

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0613491-2 A2**

(22) Data de Depósito: 09/06/2006
(43) Data da Publicação: 11/01/2011
(RPI 2088)



★ B R P I O 6 1 3 4 9 1 A 2 ★

(51) Int.Cl.:
C07D 401/14
C07D 405/14
C07D 409/14
C07D 413/14
A61K 31/496
A61P 43/00

(54) Título: **ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA E AGONISTAS DO RECEPTOR DE 5-HT_{1A}**

(30) Prioridade Unionista: 10/06/2005 US 60/689,469

(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): Annmarie Louise Sabb, Dan Chaekoo Chong, George Theodore Grosu, James Jacob Bicksler, Lisa Marie Havran, Magda Asselin, Wayne Everett Childers, Zhongui Shen

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006022719 de 09/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/135839 de 21/12/2006

(57) Resumo: ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA E AGONISTAS DO RECEPTOR DE 5-HT_{1A}. A presente invenção refere-se a novos compostos de piperazinapiperidina. Os compostos são úteis como agentes de ligação de 5-HT_{1A}, particularmente como antagonistas e agonistas de receptor de 5-HT_{1A}. Estes compostos são úteis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, tais como distúrbios cognitivos, distúrbios de ansiedade, depressão e disjunção sexual.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA E AGONISTAS DO RECEPTOR DE 5-HT_{1A}**".

Por todo este pedido, várias publicações são referenciadas. As descobertas destas publicações em suas totalidades são pelo presente incorporadas por referência neste pedido a fim de mais totalmente descrever o estado da técnica como conhecido por aqueles versados a esse respeito como o prazo da invenção descrita e reivindicada aqui.

Esta descoberta de patente contém material que está sujeito à proteção de *copyright*. O proprietário do *copyright* não tem nenhuma objeção à reprodução por fac-símile por alguém do documento de patente ou da descrição da patente, como aparece no arquivo e registro de patente do Escritório de Marcas e Patentes dos Estados Unidos, porém de outro modo se reserve qualquer e todos os direitos de *copyright* qualquer que seja.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de piperazina-piperidina. Os compostos são úteis como agentes de ligação de 5-HT_{1A}, particularmente como antagonistas e agonistas de receptor 5-HT_{1A}. Estes compostos são úteis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, tal como distúrbios de cognição, distúrbios de ansiedade, e depressão.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

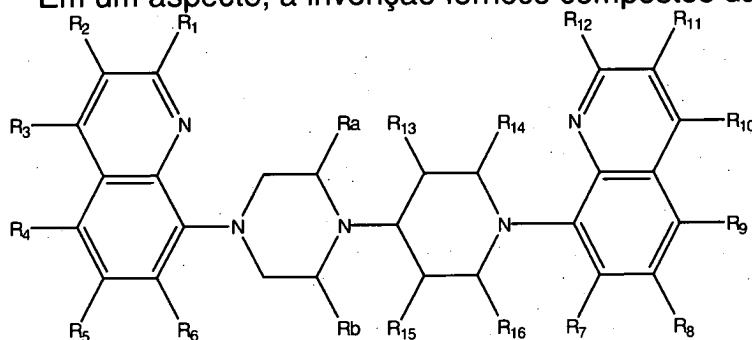
Certos derivados de N-aril-piperazina possuem atividade farmacêutica. Em particular, certos derivados de N-aril piperazina agem no sistema nervoso central (CNS) ligando-se aos receptores de 5-HT. Em teste farmacológico, foi mostrado que certos derivados de N-aril-piperazina ligam-se ao tipo 5-HT_{1A}. Muitos derivados de derivados de N-piperazina exibem atividade como antagonistas de 5-HT_{1A}. Vide, por exemplo, W.C. Childers, e outro, *J. Med. Chem.*, 48: 3467-3470 (2005), Patente dos Estados Unidos N^{os}. 6,465,482, 6,127,357, 6,469,007, e 6,586,436, e Publicação de PCT N^o. WO 97/03982, as descrições dos quais são incorporados aqui por referência.

Compostos farmacêuticos que interagem com o receptor 5-HT_{1A} são úteis para tratar uma ampla variedade de distúrbios de sistema nervoso

central, tal como distúrbios de cognição, distúrbios de ansiedade, e depressão. A presente invenção é direcionada aos novos antagonistas e agonistas de 5-HT_{1A}, que seriam úteis para estes e outros usos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 Em um aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmula (I):



(I)

e sais farmacologicamente aceitáveis destes,

em que

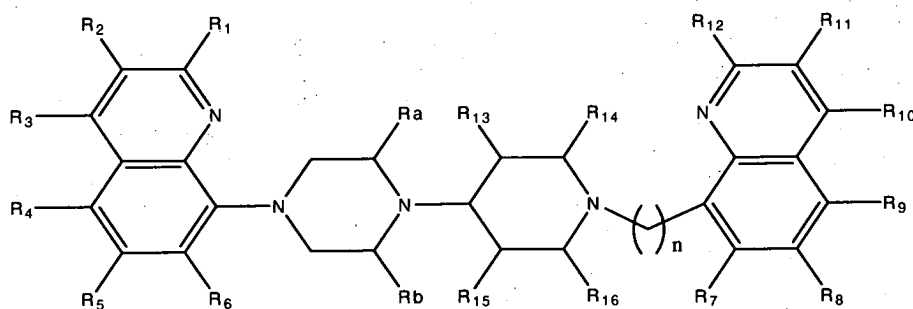
10 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆, são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

15 R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

R₂₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada.

Em outro aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmula

(I'):



I'

e sais farmacologicamente aceitáveis destes,

em que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$, e R_{16} ,
são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila,
 (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-$
 OSO_2R_{25} , $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$,

5 $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, ou $-CON(R_{25})_2$;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$; e

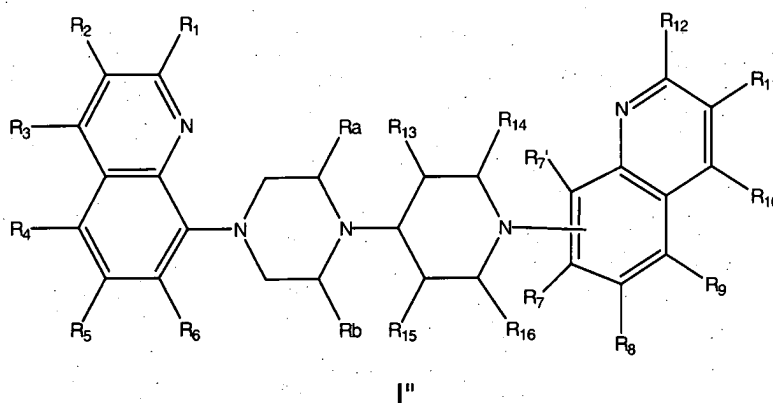
R_{25} é -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila,
ou (C_2-C_6) -alquinila linear ou ramificada; e

em que n é um número inteiro de 1 a 2.

10

Em outro aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmula

(I''):



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_7', R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$, e
15 R_{16} , são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $(C_1-$
 $C_6)$ -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, $-CF_3$,
 $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $C(O)$,
 $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $NR_{25}CON(R_{25})_2$, ou
 $-CON(R_{25})_2$;

20

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$;

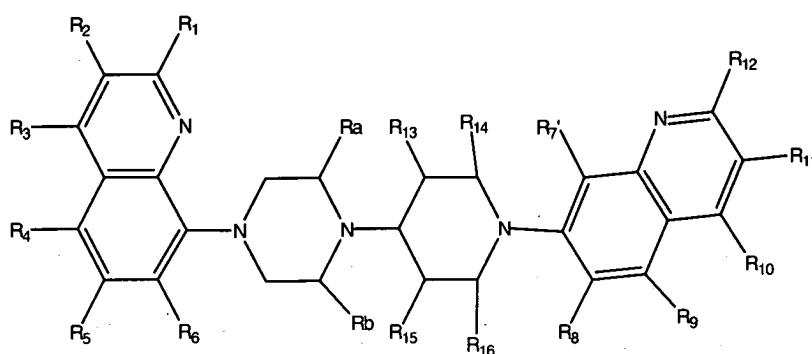
R_{25} é -H; ou (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -
alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila linear ou ramificada e

em que o grupo piperidina pode ser ligado ao não heteroátomo
contendo anel do quinolina através das posições R_7, R_7', R_8 , ou R_9 .

25

Em outro aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmula

(I''a):



(I'a)

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

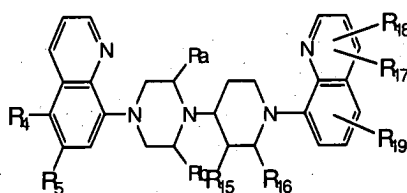
em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} , são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃,
 5 -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O),
 -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou
 -CON(R₂₅)₂;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

10 R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada.

Em outro aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmula

(II):



(II)

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que R_4 , R_5 , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂,
 20 -N(R₂₅)₂, C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅,
 -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃;

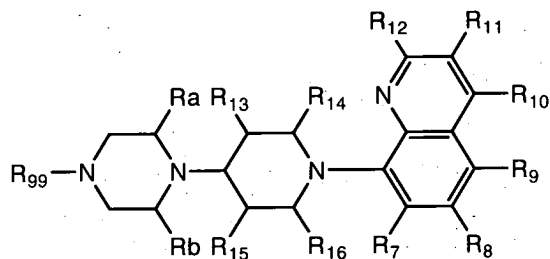
R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; e

R_4 e R_5 ambos não podem ser hidrogênio.

5

Em um outro aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmu-

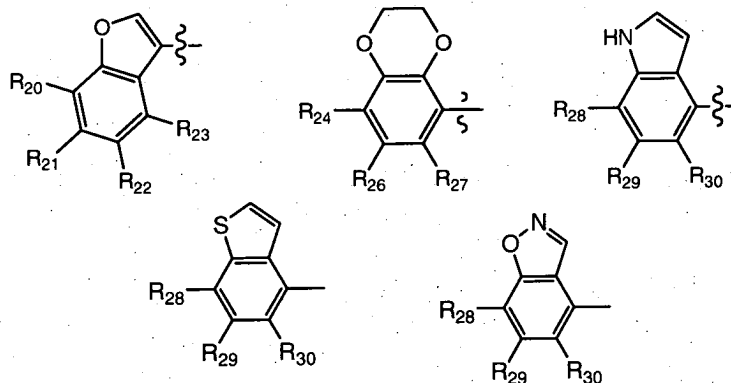
la (III):



(III)

e sais farmacologicamente aceitáveis destes,

em que R_{99} é selecionado de:



10 e em que

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} , e R_{30} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

15

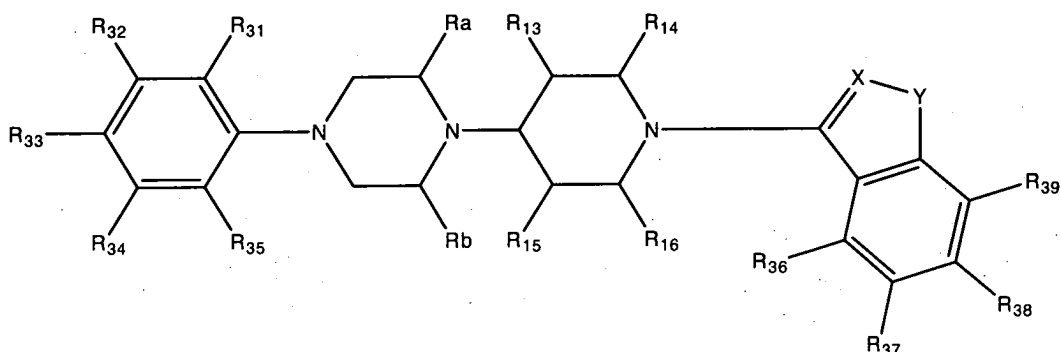
R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃;

R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada.

20

Em ainda outro aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmu-

mula (IV):



(IV)

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que X é CR₂₅, N, O ou S; Y é CR₂₅, NR₂₅, O ou S; com a condição de
 5 que quando X é CR₂₅, Y é não N;

R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈ e R₃₉ são cada qual
 independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-
 alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅,
 -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅,
 10 -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-
 alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada.

Em outro aspecto, os compostos e sais farmaceuticamente acei-
 15 táveis dos compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) são tam-
 bém úteis quando formulados como composições farmacêuticas. Estas
 composições farmacêuticas compreendem compostos e sais farmaceutica-
 mente aceitáveis dos compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (II), (III), ou (IV) e
 um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, os compostos e sais farmaceuticamente acei-
 20 táveis dos compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) são úteis
 como agonistas e antagonistas de receptor 5-HT_{1A}.

Em outro aspecto, as composições farmacêuticas compreen-
 dendo um ou mais compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos
 25 compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), ou (IV) são úteis como
 agonistas e antagonistas de receptor 5-HT_{1A}.

Em um aspecto, a invenção fornece métodos para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}, compreendendo administrar a um paciente em necessidade disto um ou mais dos compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) em uma quantidade terapêuticamente eficaz para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}.

Em um aspecto, a invenção fornece métodos para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}, compreendendo administrar a um paciente em necessidade disto uma formulação farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) em uma quantidade terapêuticamente eficaz para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}.

Em um aspecto, a invenção fornece métodos para tratar um distúrbio relacionado com cognição, compreendendo administrar a um paciente em necessidade disto um ou mais dos compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) em uma quantidade terapêuticamente eficaz para tratar um distúrbio relacionado com cognição.

Em um aspecto, a invenção fornece métodos para tratar um distúrbio relacionado com cognição, compreendendo administrar a um paciente em necessidade disto uma formulação farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) em uma quantidade eficaz para tratar um distúrbio relacionado com cognição.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para tratar um distúrbio relacionado com ansiedade, compreendendo administrar a um paciente em necessidade disto um ou mais dos compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) em uma quantidade eficaz para tratar um distúrbio relacionado com ansiedade.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para tratar um distúrbio relacionado com ansiedade, compreendendo administrar a um pa-

ciente em necessidade disto uma formulação farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) em uma quantidade eficaz para tratar um distúrbio relacionado com ansiedade.

5 Em um aspecto, a invenção fornece métodos para tratar uma doença de Alzheimer em um paciente em necessidade disto. O método inclui administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV). Em
10 uma modalidade, o método inclui administrar ao paciente uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) em uma quantidade eficaz para tratar doença de Alzheimer.

 Em um aspecto, a invenção fornece métodos para tratar comprometimento cognitivo brando (MCI) a um paciente em necessidade disto. O método inclui administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV). Em uma modalidade, o método inclui administrar ao paciente
15 uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) em uma quantidade eficaz para tratar comprometimento cognitivo brando.

 Em um aspecto, a invenção fornece métodos para tratar depressão em um paciente em necessidade disto. O método inclui administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV). Em uma modalidade, o método inclui administrar ao paciente uma composição farmacêutica
25 compreendendo um ou mais dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I''a), (II), (III), e (IV) em uma quantidade eficaz para tratar depressão.
30

Em um aspecto, os métodos de tratamento da invenção incluem administrar um segundo agente terapêutico.

Em um aspecto, a invenção fornece métodos para tratar disfunção sexual associada com tratamento de fármaco em um paciente em necessidade deste. O método inclui administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I"a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV). Em uma modalidade, o método inclui administrar ao paciente uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I"a), (II), (III), e (IV) em uma quantidade eficaz para tratar disfunção sexual.

Em um aspecto, a invenção fornece métodos de melhorar a função sexual em um paciente em necessidade deste, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I"a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV). Em uma modalidade, o método inclui administrar ao paciente uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I"a), (II), (III) e (IV) em uma quantidade eficaz para melhorar a função sexual.

