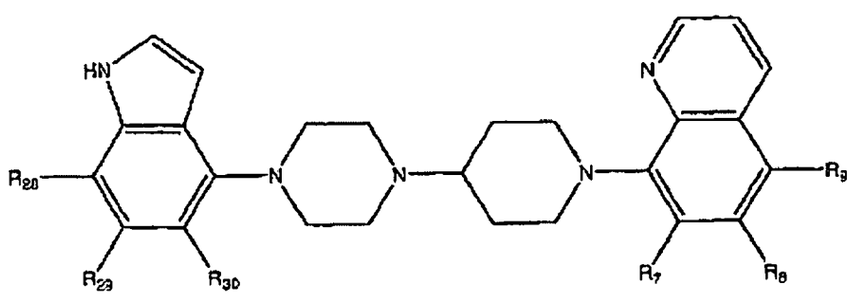
00500

f) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XVIII**) bajo condiciones eficaces para producir un 4-piperazin-1-il-indol que tiene la Fórmula (**XIX**):



(XIX)

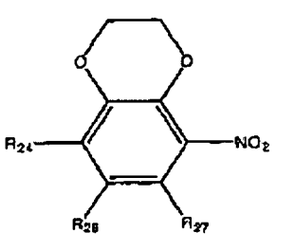
g) hacer reaccionar el 4-piperazin-1-il-indol sustituido de Fórmula (**XIX**) con el compuesto de piperidin-4-ona sustituido de Fórmula (**XIV**) bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora a la piperidina carbonilo, suministrando por lo tanto un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (**XX**):



(XX)

91. Un método para sintetizar un compuesto que comprende:

a) hacer reaccionar el nitro-benzodioxano de Fórmula (**XXI**):



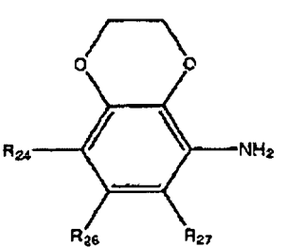
(XXI)

en donde

R_{24}, R_{26}, y R_{27} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$; y

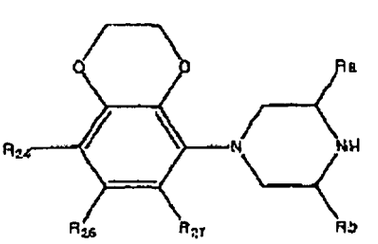
R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, (Q-C_6)-haloalquilo -(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

bajo condiciones eficaces para producir el compuesto de Fórmula (**XXII**):



(XXII)

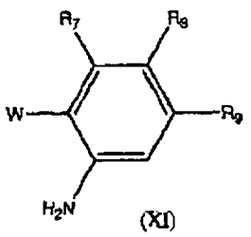
b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XXII**) con clorhidrato de bis(2-Cloroetil)amina clorhidrato bajo condiciones eficaces para producir una benzodioxano-piperazina que tiene la Fórmula (**XXIII**):



(XXIII)

en donde R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3;

c) hacer reaccionar un compuesto de anilina sustituido opcionalmente de Fórmula (**XI**):



(XI)

en donde:

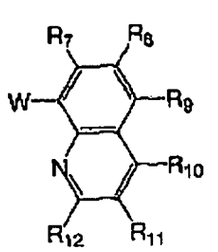
W es un grupo saliente;

R_7, R_8, y R_9 son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y

W es un grupo saliente

bajo condiciones eficaces para producir una quinolina opcionalmente sustituida de Fórmula (**XII**):



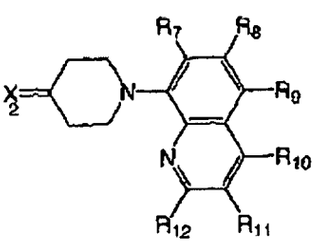
(XII)

en donde R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, -

OR_{25}, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

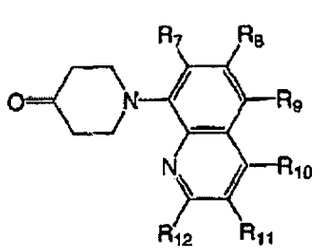
d) hacer reaccionar el grupo saliente de la quinolina opcionalmente sustituida de Fórmula (**XII**) con un derivado de piperidin-4-ona protegido bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto (**XIII**):



(XIII)

en donde X_2 es un grupo protector.

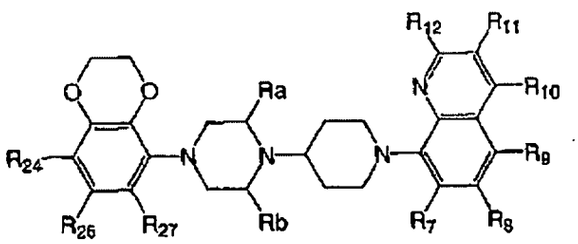
e) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XIII**) bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de (**XIVa**):



(XIVa)

f) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XXIII**) con el compuesto de piperidin-4-ona sustituido de Fórmula (XIV) bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora a la piperidina carbonilo, suministrando por

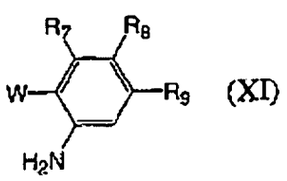
lo tanto un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (**XXIV**):



(XXIV)

92. Un método para sintetizar un compuesto que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de anilina sustituido opcionalmente de Fórmula (**XI**):



(XI)