Em um aspecto, a invenção fornece métodos de sintetizar os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I"a), (II), (III) e (IV).

Em outro aspecto, a invenção fornece compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmulas (I), (I'), (I''), (I"a), (II), (III) e (IV) feitos por processos particulares.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

O termo "(C₁-C₆)-alquila" como usado aqui refere-se a um hidrocarboneto linear ou ramificado, saturado tendo de 1 a 6 átomos de carbono.

Grupos (C₁-C₆)-alquila representativos incluem, porém não são limitados à, metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, isoexila, e neoexila. Em uma modalidade, o grupo (C₁-C₆)-alquila é opcionalmente substituído com um mais dos seguintes grupos:

5 halogênio, -N₃, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -NR'CO₂R', -NR'COR', -NR'CONR', ou -CON(R')₂, em que cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não substituída.

O termo "(C₂-C₆)-alquenila" como usado aqui refere-se a um hidrocarboneto linear ou ramificado tendo de 2 a 6 átomos de carbono e tendo

10 pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono. Em uma modalidade, a (C₂-C₆)-alquenila tem uma ou duas ligações duplas. A porção de (C₂-C₆)-alquenila pode existir na conformação E ou Z e os compostos da presente invenção incluem ambas conformações. Em uma modalidade, o grupo (C₂-C₆)-alquenila é opcionalmente substituído com um mais dos seguintes grupos:

15 halogênio, -N₃, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -NR'CO₂R', -NR'COR', -NR'CONR', ou -CON(R')₂, em que cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída.

O termo "(C₂-C₆)-alquinila" como usado aqui refere-se a um hidrocarboneto linear ou ramificado tendo de 2 a 6 átomos de carbono e tendo

20 pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono. Em uma modalidade, o grupo (C₂-C₆)-alquenila é opcionalmente substituído com um mais dos seguintes grupos: halogênio, -N₃, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -COR', -CO₂R', -NR'CO₂R', -NR'COR', -NR'CONR', ou -CON(R')₂, em

25 que cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída.

"(C₁-C₆)-haloalquila" refere-se a um grupo C₁-C₆ alquila, como defino acima, em que um ou mais dos átomos de hidrogênio de grupo C₁-C₆ alquila foram substituídos com -F, -Cl, -Br ou -I. Exemplos representativos de

30 um grupo alquilhalo incluem, porém não são limitados a, -CH₂F, -CCl₃, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br,

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH(Br)CH₃, -CH₂CH(Cl)CH₂CH₃, -CH(F)CH₂CH₃, -C(CH₃)₂(CH₂Cl), -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br, e -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I.

O termo "administrar", "administrando", ou "administração", como usado aqui refere-se a administrar diretamente um composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto ou uma composição a um animal, ou administrar um derivado de fármaco ou análogo do composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto ou composição ao animal, que podem formar uma quantidade equivalente de composto ativo dentro do corpo do animal.

O termo "animal" como usado aqui inclui, sem limitação, um ser humano, camundongo, rato, cobaia, cachorro, gato, cavalo, vaca, porco, macaco, chimpanzé, babuíno, ou reso. Em uma modalidade, o animal é um mamífero. Em outra modalidade, o animal é um ser humano.

O termo "arila" como usado aqui refere-se a uma espécie aromática contendo 1 a 3 anéis aromáticos, fundido ou ligado. Em uma modalidade, o grupo arila é opcionalmente substituído com um mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R', -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-COR', -V-CO₂R', -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', ou -V-CON(R')₂, em que cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída; e em que cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "condições eficazes para" como usado aqui refere-se a condições de reação sintética que serão evidentes para aqueles versados na técnica de química orgânica sintética.

O termo "grupo cíclico" como usado aqui inclui um grupo cicloalquila e um grupo heterocíclico. Qualquer posição de anel adequada do grupo cíclico pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Em uma modalidade, o grupo cíclico é opcionalmente substituído com um mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R', -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-COR', -V-CO₂R', -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', ou -V-CON(R')₂, em que cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não substituída; e em que cada V é in-

dependentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "grupo cicloalquila" como usado aqui refere-se a um anel de carbono saturado ou parcialmente insaturado de três a sete membros. Qualquer posição de anel adequada do grupo cicloalquila pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Grupos cicloalquila exemplares incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e cicloeptila. Em uma modalidade, o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído com um mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R', -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-COR', -V-CO₂R', -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', ou -V-CON(R')₂, em que cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-substituída; e em que cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "quantidade eficaz" como usado aqui refere-se a uma quantidade de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto que, quando administrado a um animal, é eficaz para prevenir, para pelo menos melhorar parcialmente, ou para curar, uma condição da qual o animal sofre ou é suspeito de sofrer.

O termo "halogênio" como usado aqui refere-se um flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "grupo heterocíclico" como usado aqui refere-se a um grupo cicloalquila saturado, parcialmente saturado, ou insaturado de três a sete membros em que um a quatro dos átomos de carbono de anel foram independentemente substituídos com um átomo de N, O ou S. Qualquer posição de anel adequada do grupo heterocíclico pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Grupo heterocíclicos exemplares incluem, porém não são limitados à, azepanila, azetidinila, aziridinila, furanila, furazanila, homopiperazinila, imidazolidinila, imidazolinila, isotiazolila, isoxazolila, morfolinila, oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, quinuclidinila, tetrahidrofuranila, thiadiazinila, thiadiazolila, tienila, tienotiazolila, tienooxazo-

lila, tienoimidazolila, tiomorfolinila, tiofenila, triazinila, e triazolila. Em uma modalidade, o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído com um mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R', -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-COR', -V-CO₂R', -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', ou -V-CON(R')₂, em que cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não substituída; e em que cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-alquila.

O termo "isolado e purificado" como usado aqui refere-se a separar-se de outros componentes de uma mistura de reação ou uma fonte natural. Em certas modalidades, o isolado contém pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 55%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 65%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 98% do composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto por peso do isolado.

O termo "sal farmacologicamente aceitável", como usado aqui, refere-se a sais derivados de ácidos orgânicos ou inorgânicos de um composto da presente invenção. Sais exemplares incluem, porém não são limitados a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, cloridrato, brometo, hidrobrometo, iodeto, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, canforsulfonato, naftalenossulfonato, propionato, succinato, fumarato, maleato, malonato, mandelato, malato, ftalato, e pamoato. O termo "sal farmacologicamente aceitável" como usado aqui também refere-se a um sal de um composto da presente invenção tendo um grupo funcional ácido, tal como um grupo funcional de ácido carboxílico, e uma base. Bases exemplares incluem, porém não são limitados a, hidróxido de metais alcalino incluindo sódio, potássio, e lítio; hidróxidos de metais alcalinos terrosos tais como cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, tais como alumínio e zinco; amônia, aminas orgânicas

tais como não substituídas ou substituídas por hidroxila mono-, di-, ou tri-
 alquilaminas, dicicloexilamina; amina de tributila; piridina; N-metila, N-
 etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, ou tris-(2-OH-(C₁-C₆)-
 alquilamina), tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina ou
 5 tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glicamina; morfolina; tiomorfolina; piperidi-
 na; pirrolidina; e aminoácidos tal como arginina, lisina, e os similares. O ter-
 mo "sal farmaceuticamente aceitável" também inclui hidratos de um compos-
 to da presente invenção.

O termo "fenila" como usado aqui refere-se a um grupo substitu-
 10 ído ou não substituído fenila. Em uma modalidade, o grupo fenila é opcio-
 nalmente substituído com um mais dos seguintes grupos: -V-halogênio, -V-
 N₃, -V-NO₂, -V-CN, -V-OR', -V-SR', -V-SO₂R', -V-SO₂N(R')₂, -V-N(R')₂, -V-
 COR', -V-CO₂R', -V-NR'CO₂R', -V-NR'COR', -V-NR'CONR', ou -V-CON(R')₂,
 em que cada R' é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)-alquila não-
 15 substituída; e em que cada V é independentemente uma ligação ou (C₁-C₆)-
 alquila.

O termo "substancialmente livre de seu enantiômero oposto cor-
 respondente" como usado aqui significa que o composto não contém mais
 do que cerca de 10% por peso de seu enantiômero oposto correspondente.
 20 Em outras modalidades, o composto que é substancialmente livre de seu
 enantiômero oposto correspondente não contém mais do que cerca de 5%,
 não mais do que cerca de 1%, não mais do que cerca de 0,5%, ou não mais
 do que cerca de 0,1% por peso de seu enantiômero oposto correspondente.
 Um enantiômero que é substancialmente livre de seu enantiômero oposto
 25 correspondente inclui um composto que foi isolado e purificado ou foi subs-
 tancialmente preparado livre de seu enantiômero oposto correspondente.

O termo "distúrbios relacionados a 5-HT_{1A}" como usado aqui re-
 fere-se a uma condição que é mediada através do receptor 5-HT_{1A}. Em al-
 gumas modalidades, um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} é uma condição
 30 para qual ele seria benéfico para prevenir ativação do receptor 5-HT_{1A}. Em
 outras modalidades, um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} é uma condição
 para qual ele seria benéfico para ativar o receptor 5-HT_{1A}. Em uma modali-

dade, um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} afeta o sistema nervoso central (isto é, um distúrbio relacionado com CNS). Distúrbios relacionadas com 5-HT_{1A}-exemplares incluem, sem limitação, depressão, distúrbios depressivos maiores episódicos ou recorrentes, distúrbios distímicos, neurose depressiva e depressão neurótica, depressão melancólica incluindo anorexia, perda de peso, insônia, despertar pela manhã precoce ou retardo psicomotor; depressão atípica (ou depressão reativa) incluindo apetite aumentado, hipersônia, irritabilidade ou agitação psicomotora, distúrbio afetivo sazonal, depressão pediátrica, depressão induzida por abuso infantil e depressão pós-parto; distúrbios bipolares ou depressão maníaca, por exemplo, distúrbios bipolar I, distúrbio bipolar II e distúrbios ciclomíticos; distúrbio de conduta; distúrbio de comportamento disruptivo; distúrbio de atenção e de aprendizagem tais como distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD) e dislexia; distúrbios comportamentais associados com mental, distúrbios autísticos, distúrbio de desenvolvimento perversivo e distúrbio de conduta; distúrbios de ansiedade tal como distúrbio de pânico com ou sem agorafobia, agorafobia sem história de distúrbio de pânico, fobias específicos, por exemplo, fobias de animal específicas, ansiedade social, fobia social, distúrbios obsessivo-compulsivo, distúrbios de estresse incluindo distúrbio de estresse pós-traumático e distúrbio de estresse agudo, e distúrbios de ansiedade generalizados; transtorno da personalidade limítrofe; esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, por exemplo, distúrbios esquizofreniformes, distúrbios esquizoafetivos, distúrbios de ilusão, breves distúrbios psicóticos, distúrbios psicóticos compartilhados, distúrbios psicóticos com ilusões ou alucinações, episódios psicóticos de ansiedade, ansiedade associadas com psicose, distúrbios de humor psicóticos tal como distúrbio depressivo maior severo; distúrbios de humor associados com distúrbios psicóticos tais como mania aguda e depressão associadas com distúrbio bipolar; distúrbios de humor associados com esquizofrenia, distúrbio psicótico induzido por substância, distúrbio psicótico compartilhados, e distúrbio psicótico devido a uma condição médica geral; delírio, demência, e amnésico e outros distúrbios cognitivos ou neurodegenerativos, tal como doença de Parkinson (PD), doença de

Huntington (HD), doença de Alzheimer, demência senil, demência do tipo Alzheimer, comprometimento cognitivo brando (MCI), distúrbios de memória, perda de função executiva, demência vascular, e outras demências, por exemplo, devido à doença de HIV, trauma de cabeça, doença de Parkinson, doença de Huntington, doença de Pick, doença de Creutzfeldt-Jakob, ou devido à etiologias múltiplas; déficits cognitivos associados com condições neurológicas incluindo, por exemplo, doença de Parkinson (PD), doença de Huntington (HD), doença de Alzheimer; distúrbios de movimento tal como acinesias, discinesias, incluindo discinesia paroxismal familiar, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, PALSYS e síndrome rígida acinética; distúrbios de movimento extra-piramidais tais como distúrbios de movimento induzidos por medicação, por exemplo, Parkinsonismo induzido por neuroléptico, síndrome maligna neuroléptica, distonia aguda induzida por neuroléptico, acatisia aguda induzida por neuroléptico, discinesia tardia induzida por neuroléptico e tremor postural induzida por medicação; vícios e dependências químicas (por exemplo, dependências em, ou vícios em, álcool, heroína, cocaína, benzodiazepinas, nicotina, ou fenobarbitol); vício comportamental tal como um vício em jogo; e distúrbios oculares tais como glaucoma e retinopatia isquêmica; disfunção sexual associadas com tratamento de fármaco (por exemplo, disfunção sexual associadas com SSRI's).

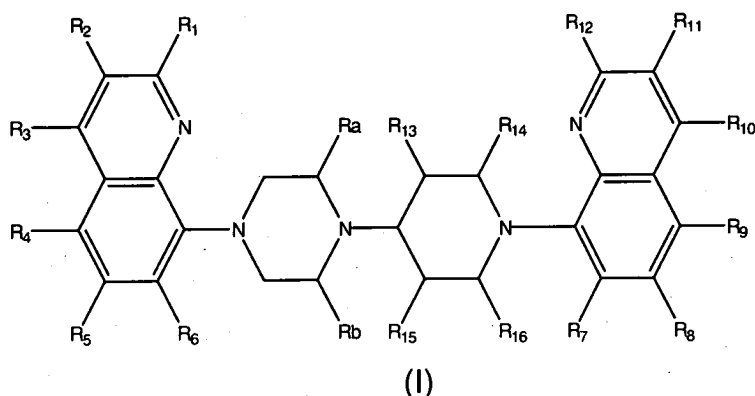
Um exemplo não limitante de um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} é um distúrbio relacionado com cognição (por exemplo, disfunção cognitiva). Distúrbios exemplares relacionados com cognição incluem, sem limitação, comprometimento cognitivo brando (MCI), demência, delírio, distúrbio amnésico, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, distúrbios de memória incluindo déficits de memória associados com depressão, demência senil, demência de doença de Alzheimer, déficits cognitivos ou disfunção cognitiva associada com condições neurológicas incluindo, por exemplo, Doença de Parkinson (PD), Doença de Huntington (HD), doença de Alzheimer, depressão e esquizofrenia (e outros distúrbios psicóticos tais como paranóia e enfermidade mano-depressiva); disfunção cognitiva em esquizofrenia, distúrbios de atenção e aprendizagem tais como dis-

túrbio de déficit de atenções (por exemplo, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD)) e dislexia, disfunção cognitiva associada com distúrbios progressivos tais como síndrome de Down e síndrome X frágil, perda de função executiva, perda de linformação de apredizagem, demência vascular, esquizofrenia, declínio cognitivo, distúrbio neurodegenerativo, e outras demências, por exemplo, devido à doença de HIV, trauma de cabeça, Doença de Parkinson, Doença de Huntington, Doença de Pick, doença Creutzfeldt-Jakob, ou devido à etiologias múltiplas. Distúrbios relacionados com cognições também incluem, sem limitação, disfunção cognitiva associada com MCI e demências tais como demências Lewy Body, vasculares, e pós acidente vascular cerebral. Disfunção cognitiva associada com procedimentos cirúrgicos, lesão cerebral traumática ou acidente vascular cerebral pode também ser tratada de acordo com a presente invenção.

Outro exemplo não limitante de um distúrbio relacionado com HT1A é um distúrbio relacionado com ansiedade. Distúrbios exemplares relacionadas com ansiedade incluem, sem limitação, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, distúrbio obsessivo compulsivo, vício de substância, abstinência de droga, vício em álcool ou nicotina, distúrbio de pânico, ataques de pânico, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio distórico pré-mestruar, distúrbio de ansiedade social, distúrbios alimentares tais como anorexia nervosa e bulimia nervosa, estimulação de vasomotor, e fobias, incluindo fobia social, agorafobia, e fobias específicas. Adicção de substância inclui, sem limitação, vício em droga, álcool ou nicotina.

25 Compostos da Invenção

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos compostos da Fórmula (I):



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$, e R_{16} , são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, -CF₃,
 5 -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O),
 -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou
 -CON(R₂₅)₂;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

10 R_{25} é -H; ou (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -
 alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila linear ou ramificada.

Em uma modalidade, R_1 é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em outra modalidade, R_1 é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, ou halogênio.
 15 Em uma outra modalidade, R_1 é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$, e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em ainda outra modalidade, R_1 é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7,$
 20 R_8, R_9, R_{10}, R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_1 é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$, e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em outra modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, halogênio, ou
 25 -CF₃ e um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, ou halogênio. Em uma outra modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, -OR₂₅, halogênio, ou

-CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em ainda outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio. Em uma outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em ainda outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; e R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio. Em uma outra modalidade, um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e os grupos R restantes são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em outra modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma outra modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN e um de R₄ ou R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em

uma modalidade R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e todos outros grupos R são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R

5 restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em outra modalidade, R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma outra mo-

10 dalidade, R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila,

15 -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN e um de R_4 ou R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e todos outros grupos R são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} ,

20 e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_7 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R_7 é -H, (C₁-C₆)-alquil ou halogênio. Em uma modalidade, R_7 é (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂

25 ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_7 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidro-

30 gênio.

Em uma modalidade, R_{10} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R_{10} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅,

5 grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₁₀ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

10 -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R₁₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, ou -CF₃. Em uma modalidade, R₁₁ é -CH₃, -F ou -CF₃. Em uma modalidade, R₁₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, ou -NO₂. Em uma modalidade, R₁₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₁₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, halogênio, ou $-CF_3$. Em uma modalidade, R_{12} é $-CH_3$, -F ou $-CF_3$. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, ou $-NO_2$. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$;

um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halo-

gênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$. Em outra modalidade, R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$ e um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$ e R_9 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_5 é $-\text{OR}_{25}$ e um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$. Em uma modalidade, R_5 é $-\text{OR}_{25}$ e R_9 é halogênio. Em uma modalidade, R_5 é $-\text{OR}_{25}$ e R_9 é halogênio e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; dois de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; três de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; R_9 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; e dois de R_{10} , R_{11} e R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$. Em outra modalidade, R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; R_9 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; dois de R_{10} , R_{11} , R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é $-\text{OR}_{25}$; R_9 é

halogênio; dois de R_{10} , R_{11} , R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é $-OCH_3$; R_9 é halogênio; dois de R_{10} , R_{11} , R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$,
 5 halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R_5 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; R_{10} e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em
 10 algumas modalidades, R_5 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; R_{10} e R_{11} são cada qual independentemente -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1 - C_6)-alquila,
 15 $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; R_{11} e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R_5 é -H ou $-OR_{25}$, R_9 é -H ou halogênio, R_{10} e R_{12} são cada qual independentemente, -H, halogênio, ou $-CF_3$; e
 20 cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em outra modalidade, R_4 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C_1 - C_6)-
 25 alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma outra modalidade, R_4 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} ; R_{12} é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1 - C_6)-alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1 - C_6)-alquila, halogênio, $-CF_3$, ou $-OR_{25}$.
 30

Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

5 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

10 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , e R_{11} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , e R_{11} são cada qual hidrogênio.

15 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 e R_{11} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em outra modalidade, R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

20 Em uma modalidade, R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , e R_{11} são cada qual hidrogênio.

25 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} são cada qual hidrogênio.

30 Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 é -H, -CF₃ ou (C₁-C₆)-alquila; R_4 e R_5 são

cada qual -H, halogênio, -OR₂₅, ou -CF₃; R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual -H, halogênio, -alquila, -OR₂₅, -CF₃, ou -NO₂; e R₁₆ é -H ou -CH₃.

Em uma modalidade, qualquer um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN.

Em uma modalidade, qualquer um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂, ou -CN; e quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃.

Em uma modalidade, qualquer um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂, ou -CN; e quaisquer três de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃.

Em uma modalidade, qualquer um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃.

Em uma modalidade, qualquer um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂, ou -CN; e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃.

Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN.

Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN; em que os quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ podem estar no mesmo anel do quinolina ou em diferentes anéis.

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-

alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN. Em uma modalidade, R₅ é -OR₂₅; qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN.

5 Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN; em que os quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ podem
10 estar no mesmo anel do quinolina ou em diferentes anéis.

 Em uma modalidade, R₅ é -OR₂₅; R₉ é halogênio; qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e quaisquer dois de R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; em que os quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁,
15 e R₁₂ podem estar no mesmo anel do quinolina ou em diferentes anéis.

 Em uma modalidade, R₁ é -H ou (C₁-C₆)-alquila; R₂, R₈, e R₉ são cada qual -H ou halogênio; R₄ é -H, halogênio, -OR₂₅, ou -CF₃; R₅ é -H, halogênio, ou -OR₂₅; e R₃, R₆, R₇, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R_a e R_b são cada qual hidrogênio.

20 Em uma modalidade, R₁ é -H ou -CH₃; R₂, R₈, e R₉ são cada qual -H ou F; R₄ é -H, F, -OCH₃, ou -CF₃; R₅ é -H, F, ou -OCH₃; e R₃, R₆, R₇, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R_a e R_b são cada qual hidrogênio.

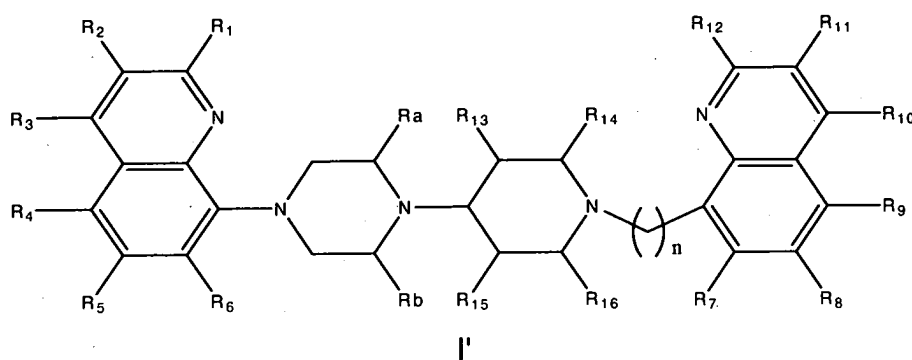
 Em uma modalidade, R₂₅ é (C₁-C₆)-haloalquila.

 Em outra modalidade, R₂₅ é (C₁-C₆)-fluoroalquila.

25 Em uma modalidade, R₂₅ é (C₁-C₆)-alquila. Em uma modalidade, R₂₅ é -CH₃.

 Em uma modalidade, os compostos de Fórmula (I) são antagonistas do receptor 5-HT_{1A}. Em outra modalidade, os compostos de Fórmula (I) são agonistas do receptor 5-HT.

30 Em outro aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmula (I'):



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que 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} , e R_{16} ,
são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila,
5 (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -
OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅,
-NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃;

10 R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-
alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; e n é 0, 1, ou 2.

Em uma modalidade, R_1 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio,
ou -CF₃. Em outra modalidade, R_1 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou
-CF₃ e um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio.
Em uma outra modalidade, R_1 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou
15 -CF₃; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e
 R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em ainda outra modali-
dade, R_1 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{13} , R_{14} ,
 R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ,
 R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_1 é
20 -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio,
ou -CF₃. Em outra modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou
-CF₃ e um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio.
25 Em uma outra modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou
-CF₃; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e
 R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em ainda outra modali-

dade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 ,

5 R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em outra modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, um
10 de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃, e R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em ainda outra modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-
15 C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio. Em uma outra modalidade, um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

20 Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio; e n é 1. Em uma modalidade, R_5 é -H ou -OR₂₅; 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio; e n é 1. Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ha-
25 logênio ou -CF₃; 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio; e n é 2. Em uma modalidade, R_5 é -H ou -OR₂₅; 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio; e n é 2.

Em uma modalidade, R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio,
30 -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em outra modalidade, R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R_a e R_b são cada qual indepen-

dentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma outra modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e

5 cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN e um de R₄ ou R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e todos outros grupos R são cada qual hidrogênio. Em uma modalida-

10 de, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em outra modalidade, R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅,

15 halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma outra modalidade, R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃;

20 um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN e um de R₄ ou R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e

25 todos outros grupos R são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R₇ é -H, (C₁-C₆)-alquil ou halogê-

30 nio. Em uma modalidade, R₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ha-

logênio, ou $-\text{CF}_3$; e R_a e R_b são cada qual independentemente $-\text{H}$ ou $-\text{CH}_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_7 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{10} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$. Em uma modalidade, R_{10} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$. Em uma modalidade, R_{10} é $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{F}$ ou $-\text{CF}_3$. Em uma modalidade, R_{10} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; R_a e R_b são cada qual independentemente $-\text{H}$ ou $-\text{CH}_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_{10} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{11} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$. Em uma modalidade, R_{11} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, halogênio, ou $-\text{CF}_3$. Em uma modalidade, R_{11} é $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{F}$ ou $-\text{CF}_3$. Em uma modalidade, R_{11} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; R_a e R_b são cada qual independentemente $-\text{H}$ ou $-\text{CH}_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_{11} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{12} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$. Em uma modalidade, R_{12} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, halogênio, ou $-\text{CF}_3$. Em uma modalidade, R_{12} é $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{F}$ ou $-\text{CF}_3$. Em uma modalidade, R_{12} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; e R_a e R_b são cada qual independentemente $-\text{H}$ ou $-\text{CH}_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_{12} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -

alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e um de $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ e R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em outra modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e um de $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e R_9 é (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$, e R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; dois de $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$, e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; três de $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$, e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e dois de R_{10}, R_{11} e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em outra modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; dois de R_{10}, R_{11}, R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é -H ou $-OR_{25}$; R_9 é -H ou halogênio; dois de R_{10}, R_{11}, R_{12} são cada qual independentemen-

te -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R₅ é -H, ou -OCH₃; R₉ é -H ou halogênio; dois de R₁₀, R₁₁, R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; R₁₀ e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; R₁₀ e R₁₁ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; R₁₁ e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em algumas modalidades, R₅ é -H ou -OR₂₅; R₉ é -H ou halogênio; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R₅ é -H ou -OR₂₅, R₉ é -H ou halogênio; R₁₀ e R₁₂ são cada qual independentemente -H, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁; R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅.

Em uma modalidade, R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂,

R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

5 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

10 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , e R_{11} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , e R_{11} são cada qual hidrogênio.

15 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 e R_{11} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em outra modalidade, R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

20 Em uma modalidade, R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

25 Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

30 Em uma modalidade, qualquer um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio ou $-CF_3$; e qualquer um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$.

Em uma modalidade, qualquer um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$; e quaisquer dois

de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃.

Em uma modalidade, qualquer um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂, ou -CN; e quaisquer três de
5 R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃.

Em uma modalidade, qualquer um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃.

10 Em uma modalidade, qualquer um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂, ou -CN; e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃.

Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅,
15 halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN.

Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada
20 qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN; em que os quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ podem estar no mesmo anel do quinolina ou em diferentes anéis.

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅,
25 halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN.

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada
30 qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN; em que os quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ podem estar no mesmo anel do quinolina ou em diferentes anéis.

Em uma modalidade, R_1 é -H ou (C_1-C_6) -alquila; R_2 , R_8 , e R_9 são cada qual -H ou halogênio; R_4 é -H, halogênio, $-OR_{25}$, ou $-CF_3$; R_5 é -H, halogênio, ou $-OR_{25}$; e R_3 , R_6 , R_7 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_a e R_b são cada qual hidrogênio.

- 5 Em uma modalidade, R_1 é -H ou $-CH_3$; R_2 , R_8 , e R_9 são cada qual -H ou F; R_4 é -H, F, $-OCH_3$, ou $-CF_3$; R_5 é -H, F, $-OCH_3$; e R_3 , R_6 , R_7 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_a e R_b são cada qual hidrogênio.

- Em uma modalidade, R_1 é -H, $-CF_3$ ou (C_1-C_6) -alquila; R_4 e R_5 são cada qual -H, halogênio, $-OR_{25}$, ou $-CF_3$; R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual -H, halogênio, -alquila, $-OR_{25}$, $-CF_3$, ou $-NO_2$; R_{16} é -H ou $-CH_3$.

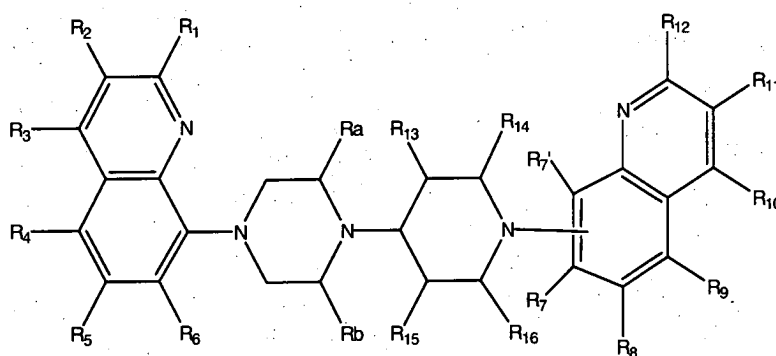
Em uma modalidade, R_{25} é (C_1-C_6) -haloalquila.

Em outra modalidade, R_{25} é (C_1-C_6) -fluoroalquila.

Em uma modalidade, R_{25} é (C_1-C_6) -alquila. Em uma modalidade, R_{25} é $-CH_3$.

- 15 Em uma modalidade, os compostos de Fórmula (I) são antagonistas do receptor 5-HT_{1A}. Em outra modalidade, os compostos de Fórmula (I) são agonistas do receptor 5-HT_{1A}.

Em outro aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmula (I''):



20

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

- em que 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} , e R_{16} , são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, ou

-CON(R₂₅)₂ exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; e

5 em que o grupo piperidina pode ser ligado ao não heteroátomo contendo anel do quinolina através das posições R₇, R_{7'}, R₈, ou R₉.

Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio.

10 Em uma outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio ou -CF₃; a piperadina é conectada através de um de R₇, R_{7'}, R₈, ou R₉; e cada grupo R restante da quinolina conectada a piperidina são cada qual hidrogênio.

Em ainda outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; a piperadina é conectada através de R₇; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em ainda outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; a piperadina é conectada através de R₇; e cada grupo R restante é hidrogênio.

20 Em ainda outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; a piperadina é conectada através de R₈; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em ainda outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio;

25 a piperadina é conectada através de R₉; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃, a piperadina é conectada através de R₇, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃, a piperadina é conectada através de R₇, e cada grupo R restante é hidrogênio.

30 Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃, a piperadina é conectada através de R₈, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃,

a piperadina é conectada através de R₉, e cada grupo R restante é hidrogênio.

- Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio.
- 5 Em uma outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; a piperadina é conectada através de um de R₇, R₇, R₈, ou R₉; e cada grupo R restante da quinolina conectada a piperidina são cada qual hidrogênio. Em
- 10 ainda outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; a piperadina é conectada através de R₇; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em
- 15 ainda outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; a piperadina é conectada através de R₇; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em
- 20 ainda outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; a piperadina é conectada através de R₈; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em
- 25 ainda outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; a piperadina é conectada através de R₉; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em
- 30 uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃, a piperadina é conectada através de R₇, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em
- uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃, a piperadina é conectada através de R₇, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em
- uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃, a piperadina é conectada através de R₈, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em
- uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃, a piperadina é conectada através de R₉, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em
- uma outra modalidade, um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em outra modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , ou R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em algumas modalidades, R_5 é -H ou -OR₂₅ e R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em algumas modalidades, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, R_9 é -H ou halogênio e cada grupo R restante é -H ou hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma outra modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} ; R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma outra modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R_7 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN, e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma modalidade, a piperadina é conectada através de R_7 ; R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R_7 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, a piperadina é conectada através de R_7 ; R_5 é -H ou -OR₂₅; e R_7 é -H ou halogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; dois de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} ; R_{12} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada; e cada grupo R restante é

hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; dois de $R_7, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12}$ são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$ exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada; um de $R_{13}, R_{14}, R_{15},$ e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; três de $R_7, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}; R_{12}$ são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$ exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada; um de $R_{13}, R_{14}, R_{15},$ e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e dois de R_{10}, R_{11} e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em outra modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; dois de R_{10}, R_{11}, R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em algumas modalidades, R_5 é -H ou $-OR_{25}$; R_9 é -H ou halogênio; dois de R_{10}, R_{11}, R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em algumas modalidades, R_5 é -H ou $-OCH_3$; R_9 é -H ou halogênio; dois de R_{10}, R_{11}, R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em algumas modalidades, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; R_7, R_{10} e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila,

-OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em algumas modalidades, R₅ é -H, -(C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; R₁₀ e R₁₁ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em algumas modalidades, R₅ é -H, -(C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; R₁₁ e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₇, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₇, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₇, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅.

Em uma modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em outra modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma outra modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁,

- R_2, R_3, R_4, R_5 , e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em
- 5 uma modalidade, R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN e um de R_4 ou R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma modalidade R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e todos outros grupos R são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma
- 10 modalidade, R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.
- 15 Em uma modalidade, R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em outra modalidade, R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 e R_6 , é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o
- 20 grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma outra modalidade, R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em
- 25 uma modalidade, R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN e um de R_4 ou R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em uma modalidade R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e todos outros grupos R são cada qual hidrogênio exceto para o grupo
- 30 R através do qual a piperidina é conectada. Em uma modalidade, R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_{13}, R_{14}, R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e cada grupo R restante é hi-

drogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_7 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em uma modalidade, R_7 é -H, (C_1-C_6) -alquila ou halogênio. Em uma modalidade, R_7 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma modalidade, R_7 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_{10} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em uma modalidade, R_{10} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$. Em uma modalidade, R_{10} é -H, CH_3 , $-OCH_3$, $-F$ ou $-CF_3$. Em uma modalidade, R_{10} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma modalidade, R_{10} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_{11} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em uma modalidade, R_{11} é -H, (C_1-C_6) -alquila, halogênio, ou $-CF_3$. Em uma modalidade, R_{11} é -H, $-CH_3$, $-F$ ou $-CF_3$. Em uma modalidade, R_{11} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma modalidade, R_{11} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio, exceto para o

grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, ou -CF₃. Em uma modalidade, R_{12} é -H, -CH₃, -F ou -CF₃. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_7' , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} , são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_7' , R_8 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} , são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_7' , R_8 , R_9 , R_{11} , e R_{12} , são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_7' , R_8 , R_9 , R_{10} , e R_{11} , são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_7' , R_8 , e R_{11} , são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_7' , R_8 , R_9 , e R_{11} , são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_7' , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} , são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

ridina é conectada.

Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

- 5 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

- 10 Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_7 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em outra modalidade, R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

- 15 Em uma modalidade, R_3 , R_6 , R_7 , R_7 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

- 20 Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

- Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

- 25 Em uma modalidade, R_1 é -H ou (C_1-C_6) -alquila; R_4 e R_5 são cada qual independentemente -H, halogênio, $-OR_{25}$, ou $-CF_3$; R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, halogênio, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, $-CF_3$, NO_2 ou CN exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

- 30 Em uma modalidade, R_5 é -H, halogênio, ou $-OR_{25}$; e R_3 , R_6 , R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_1 é -H ou (C_1-C_6) -alquila; R_2 , R_8 , e R_9 são

cada qual -H ou halogênio; R_4 é -H, halogênio, $-OR_{25}$, ou $-CF_3$; R_5 é -H, halogênio, ou $-OR_{25}$; e R_3 , R_6 , R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada. Em uma modalidade, R_1 é -H ou (C_1-C_6) -alquila; R_2 , R_8 , e R_9 são cada qual -H ou F; R_4 é H, F, $-OR_{25}$, ou $-CF_3$; R_5 é -H, F, ou $-OR_{25}$; e R_3 , R_6 , R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, qualquer um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio; e qualquer um de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$ exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio ou $-CF_3$; e qualquer um de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio ou $-CF_3$; e quaisquer dois de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio ou $-CF_3$; e quaisquer três de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, qualquer um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio; e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio.

Em uma modalidade, qualquer um de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$ exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada; e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio ou $-CF_3$.

Em uma modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou

halogênio; e qualquer um de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; e quaisquer dois de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada; em que os quaisquer dois de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} podem estar no mesmo anel do quinolina ou em diferentes anéis.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; e qualquer um de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; e quaisquer dois de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada; em que os quaisquer dois de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} podem estar no mesmo anel do quinolina ou em diferentes anéis.

Em uma modalidade, a piperidina N é conectada através do R_7 da quinolina. Em outra modalidade, a piperidina N é conectada através do R_7 da quinolina. Em ainda outra modalidade, a piperidina N é conectada através do R_8 da quinolina. Em ainda outra modalidade, a piperidina N é conectada através do R_9 da quinolina.

Em uma modalidade, R_{25} é (C₁-C₆)-haloalquila.

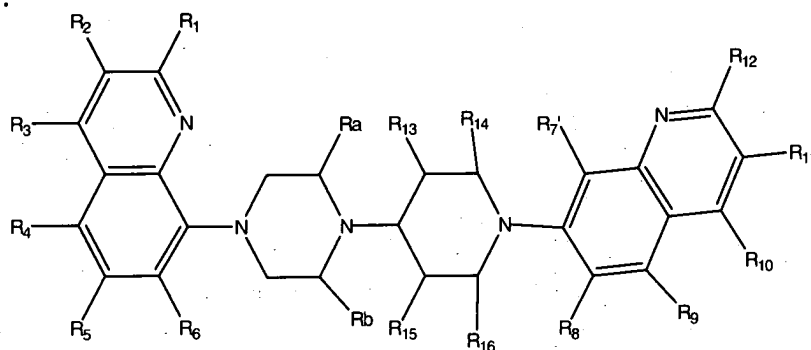
Em outra modalidade, R_{25} é (C₁-C₆)-fluoroalquila.

Em uma modalidade, R_{25} é (C₁-C₆)-alquila. Em uma modalidade, R_{25} é -CH₃.

Em uma modalidade, os compostos de Fórmula (I'') são antago-

nistas do receptor 5-HT_{1A}. Em outra modalidade, os compostos de Fórmula (I'') são agonistas do receptor 5-HT_{1A}.

Em outra modalidade, os compostos de Fórmula (I'') têm a Fórmula (I''a):



I''a

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que R_a, R_b, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, e R₂₅ são definidos como acima para Fórmula (I'')

Em uma modalidade, R₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em outra modalidade, R₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio. Em uma outra modalidade, R₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em ainda outra modalidade, R₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio. Em uma outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em ainda outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄,

R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

- 5 Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em outra modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio. Em uma outra modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e
- 10 R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em ainda outra modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 ,
- 15 R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio. Em uma outra modalidade, um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

- Em uma modalidade, R_7 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R_7 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_7 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 ,
- 20 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_7 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

- Em uma modalidade, R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em outra modalidade, R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma outra
- 30

modalidade, R_8 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_8 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_4 ou R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$, R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade R_8 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e todos outros grupos R são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_8 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em outra modalidade, R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma outra modalidade, R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_4 ou R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$, e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e todos outros grupos R são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{10} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em uma modalidade, R_{10} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$. Em uma modalidade, R_{10} é -H, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-F$ ou $-CF_3$.

Em uma modalidade, R_{10} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_{10} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{11} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R_{11} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, ou -CF₃. Em uma modalidade, R_{11} é -H, -CH₃, -F ou -CF₃. Em uma modalidade, R_{11} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, ou -NO₂. Em uma modalidade, R_{11} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_{11} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, ou -CF₃. Em uma modalidade, R_{12} é -H, -CH₃, -F ou -CF₃. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, ou -NO₂. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em outra modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} é -H, (C₁-C₆)-

alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e R_9 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e R_7 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é $-H$ ou $-OR_{25}$ e R_7 é $-H$ ou halogênio; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; dois de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; três de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e dois de R_{10} , R_{11} e R_{12} são cada qual independentemente $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em outra modalidade, R_5 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; dois de R_{10} , R_{11} , R_{12} são cada qual independentemente $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é $-H$ ou $-OR_{25}$; R_9 é $-H$ ou halogênio; dois de R_{10} , R_{11} , R_{12} são cada qual independentemente $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R

restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é -H ou $-OCH_3$; R_9 é -H ou halogênio; dois de R_{10} , R_{11} , R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; R_{10} e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; R_{10} e R_{11} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; R_{11} e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$. Em outra modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma outra modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} ; R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, halogênio, $-CF_3$, ou $-OR_{25}$.

Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

5 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , e R_{11} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , e R_{11} são cada qual hidrogênio.

10 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 e R_{11} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

Em outra modalidade, R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

15 Em uma modalidade, R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, 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} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

20 Em uma modalidade, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, qualquer um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂, ou -CN; e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃.

25 Em uma modalidade, qualquer um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN.

Em uma modalidade, qualquer um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃.

30 Em uma modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C₁-

C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN.

Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃,
5 -NO₂, ou -CN; em que os quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ podem estar no mesmo anel do quinolina ou em diferentes anéis.

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃, -NO₂, ou -CN.
10

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e qualquer um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃,
15 -NO₂, ou -CN; em que os quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ podem estar no mesmo anel do quinolina ou em diferentes anéis.

Em uma modalidade, R₁ é -H ou (C₁-C₆)-alquila; R₂, R₈, e R₉ são cada qual independentemente -H ou halogênio; R₄ é -H, halogênio, -OR₂₅, ou -CF₃; R₅ é -H, halogênio, ou -OR₂₅; e R₃, R₆, R₇, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R_a e R_b são cada qual hidrogênio.
20

Em uma modalidade, R₁ é -H ou -CH₃; R₂, R₈, e R₉ são cada qual independentemente -H ou F; R₄ é -H, F, -OCH₃, ou -CF₃; R₅ é -H, F, -OCH₃; e R₃, R₆, R₇, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R_a e R_b são cada qual hidrogênio.
25

Em uma modalidade, R₁ é -H, -CF₃ ou (C₁-C₆)-alquila; R₄ e R₅ são cada qual independentemente -H, halogênio, -OR₂₅, ou -CF₃; R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, -CF₃, ou -NO₂; R₁₆ é -H ou -CH₃.

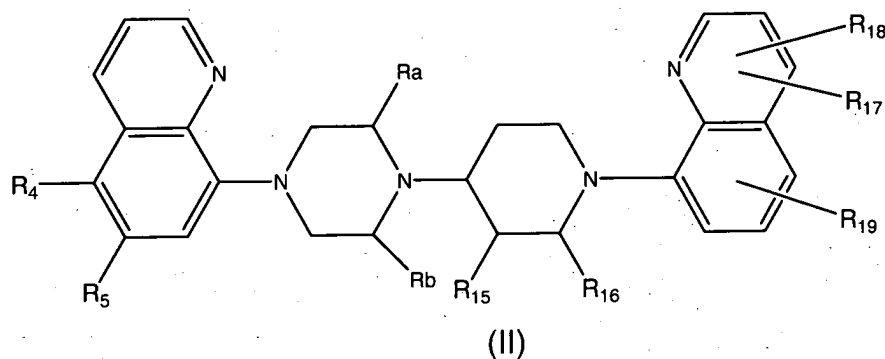
Em uma modalidade, R₂₅ é (C₁-C₆)-haloalquila.
30

Em outra modalidade, R₂₅ é (C₁-C₆)-fluoroalquila.

Em uma modalidade, R₂₅ é (C₁-C₆)-alquila. Em uma modalidade,

R_{25} é $-\text{CH}_3$.

Em outro aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmula (II):



5

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que R_a , R_b , R_4 , R_5 , R_{15} , R_{16} , e R_{25} são definidos como acima para Fórmula (I);

R_{17} , R_{19} , e R_{19} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -haloalquila, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquenila, ou $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquinila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{SR}_{25}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{25})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{25})_2$, $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{COR}_{25}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{25}\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{25}\text{COR}_{25}$, $-\text{NR}_{25}\text{CON}(\text{R}_{25})_2$, ou $-\text{CON}(\text{R}_{25})_2$; e

R_4 e R_5 ambos não podem ser hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 e R_5 são cada qual independentemente $-\text{H}$, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila; R_{15} e R_{16} são cada qual independentemente $-\text{H}$ ou $-\text{CH}_3$; e R_{17} , R_{18} , e R_{19} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$. Em uma modalidade, R_4 e R_5 são cada qual independentemente $-\text{H}$, $-\text{OCH}_3$, F , ou $-\text{CH}_3$; R_{15} e R_{16} são cada qual independentemente $-\text{H}$ ou $-\text{CH}_3$; e R_{17} , R_{18} , e R_{19} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, ou $-\text{Br}$.

Em uma modalidade, R_4 e R_5 são cada qual independentemente $-\text{H}$, ou $-\text{OR}_{25}$; R_{15} e R_{16} são cada qual independentemente $-\text{H}$ ou $-\text{CH}_3$; e R_{17} , R_{18} , e R_{19} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, ou $-\text{CF}_3$. Em uma modalidade, R_4 e R_5 são cada qual independentemente $-\text{H}$, ou $-\text{OR}_{25}$; R_a , R_b , R_{15} e R_{16} são hidrogênio; e R_{17} , R_{18} , e R_{19} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, ou $-\text{CF}_3$.

25

Em outra modalidade, R₁₉ está na posição relativa ao nitrogênio da piperidina.

Em uma modalidade, R₁₇ e R₁₈ são localizados nas posições 2 e 4 do anel de quinolina (isto é, nas posições relativas *orto* ou *para* para o nitrogênio do anel de quinolina).

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃.

Em outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₁₅ e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio.

Em ainda outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R₁₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R₄ e R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio, e R₄ e R₁₅ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e R₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ e R₁₉ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₁₇, R₁₈ e R₁₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em outra modalidade, R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₇, R₁₈ e R₁₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₅, R₁₇, R₁₈, e R₁₉ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e R₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₅ é -H, -OR₂₅ ou halogênio; R₁₇ e R₁₈ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; R₁₉ é -H ou halogênio; e R_a, R_b, R₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃.

Em outra modalidade, R₄ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio.

Em uma outra modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de R_{15} e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio; e R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual hidrogênio.

Em ainda outra modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_{15} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e R_5 e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio, e R_5 e R_{15} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio ou $-CF_3$ e R_5 , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e um de R_{17} , R_{18} e R_{19} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e dois de R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$.

Em uma modalidade, R_5 , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$.

Em outra modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e um de R_{17} , R_{18} e R_{19} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em outra modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e dois de R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de R_{17} , R_{18} e R_{19} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$; um de R_{15} e R_{16} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e quaisquer dois de R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e um de R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃.