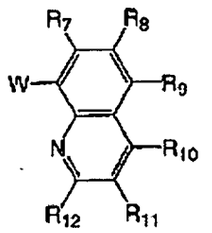
en donde:

W es halógeno;

R_7, R_8, y R_9 son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6);

bajo condición eficaz para producir una quinolina opcionalmente sustituida de Fórmula (**XII**):

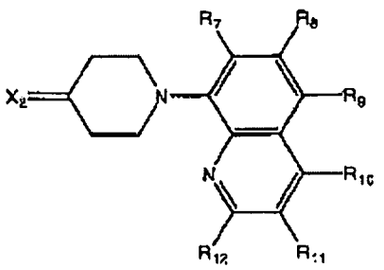


(XII)

en donde R_{10}, R_{11}, y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

y R_{25} es como el anterior;

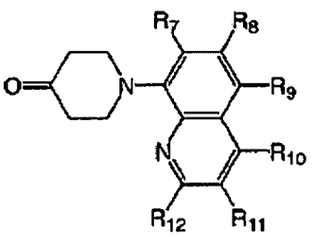
b) hacer reaccionar el grupo saliente de la quinolina opcionalmente sustituida de Fórmula (**XII**) con un derivado de piperidin-4-ona protegido bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto (**XIII**):



(XIII)

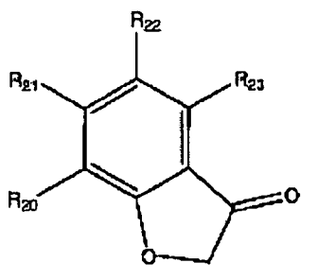
en donde X_2 es un grupo protector;

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XIII**) bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de (**XIVa**):



(XIVa)

d) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (**XXXI**):



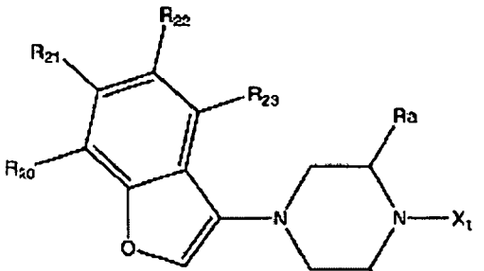
(XXXI)

en donde R_{20}, R_{21}, R_{22}, y R_{23} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, -CF_3, -NO_2, -CN, -OR_{25}, -SR_{25}, -SO_2R_{25}, -$SO_2N(R_{25})_2$, -$N(R_{25})_2$, -C(O), -COR_{25}, -CO_2R_{25}, -$NR_{25}CO_2R_{25}$, -$NR_{25}COR_{25}$, -$NR_{25}CON(R_{25})_2$, o -$CON(R_{25})_2$; R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6)

lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y

R_{25} es como el anterior;

con la piperazina protegida bajo condiciones eficaces para producir un compuesto de Fórmula (**XXXII**):

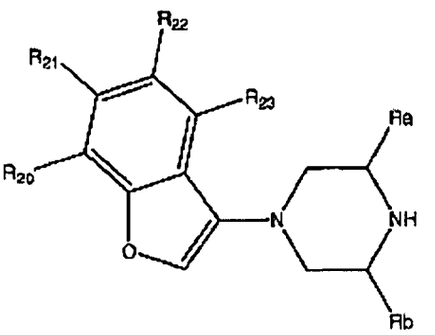


(XXXII)

en donde R_a y R_b son cada uno independientemente -H o -CH_3; y

X_1 es un grupo protector;

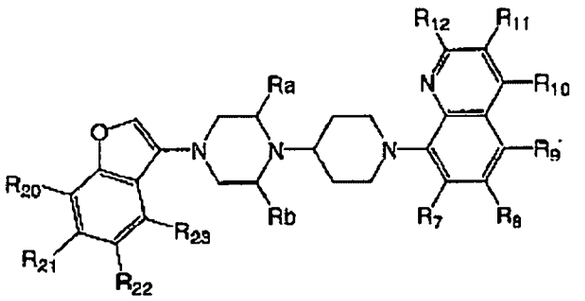
e) desproteger el grupo N-protector del compuesto de fórmula (**XXXII**) bajo condiciones eficaces para producir el compuesto de Fórmula (**V**):



(V)

f) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**V**) con el compuesto de piperidin-4-ona sustituido de Fórmula (**XIVa**) bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora a la piperidina carbonilo, suministrando por

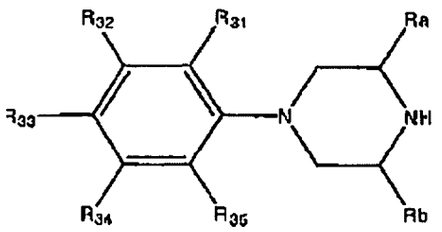
lo tanto un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (**XXV**):



(XXV)

93. Un método para sintetizar un compuesto que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto fenil-piperazina opcionalmente sustituido de Fórmula (**XXVI**):



(XXVI)

en donde:

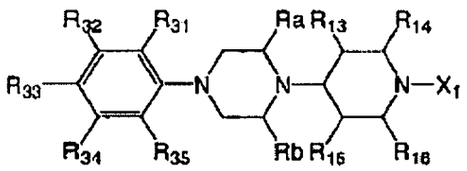
R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, y R_{35} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6);

con una piperazina protegida opcionalmente sustituida bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de Fórmula (**XXVII**):



(XXVII)

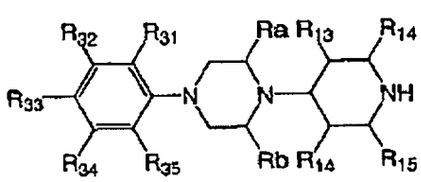
en donde

R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} es como el anterior; y

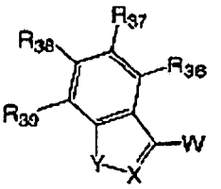
X_1 es un grupo protector.

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XXVII**) bajo condiciones eficaces para suministrar un compuesto de Fórmula (**XXVIII**):



(XXVIII)

g) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XXVIII**) con un compuesto aril bicíclico de Fórmula (**XXIX**):



(XXIX)

en donde

X es CR_{25}, N, O o S;

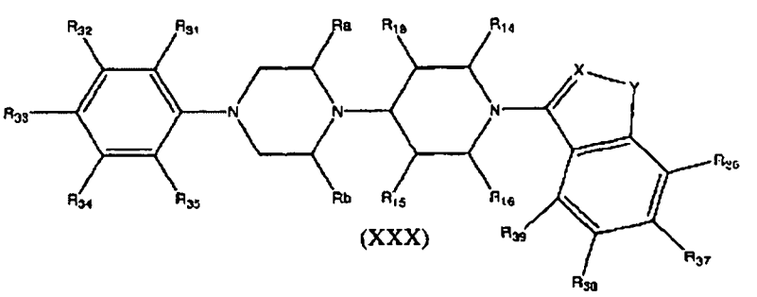
Y es CR_{25}, NR_{25}, O o S;

R_{36}, R_{37}, R_{38}, y R_{39} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y

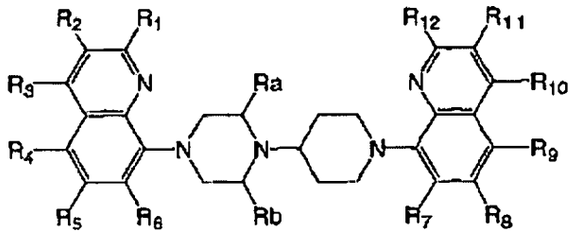
W es un grupo saliente.

bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de Fórmula (**XXX**):



(XXX)

94. Un compuesto de Fórmula (**XV**):



(XV)

en donde

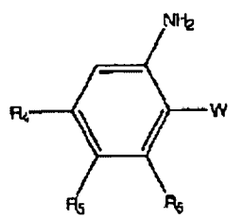
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, SR_{25}, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6);

se prepara por el método que comprende:

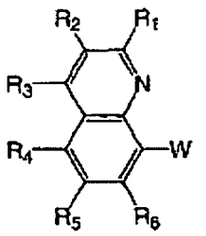
a) hacer reaccionar un compuesto de anilina sustituido opcionalmente de Fórmula (**VII**):



(VII)

en donde W es un grupo saliente;

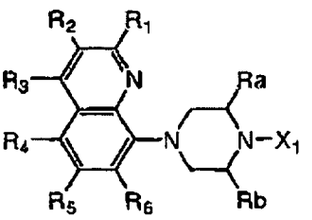
bajo condiciones eficaces para producir una quinolina opcionalmente sustituida de Fórmula (**VIII**):



(VIII)

b) hacer reaccionar el grupo saliente de la quinolina de Fórmula (**VIII**)

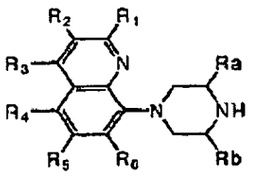
con un derivado de piperazina protegida bajo condiciones eficaces para suministrar una quinolina-piperazino protegida de Fórmula (**XI**):



(IX)

en donde X_1 es un grupo protector.

c) hacer reaccionar la quinolina-piperazino protegida de Fórmula (**IX**) bajo condiciones eficaces para suministrar un compuesto de piperazina sustituida de Fórmula (**Xb**):

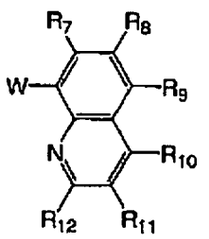


(Xb)

d) hacer reaccionar un segundo compuesto de anilina opcionalmente sustituida de Fórmula (**XI**):

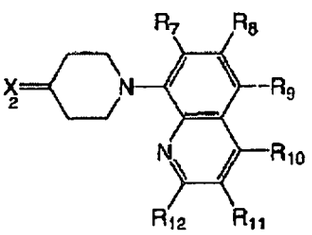
en donde W es un grupo saliente;

bajo condiciones eficaces para producir una segunda quinolina opcionalmente sustituida de Fórmula (**XII**):



(XII)

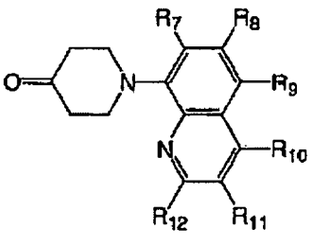
e) hacer reaccionar el grupo saliente de la segunda quinolina de Fórmula (**XII**) con un derivado de piperidin-4-ona protegido bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto (**XIII**):



(XIII)

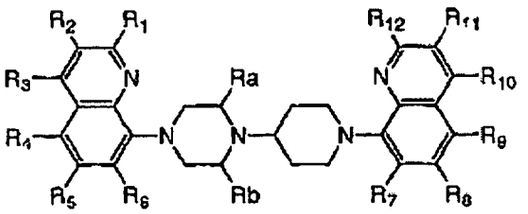
en donde X_2 es un grupo protector.

f) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (**XIII**) bajo condiciones eficaces para suministrar el compuesto de (**XIVa**):



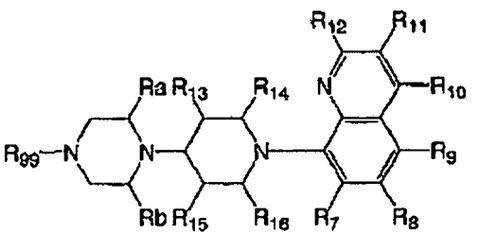
(XIVa)

g) hacer reaccionar el compuesto de piperazina sustituido de Fórmula (**X**) con el compuesto de piperidin-4-ona sustituido de Fórmula (**XIV**) bajo condiciones eficaces para suministrar un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (**XV**):



(XV)

95. Un compuesto de Fórmula (**VI**):

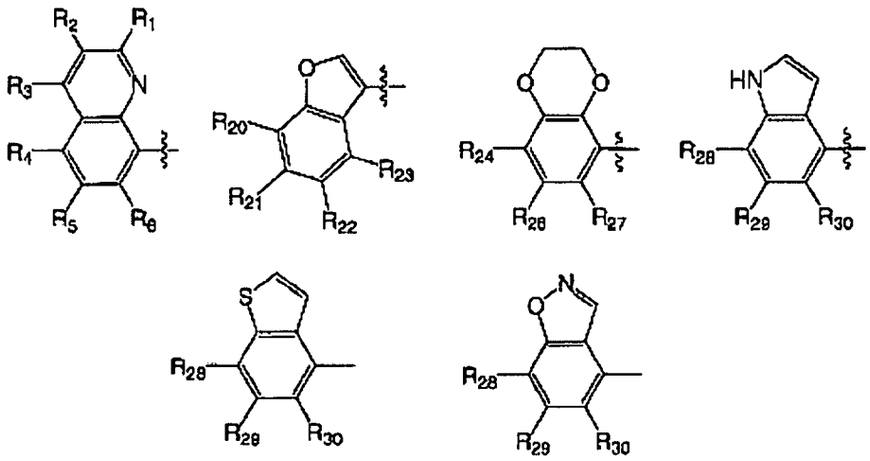


(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde

R_{99} es



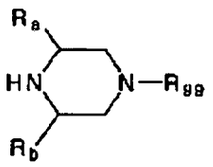
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, y R_{30}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6);

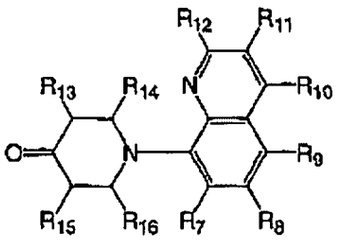
se prepara por el método que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de piperazina sustituida de Fórmula (**V**):



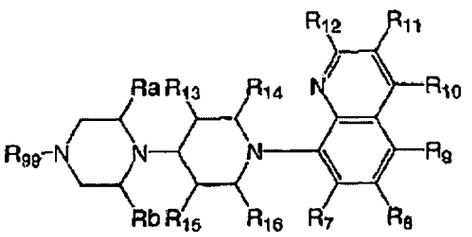
(V)

con un compuesto de piperidin-4-ona sustituido de Fórmula (**XIV**):



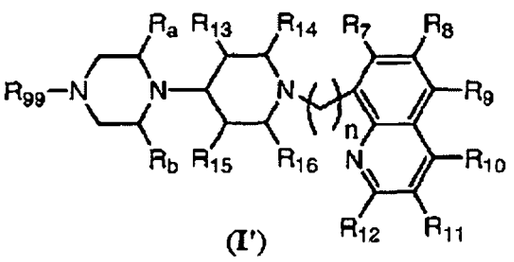
(XIV)

bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora en la piperidina carbonilo, suministrando por lo tanto un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (**VI**):



(VI)

96. Un compuesto de Fórmula (I'):

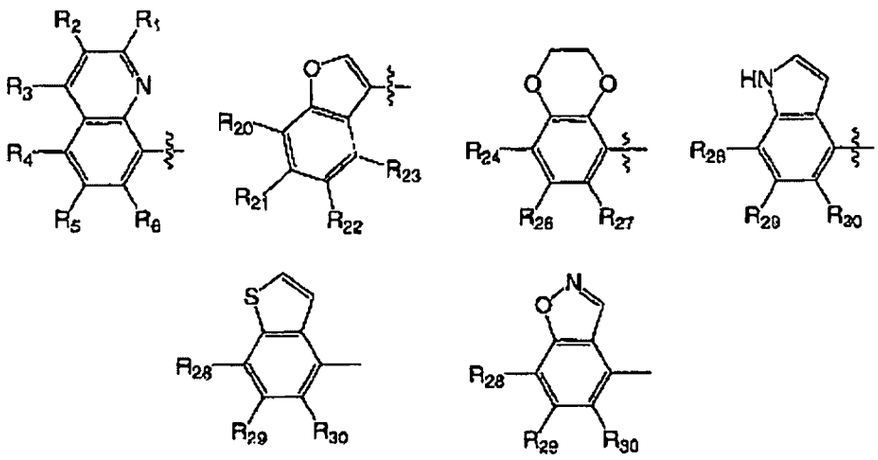


(I')