- 5 Em uma modalidade, R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e um de R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃.

- 10 Em uma modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R_{17} , R_{18} e R_{19} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃.

Em outra modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R_{17} , R_{18} e R_{19} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

- 15 Em uma outra modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{17} , R_{18} e R_{19} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R_{15} e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ou halogênio; e cada grupo R restante é hidrogênio.

- 20 Em uma outra modalidade, R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e quaisquer dois de R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em uma modalidade, R_4 , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e cada grupo R restante é hidrogênio.

- 25 Em uma modalidade, um de R_{15} e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅. Em uma outra modalidade, um de R_{15} e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

- 30 Em uma outra modalidade, um de R_{15} e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 , R_{15} , R_{16} , R_{17} , e R_{18} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 , R_{15} , R_{16} , R_{17} , e R_{18} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 , R_{15} , R_{16} , e R_{19} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, -OR₂₅ ou halogênio; R_4 , R_{15} , R_{16} , R_{17} , e R_{18} são cada qual hidrogênio; e R_{19} é -H ou halogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, -OCH₃ ou F; R_4 , R_{15} , R_{16} , R_{17} , e R_{18} são cada qual hidrogênio; e R_{19} é -H ou F.

Em uma modalidade, R_5 é -H, -OCH₃ ou F; R_4 , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio; e um de R_{18} ou R_{19} é -H ou F. Em uma modalidade, R_5 é -H, -OCH₃ ou F; R_4 , R_{15} , R_{16} e R_{17} são cada qual hidrogênio; e R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente -H, -CH₃ ou halogênio.

Em uma modalidade, R_4 é hidrogênio, R_5 é -H, -OR₂₅; e R_{17} , R_{18} , e R_{19} são cada qual independentemente -H, -OR₂₅, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, ou -CF₃. Em uma modalidade, R_4 é hidrogênio, R_5 é -OR₂₅; R_{17} , e R_{18} são cada qual independentemente -H, -OR₂₅, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, ou -CF₃; e R_{19} é -H ou halogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, -OR₂₅ ou halogênio; R_{17} e R_{18} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; R_{19} é H ou halogênio; e R_a , R_b , R_4 , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_5 é -H, -OCH₃ ou F; R_{17} é -H, -OCH₃; R_{18} é -H, -CF₃; R_{19} é -H, F; e R_a , R_b , R_4 , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_4 é -H, -OR₂₅ ou halogênio; R_5 , R_{15} , R_{16} , R_{17} e R_{18} são cada qual hidrogênio; e R_{19} é -H ou halogênio. Em uma modalidade, R_5 é -H, -OCH₃ ou F; R_4 , R_{15} , R_{16} e R_{19} são cada qual hidrogênio; e R_{17} e R_{18} são cada qual -H, -CH₃ ou halogênio.

Em uma modalidade, R₄ é -H, -OCH₃ ou F; R₅, R₁₅, R₁₆, R₁₇ e R₁₈ são cada qual hidrogênio; e R₁₉ é -H ou F.

Em uma modalidade, R₄ é -H, -OCH₃ ou F; R₅, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio; e um de R₁₈ ou R₁₉ é -H ou F. Em uma modalidade, R₄ é -H, -OCH₃ ou F; R₅, R₁₅, R₁₆ e R₁₇ são cada qual hidrogênio; e R₁₈ e R₁₉ são cada qual -H, -CH₃ ou halogênio. Em uma modalidade, R₄ é -H, -OCH₃ ou F; R₄, R₁₅, R₁₆ e R₁₉ são cada qual hidrogênio; e R₁₇ e R₁₈ são cada qual -H, -CH₃ ou halogênio.

Em uma modalidade, os compostos de Fórmula (II) são antagonistas do receptor 5-HT_{1A}.

Em outra modalidade, os compostos de Fórmula (II) são agonistas do receptor 5-HT_{1A}.

Exemplos ilustrativos de compostos de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), ou Fórmula (1''a) e Fórmula (II) são estabelecidos abaixo e incluem, sem limitação,:

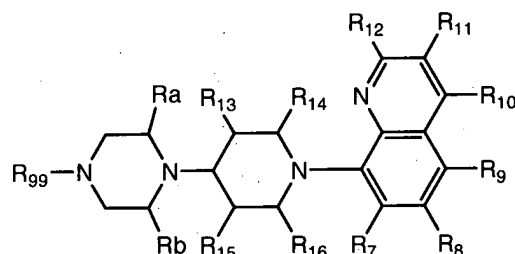
- 6-metóxi-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;
- 6-fluoro-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;
- 5-fluoro-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;
- 7-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina;
- 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-metóxi-8-(4-(1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
- 5-fluoro-4-metóxi-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-metóxi-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-metóxi-8-[4-(2-metilquinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;
 5 6-fluoro-8-(4-(1-(2-metilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
 6-metóxi-8-[4-(3-metilquinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;
 6-metóxi-8-(4-(1-(4-metilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
 6-metóxi-8-(4-(1-(2,4-dimetilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
 6-metóxi-8-(4-(1-(2,4-dimetil-5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-
 10 il)quinolina;
 6-metóxi-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-metóxi-8-(4-(1-(6-bromoquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
 15 6-metóxi-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-metóxi-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina;
 6-metóxi-8-{4-[1-(2-trifluorometil-4-metoxiquinolin-7-il)piperidin-4-il]piperazin-
 1-il}quinolina;
 20 6-metóxi-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)-
 25 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;
 30 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;

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

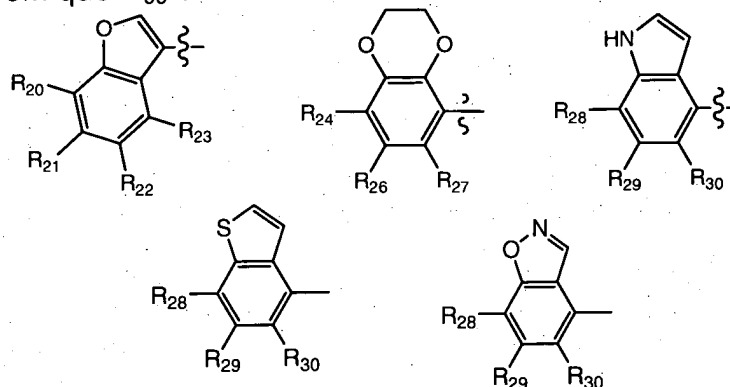
Em um outro aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmula (III):



(III)

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes

em que R₉₉ é selecionado de:



e R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉ e R₃₀ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada.

Em uma modalidade, qualquer de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e os restantes R₇-R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, qualquer de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e os restan-

tes R₇-R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, qualquer de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, halogênio, ou -CF₃; e os restantes R₇-R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, qualquer de R₇, R₈, R₉, R₁₀,
5 R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, halogênio, ou -CF₃; e os restantes R₇-R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e os restantes R₇-R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em
10 uma modalidade, quaisquer dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e os restantes R₇-R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, quaisquer três de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, halogênio, ou -CF₃ e os restantes
15 R₇-R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, quaisquer três de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, halogênio, ou -CF₃ e os restantes R₇-R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, ha-
20 logênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R_a e R_b são cada qual independente-
mente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalida-
de, R₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁,
R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada
25 grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₁₀ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R₁₀ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅,
halogênio, ou -CF₃. Em uma modalidade, R₁₀ é -H, -CH₃, -OCH₃, -F ou -CF₃.
Em uma modalidade, R₁₀ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂
30 ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio,
ou -CF₃; e R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada
grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₁₀ é -H, (C₁-C₆)-

alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₁₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R₁₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, ou -CF₃. Em uma modalidade, R₁₁ é -H, -CH₃, -F ou -CF₃. Em uma modalidade, R₁₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₁₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN. Em uma modalidade, R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, ou -CF₃. Em uma modalidade, R₁₂ é -H, -CH₃, -F ou -CF₃. Em uma modalidade, R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN e R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

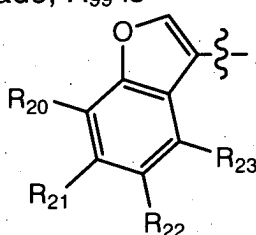
Em uma modalidade, R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃,

-OR₂₅, -NO₂ ou -CN e R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

- 5 Em uma modalidade, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉ e R₃₀ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₂₅ é (C₁-C₆)-alquila.

Em uma modalidade, R₉₉ is



- 10 e R₂₀, R₂₁, R₂₂, e R₂₃ são cada qual independentemente -H, -OR₂₅, -CH₃, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima e R₂₀, R₂₁, R₂₂, e R₂₃ são cada qual -H.

- 15 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₂₀, R₂₁, R₂₂ e R₂₃ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂, são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₅ são cada qual hidrogênio.

- 20 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OCH₃.

- 25 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; R₁₅ e R₁₆ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ e R₁₄ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃,

R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_8 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, halogênio, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ ou $-CN$; e R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{20} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são cada qual hidrogênio.

5 Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_8 é -H ou halogênio e R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{20} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_8 é -H ou halogênio e R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{20} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são cada qual hidrogênio.

10 Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; e R_8 e R_{22} são cada qual -H ou halogênio. Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_8 e R_{22} são cada qual -H ou halogênio; e cada grupo R restante é hidrogênio.

15 Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; e R_8 e R_{22} são cada qual independentemente -H, -Cl ou -F.

Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_8 e R_{22} são cada qual independentemente -H, -Cl ou -F; e R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{20} , R_{21} , e R_{23} são cada qual hidrogênio.

20 Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_8 e R_{22} são cada qual independentemente -H, -Cl ou -F; e R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{20} , R_{21} , e R_{23} são cada qual hidrogênio.

25 Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_9 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, halogênio, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ ou $-CN$; R_7 , R_8 , R_{10} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C_1 - C_6)-alquila, halogênio, $-CF_3$, ou $-OCH_3$; e R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_9 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, halogênio, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ ou $-CN$; R_{15} e R_{16} são cada qual independentemente -H, (C_1 - C_6)-alquila, halogênio, $-CF_3$, ou $-OR_{25}$; e R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} e R_{14} são cada qual hidrogênio.

30 Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_9 é -H, (C_1 - C_6)-alquila, halogênio, $-CF_3$, $-OR_{25}$, $-NO_2$ ou $-CN$; e R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₂₀, R₂₁, R₂₂ e R₂₃ são cada qual hidrogênio.

- 5 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é H.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; um de R₂₀, R₂₁, R₂₂, e R₂₃ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é H.

- 10 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é H.

- 15 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e um de R₂₀, R₂₁, R₂₂, e R₂₃ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

- 20 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₂₀, R₂₁, R₂₂, e R₂₃ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e os grupos R restantes são hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

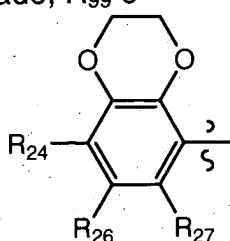
- 25 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₂₀, R₂₁, R₂₂, e R₂₃ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

- 30 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzofurano acima; dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₂₀, R₂₁, R₂₂, e R₂₃ é -H, (C₁-C₆)-

alquila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_9 e R_{22} são
 5 cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, R_{99} é o benzofurano acima; R_9 e R_{22} são cada qual independentemente $-\text{H}$ ou halogênio; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em outra modalidade, R_{99} é



10 e R_{24} , R_{26} , e R_{27} são cada qual independentemente, $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$. Em uma modalidade, R_{99} é o benzo[1,4]dioxano acima e R_{24} , R_{26} , e R_{27} são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{99} é o benzo[1,4]dioxano acima e R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual independentemente $-\text{H}$,
 15 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$.

Em uma modalidade, R_{99} é o benzo[1,4]dioxano acima; R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; e R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{15} são cada qual hidrogênio.

20 Em uma modalidade, R_{99} é o benzo[1,4]dioxano acima e R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{24} , R_{26} , e R_{27} são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R_{99} é o benzo[1,4]dioxano acima e 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 e R_b são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{99} é o benzo[1,4]dioxano acima e R_9 é $-\text{H}$,
 25 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$.

Em uma modalidade, R_{99} é o benzo[1,4]dioxano acima; R_9 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; R_{15} e R_{16} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{NO}_2$ ou

-CN; e R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzo[1,4]dioxano acima; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio.

5 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzo[1,4]dioxano acima; R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzo[1,4]dioxano acima; R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; R₁₅ e R₁₆ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou

10 -CN; e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzo[1,4]dioxano acima; R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzo[1,4]dioxano acima; um de
15 R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzo[1,4]dioxano acima; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₂₄, R₂₆, e R₂₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅,

20 -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzo[1,4]dioxano acima; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₂₄, R₂₆, e R₂₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio,

25 -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

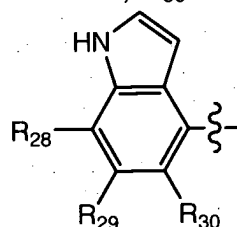
Em uma modalidade, R₉₉ é o benzo[1,4]dioxano acima; dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

30 Em uma modalidade, R₉₉ é o benzo[1,4]dioxano acima; dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₂₄, R₂₆, e R₂₇ é -H, (C₁-

C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o benzo[1,4]dioxano acima; dois de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₂₄, R₂₆, R₂₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma outra modalidade, R₉₉ é



e R₂₈, R₂₉ e R₃₀ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima e R₂₈, R₂₉, e R₃₀ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima e R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₂₈, R₂₉, e R₃₀ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₈ é -H ou halogênio e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₂₈, R₂₉, e R₃₀ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₈ é -H ou halogênio e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₈, R₂₉, e R₃₀ são cada qual hidrogênio. Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₈ é -H ou halogênio e R₇,

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R_a e R_b são cada qual hidrogênio.

- Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄,
5 R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₈ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; R₁₅ e R₁₆ são cada qual -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio.

- * 10 Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₂₈, R₂₉, e R₃₀ são cada qual hidrogênio.

- 15 Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio.

- Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; R₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; R₁₅ e R₁₆ são cada qual -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio.
20

- Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é H. Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H ou halogênio e cada grupo R restante é H.
25

Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₂₈, R₂₉, e R₃₀ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é H.

- 30 Em uma modalidade, R₉₉ é o indol acima; um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R₂₈, R₂₉, e R₃₀ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um

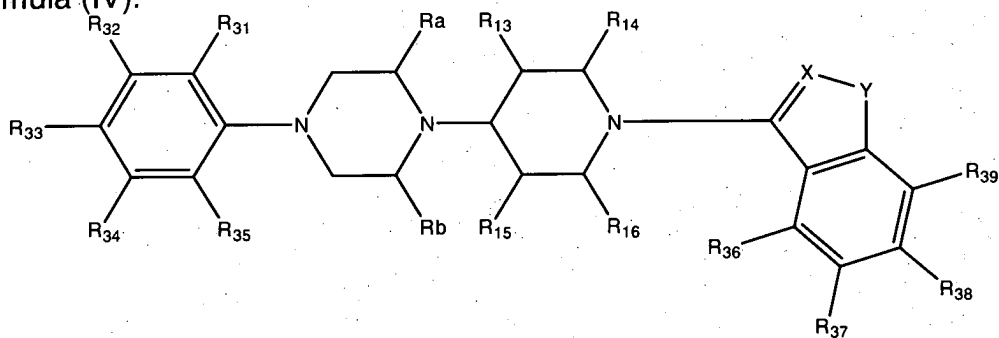
de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{99} é o indol acima; dois de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{99} é o indol acima; dois de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R_{28} , R_{29} , e R_{30} é -H, -OR₂₅, -CH₃, halogênio, -CF₃, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, R_{99} é o indol acima; dois de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R_{28} , R_{29} , e R_{30} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em ainda outros aspecto, a invenção fornece compostos da Fórmula (IV):



(IV)

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que X é CR₂₅, N, O ou S; Y é CR₂₅, NR₂₅, O ou S; com a condição de que quando X é CR₂₅, Y é not NR₂₅; R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} e R_{39} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R_a e R_b são cada qual independentemente

-H ou -CH₃; R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada.

Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; um de R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ e R₃₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo

5 R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; um de R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ e R₃₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₃₆, R₃₇, R₃₈ e R₃₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, -CH₃, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

10 Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; um de R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ e R₃₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, -CH₃, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; um de R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ e R₃₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₃₆, R₃₇, R₃₈ e R₃₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e cada grupo R restante é hidrogênio.

15

Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, e R₃₉ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, -NO₂, ou -CN.

20

Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₅ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈ e R₃₉ são cada qual hidrogênio.

25

Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈ e R₃₉ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₅ são cada qual hidrogênio.

Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₃₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃. Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₃₁ é -H ou -OR₂₅.

30

Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₃₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e cada grupo R restante é hidrogênio. Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₃₁ é -H ou -OR₂₅ e cada grupo R restante é hidrogênio.

- 5 Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₃₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, e R₃₉ são cada qual hidrogênio.

- Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₃₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, -CH₃, halogênio, ou -CF₃; R₁₆ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅,
10 halogênio, ou -CF₃; e R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, e R₃₉ são cada qual hidrogênio.

- Em uma modalidade, X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₃₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; R₁₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R₁₃, R₁₄, R₁₆, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, e R₃₉ são cada qual hidrogênio.
15

 Em uma modalidade, R₃₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈ e R₃₉ são cada qual independentemente -H, -CH₃, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; e R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual hidrogênio.

- 20 Em uma modalidade, R₃₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; R₁₅ e R₁₆ são cada qual independentemente -H, -CH₃, halogênio, -CF₃, ou -OR₂₅; e R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈ e R₃₉ são cada qual hidrogênio.

- 25 Exemplos ilustrativos de compostos de Fórmula (III) e Fórmula (IV) são estabelecidos abaixo e incluem, sem limitação,:

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-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quinolina;

- 30 8-[4-(4-benzofuran-3il-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6-cloro-quinolina;

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

1-(1-benzo[b]tiofen-3-il-piperidin-4-il)-4-(2-metóxi-fenil)-piperazina; ou
3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-1-piperidiny}-1,2-benzisoxazol;
e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis de com-
5 postos da presente invenção podem conter um átomo de carbono e alguns
dos compostos ou sal farmaceuticamente aceitáveis de compostos da inven-
ção podem conter um ou mais centros assimétricos, e podem, desse modo
dar origem aos diastereômeros e isômeros ópticos. Ao mesmo tempo que
descrita sem respeito à estereoquímica nos compostos e sal farmaceutica-
10 mente aceitáveis de compostos da presente invenção, a presente invenção
inclui tais diastereômeros e isômeros ópticos, bem como estereoisômeros R e
S enantiomericamente puros, resolvidos, e também outras misturas dos es-
tereoisômeros R e S e sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Em que
um estereoisômero é preferido, ele pode em algumas modalidades ser for-
15 necidos substancialmente livres de seu enantiômero oposto correspondente.

Além disso, os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis
de compostos da presente invenção podem existir polimorfos. Tais polimor-
fos podem ser ser transients ou isoláveis como um produto estável.

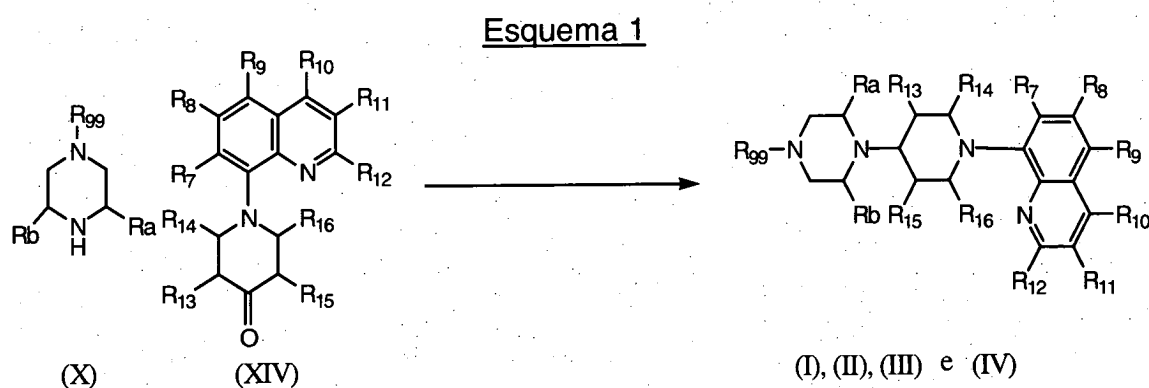
Os fármacos dos compostos ou sal farmaceuticamente aceitá-
20 veis de compostos são também dentro do escopo da presente invenção.

Métodos para Fabricação dos Compostos da Invenção

Os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis de compos-
tos da presente invenção podem ser preparados usando-se um variedade de
métodos partindo de compostos comercialmente disponíveis, compostos co-
nhecidos, ou compostos preparados por métodos conhecidos. Rotinas sinté-
25 ticas gerais para a maioria dos compostos da invenção são incluídas nos
seguintes esquemas. Os métodos para fabricar alguns intermediários da in-
venção são descritos em WO2004/024731 e Patente dos Estados Unidos Nº
4,465,482, ambos dos quais são pelo presente incorporados aqui por refe-
rência. É entendido por aqueles versados na técnica que as etapas de pro-
30 teção e desproteção não mostradas nos Esquemas podem ser requeridas
para estas sínteses, e que a ordem das etapas pode mudada para adaptar a

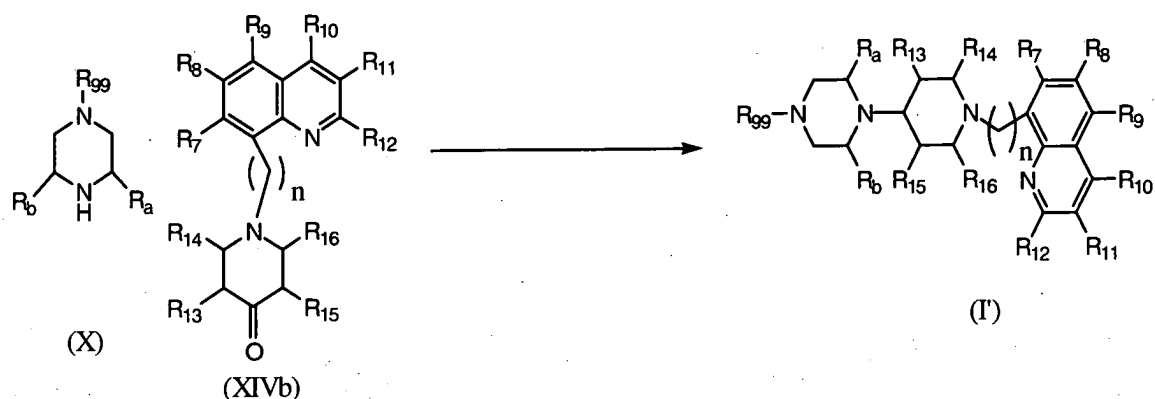
funcionalidade na molécula alvo.

Esquema 1 ilustra o acoplamento de compostos de piperazina-piperidina de Fórmulas (I), (II), (III), e (IV) através da aminação redutiva, em que R_a , R_b , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , e R_{99} são como definidos acima, e R_{99} pode também ser uma quinolina substituída ou não substituída. Um composto de Fórmula (X) é reagido com um composto de Fórmula (XIV) sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de piperidina, desse modo fornecendo o composto de piperazina-piperidina de Fórmulas (I), (II), (III), e (IV). Reagentes que podem afetar este acoplamento incluem, porém não são limitados a, cianoboroidreto de sódio e triacetoxiboroidreto de sódio. Solventes adequados para realizar a reação incluem, porém não são limitados a, dicloroetano e metanol e ácidos tais como ácido acético e cloridrato podem opcionalmente ser adicionados à reação. As temperaturas de reação, podem variar, dependendo da natureza dos reagentes, porém usualmente abrangem a faixa de 0°C ao ponto de ebulição do solvente.



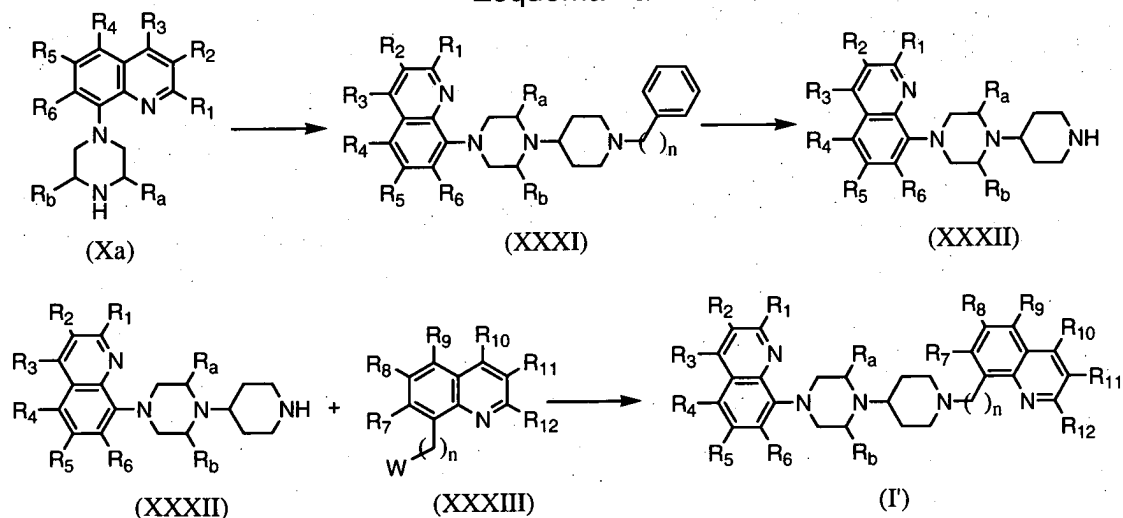
Esquema 1a ilustra o acoplamento de compostos de piperazina-piperidina de Fórmula (I'), através da aminação redutiva, em que R_a , R_b , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , e R_{99} são como definidos acima, e R_{99} pode também ser uma quinolina substituída ou não substituída. Um composto de Fórmula (X) é reagido com um composto de Fórmula (XIVb) sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de piperidina, tais como aquelas descritas no Esquema 1, desse modo fornecendo o composto de piperazina-piperidina de Fórmulas (I').

Esquema 1a



Esquema 1a' ilustra outro método para preparar os compostos de Fórmula (I'), em que 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} , e R_{16} são como definidos acima, e R_{99} é uma quinolina opcionalmente substituída (n é também como definido acima). Um composto de Fórmula (Xa) é reagido sob condições eficazes para fornecer o composto de Fórmula (XXXI). o composto de Fórmula (XXXI) é reagido sob condições eficazes para fornecer a remoção do grupo fenil-metila, desse modo fornecendo o composto de Fórmula (XXXII). o composto de Fórmula (XXXII) é reagido com uma quinolina substituída por alquila de Fórmula (XXXIII) tendo um bom grupo de saída (W) sob condições eficazes para produzir um composto de Fórmula (I'). Grupos de partida adequados são conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem, sem limitação, halogênio, -OTs, -OMs ou -OTr.

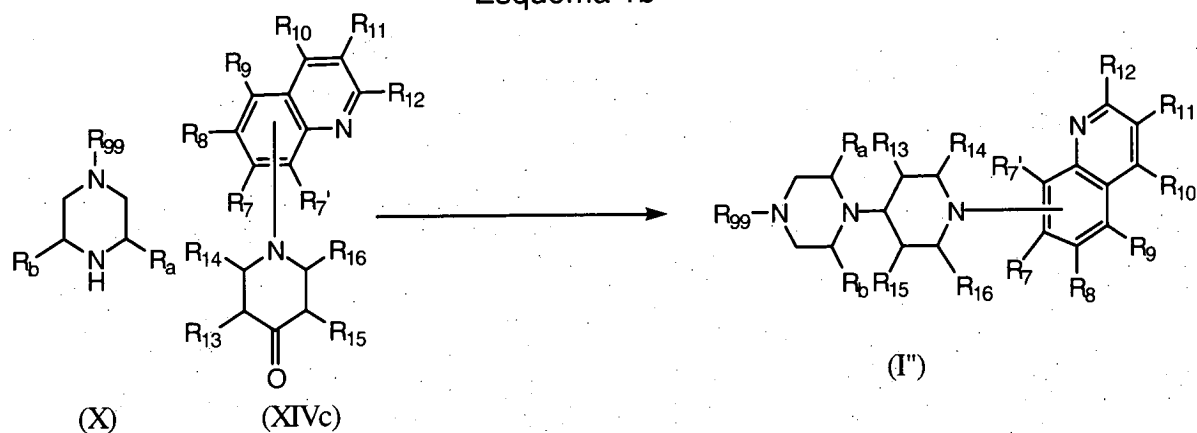
Esquema 1a'



Esquema 1b ilustra o acoplamento de compostos de piperazina-piperidina de Fórmula (I''), através da aminação redutiva, em que R_a , R_b , R_7 ,

- $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{99}$ são como definidos acima exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada; e n é como definido acima; e R_{99} pode também ser uma quinolina substituída ou não substituída. Um composto de Fórmula (X) é reagido com um composto de
- 5 Fórmula (XIVc) sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de piperidina, tais como aquelas descritas no Esquema 1, desse modo fornecendo o composto de piperazina-piperidina de Fórmula (I").

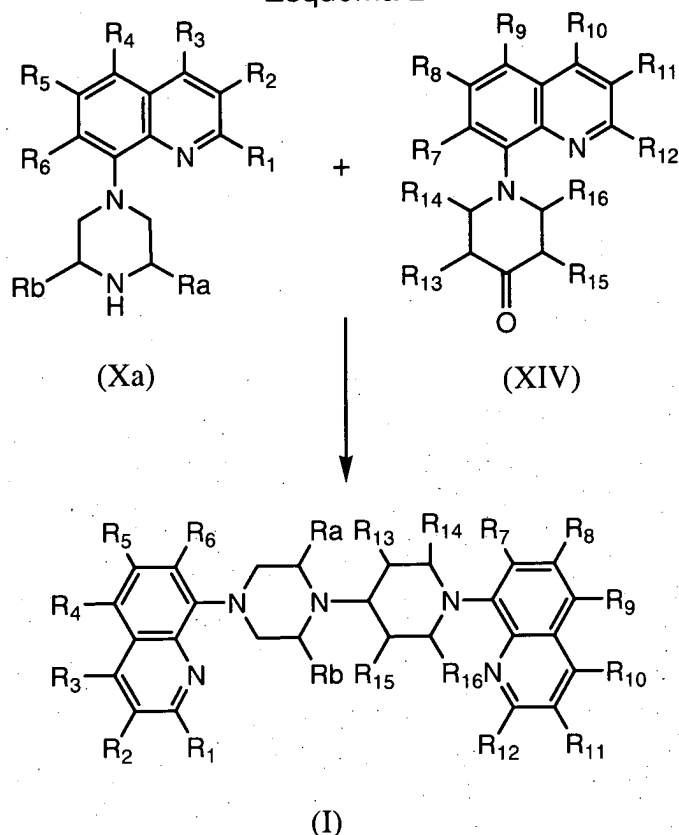
Esquema 1b



Esquema 2 ilustra a produção de compostos de Fórmula (I).