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde

R_{99} es

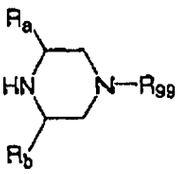


R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, y R_{30}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$; R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y

n es 1 o 2;

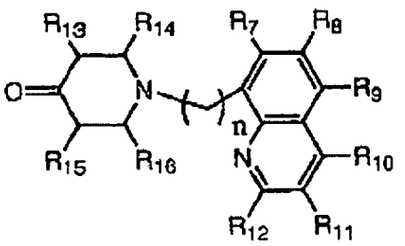
se prepara por el método que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de piperazina sustituida de Fórmula (**X**):



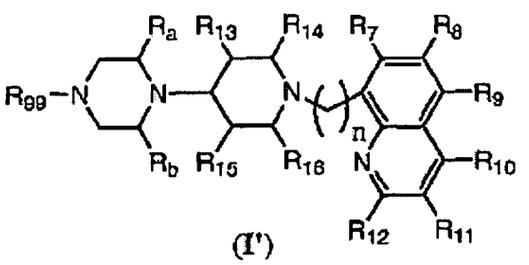
(X)

con un compuesto de piperidin-4-ona sustituido de Fórmula (**XIVb**):



(XIVb)

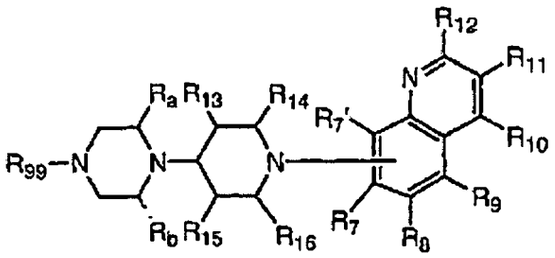
bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora a la piperidina carbonilo, suministrando por lo tanto un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (I'):



(I')

97. Un compuesto de Fórmula (**I"**):

00519

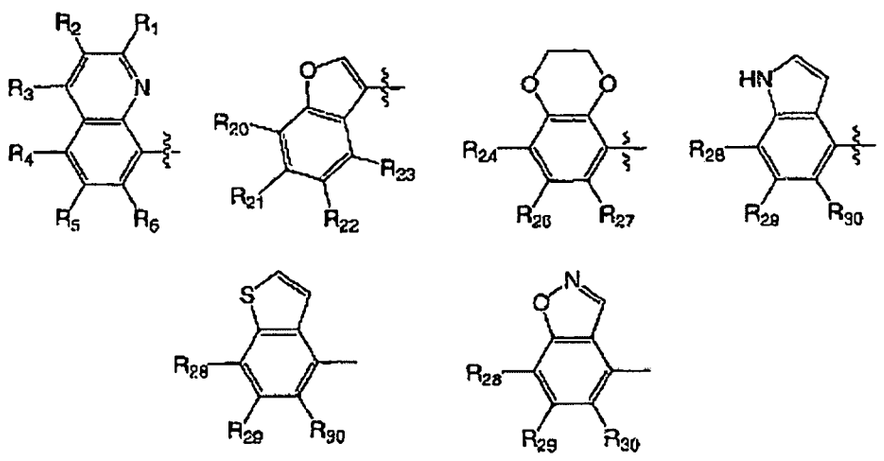


(I")

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde

R_{99} es



R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_7', R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, y R_{30}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6)o, o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$ excepto para el grupo R a través del cual se conecta la piperidina;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado,

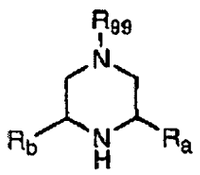
haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o (alquinilo-C_2-C_6);

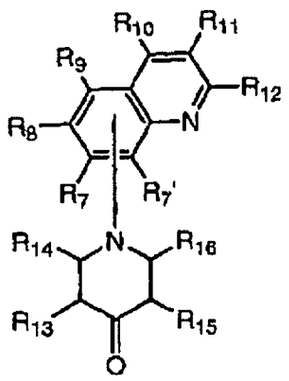
se prepara por el método que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de piperazina sustituida de Fórmula (**X**):



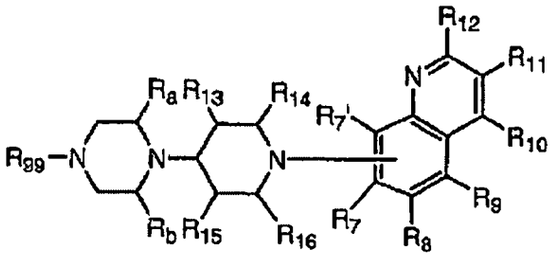
(X)

con un compuesto de fórmula (XIVc):



(XIVc)

bajo condiciones eficaces para causar aminación reductora a la piperidina carbonilo, suministrando por lo tanto un compuesto piperazina-piperidina que tiene la Fórmula (I"):



(I")

98. Un método para tratar un trastorno relacionado con 5-HT_{1A} a un paciente en necesidad de este, el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula **(I')**, Fórmula **(I")**, Fórmula **(Ia")**, Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)** como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97.

99. El método de la reivindicación 98, en donde el trastorno relacionado con 5-HT_{1A} es un trastorno relacionado con la cognición o un trastorno relacionado con la ansiedad.

100. El método de la reivindicación 99, en donde el trastorno relacionado con la cognición es demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, deficiencias cognitivas asociada con enfermedad de Alzheimer, deficiencias cognitivas asociada con depresión, deterioro cognitivo leve, o esquizofrenia.