- 10 Como mostrado no Esquema 2, um composto de Fórmula (Xa) e um composto de Fórmula (XIV) podem ser reagidos sob condições eficazes para produzir o composto de piperazina-piridina substituído por di-quinolina de Fórmula (I), tais como aquelas descritas no Esquema 1.

Esquema 2



Esquema 3 ilustra a produção de compostos de Fórmula (Xb) e Fórmula (XV) em que $R_1, R_2, R_3, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15},$ e R_{16} são cada qual hidrogênio e $R_a, R_b, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ e R_9 são como definidos acima. um

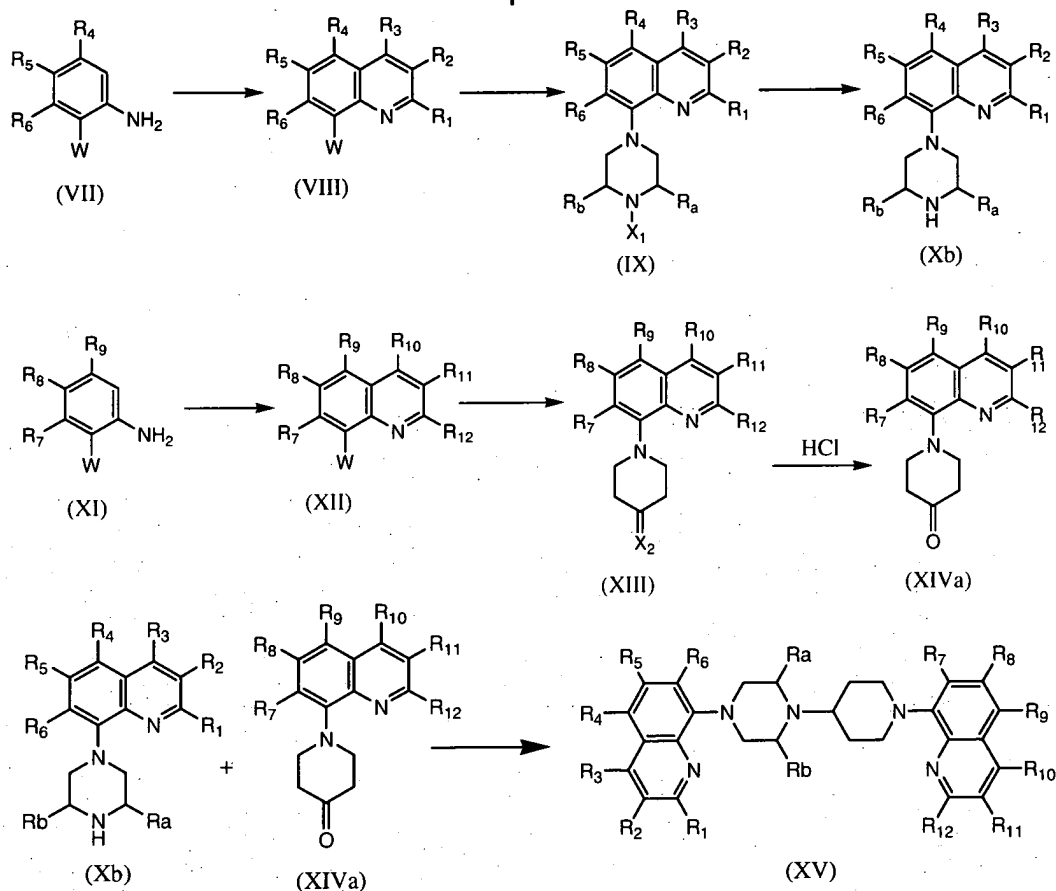
5 composto de anilina opcionalmente substituída de Fórmula (VII) é reagido com um reagente apropriado sob condições eficazes para produzir o composto de quinolina de Fórmula (VIII). Numerosos reagentes e condições afetam esta transformação. Muitos destes podem ser encontrados em uma revisão por G. Jones (Synthesis of the Quinoline Ring System, em *Heterocyclic*

10 *Compostos: Volume 32 (Quinolinas)*, Interscience, Nova Iorque, Nova Iorque, 1977, pp. 93-318). Um tal reagente é glicerol, como originalmente descrito por Skraup (Monatsh. (1880), 1, 316). R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 e R_6 de (VII) e (VIII) são como acima para (I) e W é um bom grupo de saída, por exemplo, halogênio, p-toluenossulfonila (-OTs), metanossulfonila (-OMs) ou trifluorometanossulfonila (-OTf).

15 o composto de Fórmula (VIII) é em seguida reagido com um derivado de piperazina protegida sob condições eficazes para fornecer uma piperazino-quinolina protegida de Fórmula (IX), em que X_1 é um

grupo de proteção. Grupo de proteção são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem, sem limitação, *terc-butoxicarbonilaa*. Condições que podem afetar esta reação incluem, porém não são limitados a, reagir os dois componentes na presença de um complexo de paládio tal como aqueles descritos por Buchwald e outro, *J. Am. Chem. Soc.* 118:7215 (1996) e Hartwig e outro, *J. Am. Chem. Soc.* 118:7217 (1996). Uma piperazino-quinolina protegida de Fórmula (IX) é em seguida reagida sob condições para promover a remoção do grupo de proteção (por exemplo, ácido aquoso ou misturas de um ácido aquoso e solvente orgânico miscível à água), fornecendo o composto de piperazino-quinolina substituída de Fórmula (Xb). Separadamente, compostos de Fórmula (XIV) são produzidos iniciando-se com um composto de anilina opcionalmente substituída de Fórmula (XI) e reagindo-o como descrito acima com um reagente apropriado sob condições eficazes para produzir o composto de quinolina de Fórmula (XII). R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ of (XI) e (XII) são como acima para Fórmula (I) e W é grupo de saída adequado tal como halogênio, -OTs, -OMs ou -OTr. O composto de quinolina de Fórmula (XII) é em seguida reagido com um derivado de piperidin-4-ona sob condições eficazes para fornecer o composto de Fórmula (XIII) (por exemplo, um acoplamento catalizado por paládio tal como aquele descrito acima). O grupo carbonila derivado de piperidin-4-ona é protegido por um grupo de proteção (X₂). Grupos de proteção adequados são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem, sem limitação, 1,4-dioxolano. O composto de Fórmula (XIII) é em seguida reagido sob condições para promover a remoção do grupo de proteção (por exemplo, ácido aquoso ou a mixture of um ácido aquoso e solvente orgânico miscível à água), proporcionando o composto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa). O composto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) é em seguida reagido com o composto de piperazino-quinolina de Fórmula (Xb) como descrito acima nos Esquemas 1 e 2 para produzir o composto de piperazina-piperidina de diquinolínio de Fórmula (XV).

Esquema 3



- Sínteses alternativas para os compostos de quinolina de Fórmulas (VIII) e (XII) são fornecidas no Esquema 3a. Os compostos de anilina de Fórmulas (VII) e (XI) são reagidos com um reagente apropriado sob condições eficazes para produzir os compostos de quinolina de Fórmulas (XXXIV) e (XXXV) em que W é um grupo de saída. Reagentes e condições adequadas para afetar esta transformação são conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem, por exemplo, métodos descritos em G. Jones, *supra*. Um reagente exemplar é glicerol, como descrito acima. Os compostos de Fórmulas (XXXIV) e (XXXV) são em seguida reagidos com reagentes apropriados para produzir o intermediário desejado compostos de Fórmulas (VIII) e (XI).

- Em algumas modalidades, compostos de Fórmula (I) e Fórmula (XV) são também reagidos para formar um sal dos compostos de Fórmula (I) e Fórmula (XV) através de um processo de adição de ácido. Em um exemplo não limitante, um ou mais equivalentes de um ácido (por exemplo, cloridrato, ácidos succínico, ou adípico) são reagidos com a base livre de um composto de Fórmula (I) e Fórmula (XV) para formar an sal de adição de ácido. Sais

exemplares incluem, sem limitação, sais de ácido mono-, di-, tri- e tetra-.

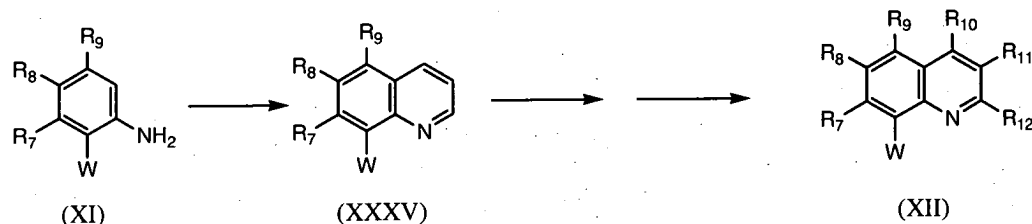
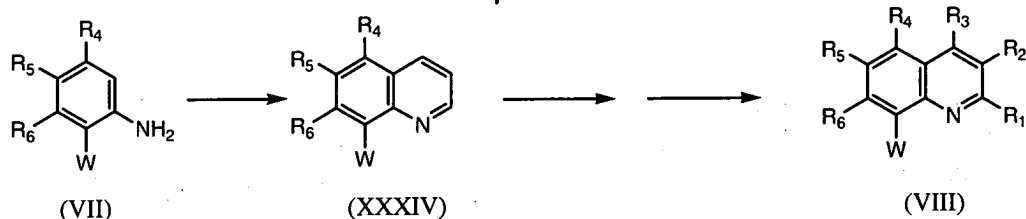
Em algumas modalidades, a etapa de adição de ácido é modificada para permitir o isolamento dos sais dos compostos de Fórmula (I) e Fórmula (XV) sem o uso de materiais potencialmente ambientalmente perigosos. Em uma modalidade, compostos de Fórmula (I) e Fórmula (XV) são reagidos na presença de solventes não clorados. Em uma modalidade, o solvente não clorado é tolueno.

Em algumas modalidades, a reação de adição de ácido é realizada sob condições que resulta em quantidades relativamente baixas de solvente residual encontrado no produto final. Em algumas modalidades, a quantidade de cada solvente individual residual é presente em uma quantidade que é menor do que cerca de 0,25 % em peso da forma de sal resultante do composto de Fórmula (I) ou Fórmula (XV). Em uma modalidade, a quantidade de each solvente residual é menor do que cerca de 0,2 % em peso da forma de sal resultante do composto de Fórmula (I) ou o composto de Fórmula (XV). Em ainda outras modalidades, a quantidade de cada solvente é menor do que cerca de 0,15 % em peso da forma de sal resultante do composto de Fórmula (I) ou o composto de Fórmula (XV). Em outras modalidades, a quantidade de cada solvente é menor do que cerca de 0,1 % em peso da forma de sal resultante do composto de Fórmula (I) ou o composto de Fórmula (XV). In yet more embodiments, a quantidade de cada solvente é menor do que cerca de 0,05 % em peso da forma de sal resultante do composto de Fórmula (I) ou o composto de Fórmula (XV). Em ainda mais modalidades, a quantidade de cada solvente é menor do que cerca de 0,025 % em peso da forma de sal resultante do composto de Fórmula (I) ou o composto de Fórmula (XV). Em modalidades adicionais, a quantidade de cada solvente é menor do que cerca de 0,02 % em peso da forma de sal resultante do composto de Fórmula (I) ou o composto de Fórmula (XV). Em outra modalidade, a quantidade de cada solvente é menor do que cerca de 0,01 % em peso da forma de sal resultante do composto de Fórmula (I) ou o composto de Fórmula (XV). Em uma modalidade, a presença de solventes clorados é significativamente diminuída da forma de sal isolada final do composto

de Fórmula (I) ou o composto de Fórmula (XV). Em uma modalidade, não existe nenhuma solvente clorado detectável na forma de sal isolado final do composto de Fórmula (I) ou o composto de Fórmula (XV). Em uma modalidade, a quantidade de solvente clorado presente na forma de sal isolada final do composto de Fórmula (I) ou o composto de Fórmula (XV) é menor do que cerca de 0,1%. Em uma modalidade, a quantidade de solvente clorado presente na forma de sal isolada final do composto de Fórmula (I) e o composto de Fórmula (XV) é menor do que cerca de 0,05%. Em uma modalidade, a quantidade de solvente clorado presente na forma de sal isolada final do composto de Fórmula (I) e o composto de Fórmula (XV) é menor do que cerca de 0,01%. Em uma modalidade, a quantidade de solvente clorado presente na forma de sal isolada final do composto de Fórmula (I) e o composto de Fórmula (XV) é menor do que cerca de 0,001%.

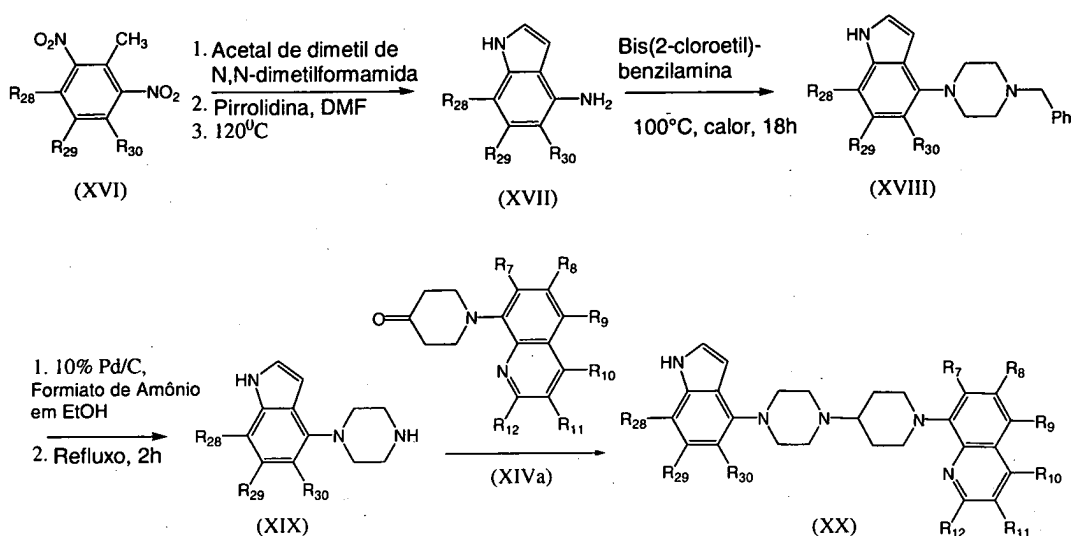
Em algumas modalidades, a reação de adição de ácido ocorre na presença de solventes orgânicos incluindo, porém não limitado a, tetrahydrofurano (THF), acetona, diclorometano, e dicloroetano. Em uma modalidade, os solventes orgânicos são THF e acetona. Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um composto de Fórmula (XV) é misturado com um primeiro solvente orgânico e em seguida adicionado a uma solução que inclui um solvente orgânico e um ácido. Em uma modalidade, o primeiro solvente orgânico é THF ou acetona. Em uma modalidade, o segundo solvente orgânico é THF ou acetona. Em uma modalidade, o primeiro solvente orgânico é THF e o segundo solvente orgânico é acetona. Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um composto de Fórmula (XV) é misturado com THF antes da adição a uma solução de acetona e um ácido. Em uma modalidade, o ácido é um ácido orgânico. Em uma modalidade, o ácido é um ácido dicarboxílico. Em uma modalidade, o ácido orgânico é ácido succínico.