101. El método de la reivindicación 99, en donde el trastorno relacionado con la ansiedad trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, adicción a sustancia, abstinencia de adicción a sustancia, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social, anorexia nerviosa, o bulimia nerviosa.

102. Un método para tratar enfermedad de Alzheimer a un paciente en necesidad de este, el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula (**I'**), Fórmula **(I")**, Fórmula (**Ia"**), Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)** como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97.

103. Un método para tratar deterioro cognitivo leve (MCI) a un paciente en necesidad de este, el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula **(I')**, Fórmula **(I")**, Fórmula (**Ia"**), Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)** como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97.

104. Un método para tratar depresión a un paciente en necesidad de este, el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula (**I'**), Fórmula **(I")**, Fórmula (**Ia"**), Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)** como se

reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97.

105. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 98 a 104, adicionalmente comprende administrar un segundo agente terapéutico.

106. El método de la reivindicación 105, en donde el segundo agente terapéutico es un agente antidepresivo, un agente antiansiedad un agente antisicótico, o, mejorador de cognición.

107. El método de la reivindicación 105, en donde el segundo agente terapéutico es un inhibidor de retoma de serotonina selectivo.

108. El método de la reivindicación 105, en donde el segundo agente terapéutico es fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertalina, clonazepam, diazepam, buspirona, haloperidol, olanzapina, o clozapina.

109. El método de la reivindicación 105, en donde el segundo agente terapéutico es un inhibidor de colinesterasa.

110. El método de la reivindicación 105, en donde el segundo agente terapéutico es tacrina, donepezilo, rivastigmina o galantamina.

111. Un método para tratar disfunción sexual asociada con tratamiento de drogas en un paciente en necesidad de este, el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula **(I')**, Fórmula **(I")**, Fórmula (**Ia"**), Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)** como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97.

112. El método de la reivindicación 108, en donde el tratamiento de droga es tratamiento de droga antidepresico, tratamiento de droga antisicótico, o tratamiento de droga anticonvulsionante.

113. Un método para mejorar la función sexual en un paciente en necesidad de este, el método comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula **(I)**, Fórmula **(I')**, Fórmula **(I")**, Fórmula (**Ia"**), Fórmula **(II)**, Fórmula **(III)**, o Fórmula **(IV)** como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97.

114. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno relacionado con 5-HT_{1A}, la composición comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97, o una sal farmacéuticamente aceptable.

115. Una composición farmacéutica para tratar trastorno relacionado con cognición, la composición comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97, o una sal farmacéuticamente aceptable.

116. Una composición farmacéutica para tratar trastorno relacionado con ansiedad, la composición comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97, o una sal farmacéuticamente aceptable.

117. Una composición farmacéutica para tratar disfunción sexual asociada con tratamiento de droga, la composición comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97, o a: sal farmacéuticamente aceptable.

118. La composición farmacéutica de la reivindicación 114, en donde la droga es un antidepresivo, un antisicótico, o un anticonvulsionante.

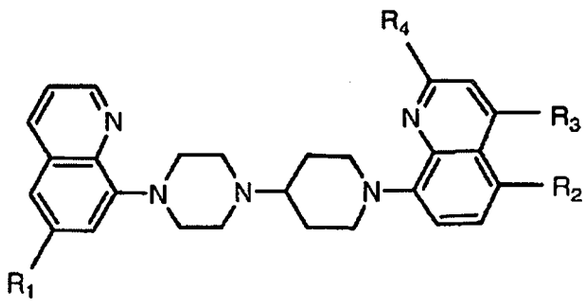
119. Una composición farmacéutica para tratar enfermedad de Alzheimer a un paciente en necesidad de este, la composición comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97, o una sal farmacéuticamente aceptable.

120. Una composición farmacéutica para tratar deterioro cognitivo leve (MCI) a un paciente en necesidad de este, la composición comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97, o una sal farmacéuticamente aceptable.

121. Una composición farmacéutica para tratar depresión a un paciente en necesidad de este, la composición comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 y 94 a 97, o una sal farmacéuticamente aceptable.

122. Un proceso para aislar un compuesto comprende:

a) mezclar un compuesto de Fórmula A con un primer disolvente orgánico para hacer una primera solución:



A

en donde R_1, R_2, R_3, y R_4, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, OSO_2R_{25}, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$; y

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6);

b) mezclar la primera solución con una segunda solución, la segunda solución comprende un segundo disolvente orgánico y un ácido dicarboxílico; y

c) aislar la sal de adición de ácido dicarboxílico del compuesto de Fórmula A a partir de la mezcla, en donde la cantidad residual del primer disolvente orgánico en la adición acídica del compuesto de Fórmula A es menor de aproximadamente 0.25% en peso.

123. El proceso de la reivindicación 122, en donde la cantidad residual del segundo disolvente orgánico es menor de aproximadamente 0.25% en peso.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA DEL RECEPTOR 5-HT_{1A}

RESUMEN

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos de Piperazina-Piperidina. Los compuestos son útiles como agentes de unión 5-HT_{1A}, particularmente como antagonistas y agonistas del receptor 5-HT_{1A}. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, tales como trastornos de cognición, trastornos de ansiedad, depresión y disfunción sexual.

529

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2006/135839
PCT/US2006/022719

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SUPERKO, Colleen
WILMER CUTLER PICKERING HALE AND DORR LLP
60 State Street
Boston, MA 02109
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 31 October 2007 (31.10.2007)	
Applicant's or agent's file reference 0036119.00189WO1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/022719	International filing date *(day/month/year)* 09 June 2006 (09.06.2006)
International publication date *(day/month/year)* 21 December 2006 (21.12.2006)	Priority date *(day/month/year)* 10 June 2005 (10.06.2005)
Applicant WYETH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
10 June 2005 (10.06.2005)	60/689,469	US	24 October 2007 (24.10.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Simin Baharlou

Facsimile No. +41 22 338 82 70
Telephone No. +41 22 338 74 09

530

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/022719

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

SUPERKO, Colleen
WILMER CUTLER PICKERING HALE AND DORR LLP
60 State Street
Boston, MA 02109
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
26 October 2006 (26.10.2006)

Applicant's or agent's file reference
0036119.00189WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2006/022719

International filing date *(day/month/year)*
09 June 2006 (09.06.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

CHONG, Chae-koo
6-16 Pheasant Hollow Drive
Plainsboro, NJ 08536
United States of America

State of Nationality	State of Residence
KR	US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☒ the nationality ☐ the residence

Name and Address

CHONG, Dan Chaekoo
6-16 Pheasant Hollow Drive
Plainsboro, NJ 08536
United States of America

State of Nationality	State of Residence
US	US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Suarez Javier

Facsimile No. +41 22 338 71 30
Telephone No. +41 22 338 80 58

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2006/022719

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

SUPERKO, Colleen
WILMER CUTLER PICKERING HALE AND DORR LLP
60 State Street
Boston, MA 02109
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
26 October 2006 (26.10.2006)

Applicant's or agent's file reference
0036119.00189WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2006/022719

International filing date *(day/month/year)*
09 June 2006 (09.06.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SHEN, Zhongqi
5 Holohan Drive
Plainsboro, NJ 08536
United States of America

State of Nationality	State of Residence
US	US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☒ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SHEN, Zhongui
5 Holohan Drive
Plainsboro, NJ 08536
United States of America

State of Nationality	State of Residence
CN	US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Suarez Javier
Facsimile No. +41 22 338 71 30
Telephone No. +41 22 338 80 58

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference 0036119.00189WO1	**FOR FURTHER ACTION**	See item 4 below
International application No. PCT/US2006/022719	International filing date *(day/month/year)* 09 June 2006 (09.06.2006)	Priority date *(day/month/year)* 10 June 2005 (10.06.2005)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant WYETH		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

   In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☒	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44*bis*.3(c) and 93*bis*.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44*bis* .2).

	Date of issuance of this report 11 December 2007 (11.12.2007)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Simin Baharlou e-mail: pt09.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below
International application No. PCT/US2006/022719	International filing date *(day/month/year)* 09.06.2006
	Priority date *(day/month/year)* 10.06.2005
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/14 A61K31/496 A61P43/00	
Applicant WYETH	

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	see form PCT/ISA/210	van Laren, Martijn Telephone No. +31 70 340-9525

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/022719

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/022719

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 98-113 (w.r.t Industrial Applicability)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 98-113 relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/022719

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☒ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☐ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-123
	No:	Claims	-
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-123
	No:	Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-97,114-123
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2006/022719

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 98-113 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

1. This Authority considers that there are 2 inventions covered by the claims indicated as follows:

I: Claims 1-78,86-92,94-97,98-113 (in part) and 114-123 directed to: Compounds according to the formulae (I'),(I''),(II'a),(III) and (III) of respective claims 1,15,26,33 and 49, all these compounds being substituted on the 4-position of the piperazine moiety by a bicyclic heteroaromatic group and on the 1-position of the piperidine moiety by a quinoline group, and the pharmaceutical formulations and processes to prepare said compounds.

II: Claims 79-85,93 and 98-113 (in part) directed to: Compounds according to formula (IV) of claim 79, all these compounds being substituted on the 4-position of the piperazine moiety by an optionally substituted phenyl group and on the 1-position of the piperidine group by a bicyclic (hetero)aromatic group, and the pharmaceutical formulations and processes to prepare said compounds.

1.1. The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows: There is not one claim covering all the different inventions in one Markush formula, instead there are the 2 different sets of claims covering specific subject-matter with no overlap. If there is to be one invention there needs to be one single general inventive concept. In other words there needs to be a common concept to all the different claims which is novel and inventive. In this case, in the absence of a Markush formula covering all of the different Markush

formulae in the different claims, a Markush formula needs to be construed covering the different Markush formulae. This is then the common concept behind all the different sets of claims.
This Markush formula would then be a piperidine moiety connected via the 4-position to the 1-position of a piperazine moiety, the piperidine moiety being substituted on the nitrogen, optionally via 1 or 2 carbon atoms, to a bicyclic (hetero)aromatic group and the piperazine moiety being substituted on the 4-position by an (hetero)aromatic group.

1.2. The common concept therefore is: a compound according to the above mentioned construed Markush formula useful as antagonists and agonists of the 5-HT_{1a} receptor.

1.3. The closest prior art is Yoo et al., Archiv der Pharmazie (2003), 336(4-5), 208-215 (D1) which shows compounds falling under the scope of the common concept useful as antagonists and agonists of the 5-HT_{1a} receptor (Table 1, Scheme 1-5).
These compounds fall under the common concept. The conclusion to be drawn from the prior art is that the common concept is neither new, nor inventive, therefore there is no single general inventive concept behind the different sets of claims as mentioned above. Lacking a single general inventive concept, there is no unity between the 2 different inventions mentioned above.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

2. Reference is made to the following document:

D1: YOO, KYUNG HO ET AL: "Synthesis of hetero-aryl-piperazines and hetero-aryl-bipiperidines with a restricted side chain and their affinities for 5-HT1A receptor" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) , 336(4-5), 208-215 CODEN: ARPMAS; ISSN: 0365-6233, 2003, XP002425606

3. Novelty and Inventive Step (Invention I).

3.1. The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and shows (see the Search Report): piperazine-piperidine compounds useful as antagonists and agonists of the 5-HT_{1a} receptor.

3.2. The subject-matter of claim 1 differs from this known in D1 in that different heterocyclic substitutents are attached to the piperazine and to the piperidine moiety.

The subject-matter of claim 1 is therefore new (Article 33(2) PCT).

3.3. In the absence of any special technical effect of the compounds of the present application, the problem to be solved by the present invention is: the provision of further compounds useful as antagonists and agonists of the 5-HT_{1a} receptor.

3.4. The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: There is no indication in the prior art that the compounds of the present application would solve the problem as posed above, therefore the person skilled in the art would not consider the subject-matter of the present claim 1 when confronted with the problem as posed above.

3.5. The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of claims 2-78,86-92 and 94-123 which are therefore also novel and inventive.

4. Novelty and Inventive Step (Invention II).

4.1. The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 79, and shows (see the Search Report): piperazine-piperidine compounds useful as antagonists and agonists of the 5-HT_{1a} receptor.

4.2. The subject-matter of claim 79 differs from this known in D1 in that to the piperazine moiety an optionally substituted phenyl group is attached and that directly to the N-atom of the piperidine moiety a bicyclic (hetero)aromatic moiety is attached.

The subject-matter of claim 79 is therefore new (Article 33(2) PCT).

4.3. In the absence of any special technical effect of the compounds of the present application, the problem to be solved by the present claim 79 is: the provision of further compounds useful as antagonists and agonists of the 5-HT_{1a} receptor.

4.4. The solution to this problem proposed in claim 79 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: There is no indication in the prior art that the compounds of the present application would solve the problem as posed above, therefore the person skilled in the art would not consider the subject-matter of the present claim 79 when confronted with the problem as posed above.

4.5. The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of claims 80-85,93 and 98-113 which are therefore also novel and inventive.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

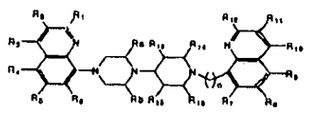
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 401/14, A61K 31/496, A61P 43/00, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **WYETH**
(30) Prioridad (31) ***No.*** **60/689,469** 32) ***Fecha*** **10/06/05** (33) ***País*** **US**	(72) Inventor(es) **ASSELIN, Magda** **GROSU, George Theodore** **y otros**
	(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: **10/01/08** (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: ***09/06/06*** No. de solicitud **PCT/US2006/022719**	(87) Publicación internacional Fecha: ***21/12/06*** N° publicación: **WO/2006/135839**

(54) Titulo: **AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA DEL RECEPTOR 5-HT1A**

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de Fórmula (I'):



I'

y sales farmacéuticamente aceptables y hidratos de este,
en donde
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, y R_{16}, son cada uno independientemente -H, alquilo-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6), halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, -CN, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, -C(O), $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, o $-CON(R_{25})_2$;

R_a y R_b son cada uno independientemente -H o $-CH_3$;

R_{25} es -H; o alquilo-(C_1-C_6) lineal o ramificado, haloalquilo-(C_1-C_6), alquenilo-(C_2-C_6), o alquinilo-(C_2-C_6); y
n es 0, 1 o 2.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 401/14, A61K 31/496, A61P 43/00, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14

(71)Solicitante(s) **WYETH**

(72) Inventor(es) ASSELIN, Magda; GROSU, George Theodore; SABB, Anmarie Louise; CHILDERS, Wayne Everett; HAVRAN, Lisa Marie; SHEN, Zhongui; BICKSLER, James Jacob y CHONG, Dan Chaekoo

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/689,469	**10/06/05**	**US**

(85) Fecha inicio fase nacional:**10/01/08**
) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **09/06/06**
No. de solicitud **PCT/US2006/022719**

(87) Publicación internacional
Fecha: ***21/12/06***
N° publicación: **WO/2006/135839**

(54) Titulo:
AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA DEL RECEPTOR 5-HT1A

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 401/14, A61K 31/496, A61P 43/00, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14

(71)Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) ASSELIN, Magda; GROSU, George Theodore; SABB, Anmarie Louise; CHILDERS, Wayne Everett; HAVRAN, Lisa Marie; SHEN, Zhongui; BICKSLER, James Jacob y CHONG, Dan Chaekoo

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/689,469	**10/06/05**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **10/01/08**

(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **09/06/06**
No. de solicitud **PCT/US2006/022719**

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***21/12/06***
No. Publicación : **WO/2006/135839**

(54) Titulo:

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA DEL RECEPTOR 5-HT1A

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con compuestos novedosos de Piperazina-Piperidina. Los compuestos son útiles como agentes de unión 5-HT1A, particularmente como antagonistas y agonistas del receptor 5-HT1A. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, tales como trastornos de cognición, trastornos de ansiedad, depresión y disfunción sexual.

CA4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-134754- -00000-0000

Fecha: 2007-12-20 16:29:51 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 543

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	( )
-Descripción de la invención.	(X)	( )
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	( )
COMPLETA (X) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: .....

Fecha: Diciembre 20, 2007