Esquema 3a



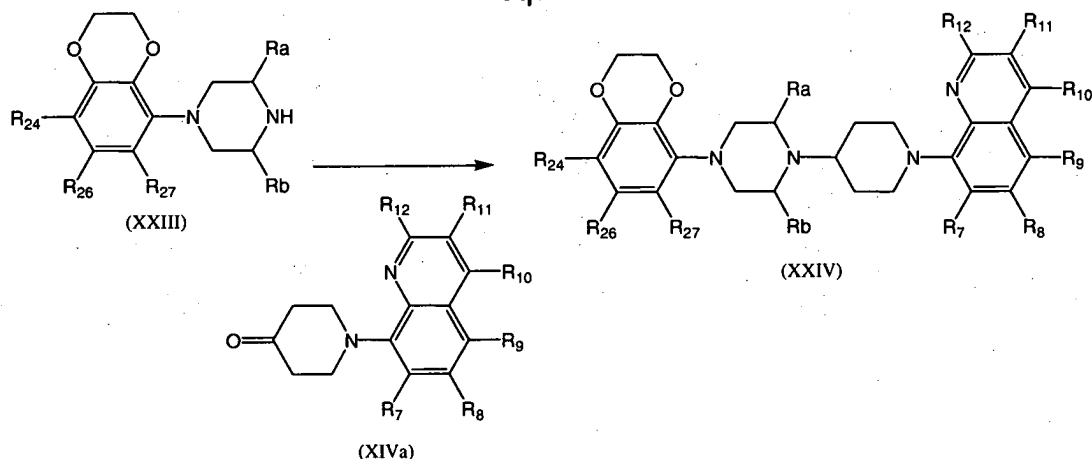
Esquema 4 ilustra a produção de um composto de Fórmula (III) em que R₉₉ é um composto de indol e R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₂₈, R₂₉ e R₃₀ são definidos como acima para Fórmula (III). O composto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) é produzido como descrito acima no Esquema 3. Um composto de dinitro-tolueno de Fórmula (XVI) é reagido com Acetal de dime-
 5 tila de N,N-dimetilformamida e pirrolidaina sob condições eficazes para realizar ciclização, desse modo fornecendo um composto de indol-4-ilamina de Fórmula (XVII). o composto de Fórmula (XVII) é em seguida reagido com a
 10 bis(2-cloroetil)-benzilamina sob condições eficazes para produzir o composto de Fórmula (XVIII). O composto de Fórmula (XVIII) é em seguida reagido sob condições eficazes para remover o grupo benzila de proteção para pro-
 duzir a 4-piperazin-1-il-indol de Fórmula (XIX). O composto de piperazin-1-il-indol de Fórmula (XIX) é em seguida reagido com o composto de piperidin-4-
 15 ona de Fórmula (XIVa) como descrito acima no Esquema 1 para produzir o composto de piperazina-piperidina de Fórmula (XX), que é um composto de Fórmula (III).

Esquema 4



Esquema 5 ilustra a produção de compostos de Fórmula (III) em que R_{99} é um composto de benzo[1,4]dioxano e $R_a, R_b, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{24}, R_{26}$ e R_{27} são definidos como acima para Fórmula (III). O composto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) é produzido como descrito acima no Esquema 3. Um composto de benzo[1,4]dioxano-piperazina tendo a Fórmula (XXIII) é produzido reagindo-se uma piperidina com um benzo[1,4]dioxano substituído com um bom grupo de saída, por exemplo, um halogênio -OTs, -OMs ou -OTr, sob condições eficazes para produzir um composto de Fórmula (XXIII). O composto de Fórmula (XXIII) é reagido com o composto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) como descrito acima no Esquema 1 para produzir o composto de quinolina de benzo[1,4]dioxano piperazina-piperidina de Fórmula (XXIV).

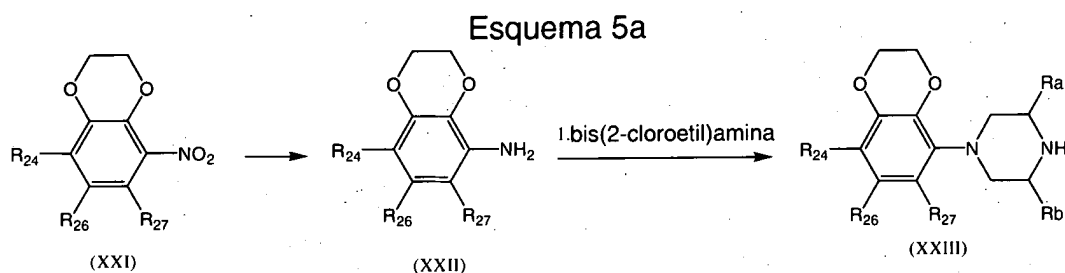
Esquema 5



Esquema 5a ilustra uma produção alternativa de um composto de benzo[1,4]dioxano-piperazina tendo a Fórmula (XXIII) em que $R_a, R_b, R_{24},$

R_{26} , e R_{27} são definidos como acima para Fórmula (III). Um nitrobenzodioxano de Fórmula (XXI) é reagido sob condições eficazes para produzir um composto de Fórmula (XXII). O composto de Fórmula (XXII) é reagido com uma bis(2-cloroetil)amina sob condições eficazes para produzir um

5 composto de Fórmula (XXIII).



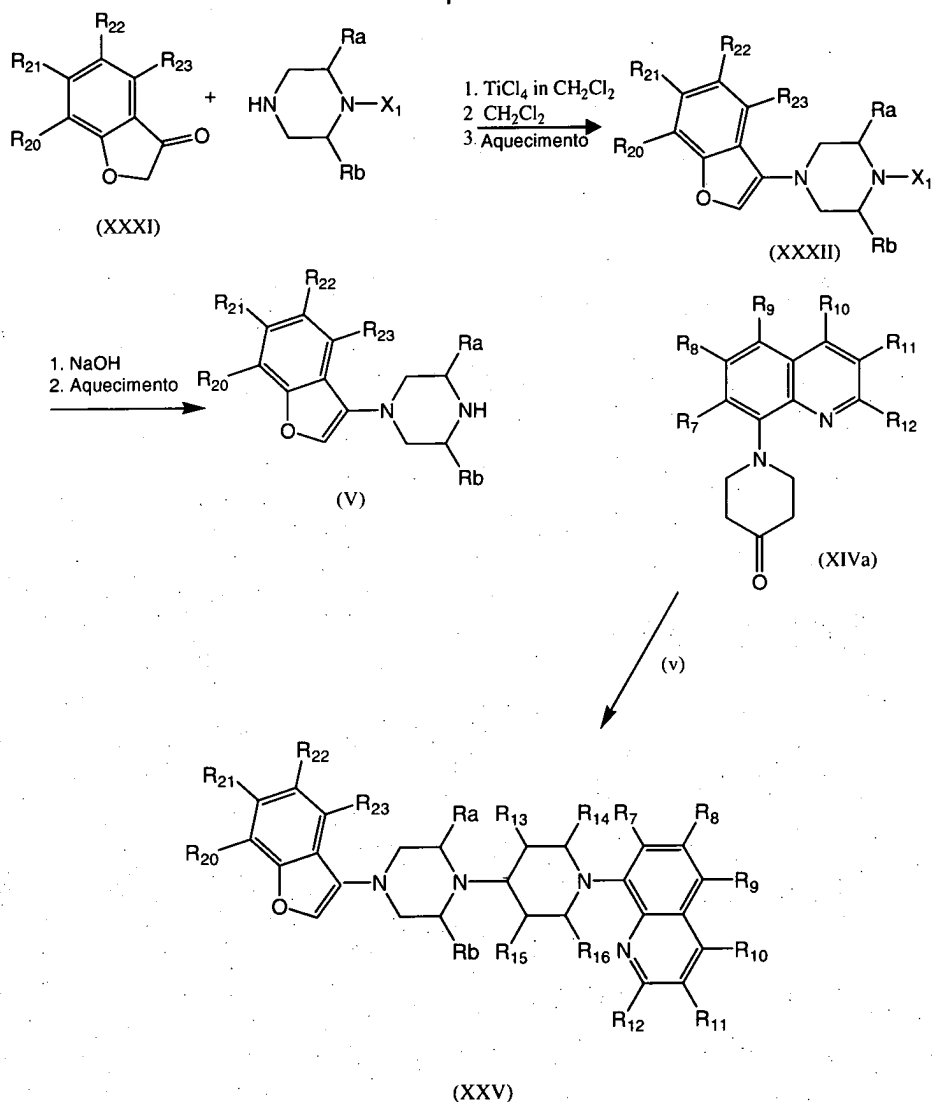
Esquema 6 ilustra a produção de um composto ou sal farmacologicamente aceitável de um composto de Fórmula (III) em que R_{99} é um composto de benzofurano e R_a , R_b , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{20} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são definidos como acima para Fórmula (III). O composto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIVa) é produzido como descrito acima no Esquema 3. O benzofuranono de Fórmula (XXXI) é reagido com uma piperazina protegida sob condições eficazes para produzir composto de piperazina protegida por benzofuran-N de Fórmula (XXXII). Grupos de proteção adequados (X_1) são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem, sem limitação, etoxycarbonila. A desproteção do grupo N de proteção (tal como por hidrólise) do composto de Fórmula (XXXII) fornece um composto de fórmula (V). A benzofuran-piperazina de Fórmula (V) é em seguida reagida com o composto de piperidin-4-ona de Fórmula (XIV) como descrito acima no Esquema 1 para produzir o composto de piperazina-piperidina de Fórmula (XXV).

10

15

20

Esquema 6

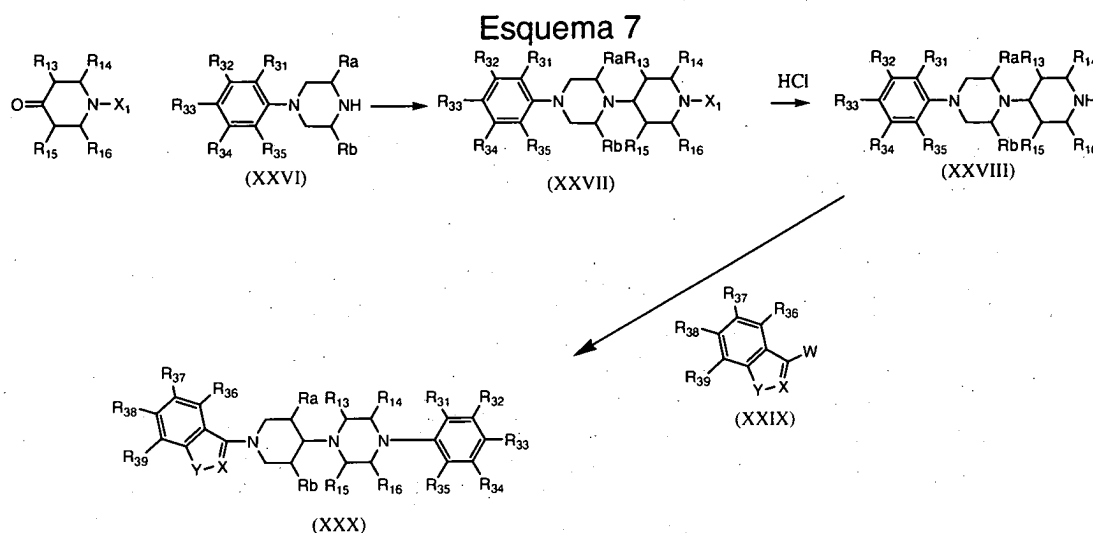


Esquema 7 ilustra a produção de um composto ou sal farmacêuticamente aceitável de um composto de Fórmula (IV) em que R_a , R_b , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} e R_{39} são definidos como

5 acima para Fórmula (IV). Como mostrado no Esquema 7, um composto de fenil-piperazina opcionalmente substituída de Fórmula (XXVI) é reagido com uma piperazina protegida opcionalmente substituído sob condições eficazes para fornecer o composto de Fórmula (XXVII), em que X_1 é um grupo de proteção. Grupos de proteção adequados são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem, sem limitação, terc-butoxicarbonila. O composto

10 de Fórmula (XXVII) é reagido sob condições eficazes para remover o grupo de proteção, provendo um composto de fenil-piperazina-piperidina de Fórmula (XXVIII). O composto de fenil-piperazina-piperidina de Fórmula (XXVIII)

é reagido com um composto de arila cíclica de Fórmula (XXIX) possuindo grupo de saída adequado (W) sob condições eficazes para fornecer o composto de Fórmula (IV).



5

Os Esquemas 1-7 ilustram a metodologia usada para preparar compostos particulares da presente invenção.

Alguém versado na técnica reconhecerá que os Esquemas 1-7 podem ser adaptados para produzir os outros compostos de acordo com a presente invenção e que outros métodos podem ser usados para produzir os compostos da present Invenção.

Administração Terapêutica

Quando administrado a um animal, os compostos ou sal farmacêuticamente aceitáveis dos compostos podem ser administrados puros ou como um componente de uma composição que compreende um veículo ou veículo fisiologicamente aceitável. Uma composição farmacêutica da invenção pode ser preparada usando um método compreendendo misturar o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto e um veículo, excipiente, ou diluente farmacêuticamente aceitável. Uma mistura pode ser realizada usando métodos bem-conhecidos para misturar um composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto e um veículo, excipiente, ou diluente farmacêuticamente aceitável.

As presentes composições farmacêuticas, compreendendo compostos ou sal farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da invenção, podem ser administradas oralmente. O composto da invenção pode também

25

ser administrado por qualquer outra rotina conveniente, por exemplo, por infusão ou por injeção de bolo, por absorção através dos revestimentos epiteliais ou mucocutâneos (por exemplo, mucosa oral, retal, vaginal, e intestinal, etc.) e pode ser administrado juntamente com outro agente terapêutico. A

- 5 administração pode ser sistêmica ou local. Vários sistemas de liberação conhecidos, incluindo encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, e cápsulas, podem ser usados.

Métodos de administração incluem, porém não são limitados à, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, retal, por inalação, ou tópica, particularmente aos ouvidos, nariz, olhos, ou pele. Em alguns casos, a administração resultará da liberação do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto na corrente sanguínea. O modo de administração é deixado à discricção do médico.

- 15 Em uma modalidade, o composto da invenção é oralmente administrado.

Em outra modalidade, o composto da invenção é intravenosamente administrado.

- 20 Em outra modalidade, pode ser desejável administrar o composto da invenção localmente. Isto pode ser obtido, por exemplo, por infusão local durante cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, em conjunção com um curativo de ferimento após cirurgia, por injeção, por meio de um catéter, por meio de um supositório ou edema, por meio de um implante, o referido implante sendo de um material gelatinoso, poroso ou não poroso, incluindo
- 25 membranas, tal como membrana sialástica ou fibras.

- Em certas modalidades, pode ser desejável introduzir o composto da invenção no sistema nervoso central, sistema circulatório ou trato gastrointestinal por qualquer rotina adequada, incluindo intraventricular, injeção intratecal, injeção paraspinal, injeção epidural, enema, e por injeção adjacente ao nervo periferal. A injeção intraventricular pode ser facilitada por um catéter intraventricular, por exemplo, ligado a um reservatório, tal como um reservatório Ommaya.
- 30

A administração pulmonar pode também ser empregado, por exemplo, por uso de um inalador ou nebulizado, e formulação com um agente aerossolizante, ou por meio de perfusão em um tensoativo pulmonar sintético ou fluorocarboneto. Em certas modalidades, o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto can pode ser formulado como um supositórios, com excipientes e aglutinantes tradicionais tal como triglicerídeos.

Em outra modalidade, o composto da invenção pode ser liberado em um vesículo, em particular um lipossoma (vide Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) and Treat e outro, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease e Cancer* 317-327 e 353-365 (1989)).

Em ainda outra modalidade, o composto da invenção pode ser liberado em um sistema de liberação controlada ou sistema de liberação sustentada (vide, por exemplo, Goodson, em *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Outros sistemas de liberação controlada ou sustentada descritos na revisão por Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) podem ser usados. Em uma modalidade, uma bomba pode ser usada (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald e outro, *Surgery* 88:507 (1980); e Saudek e outro, *N. Engl. J Med.* 321:574 (1989)). Em outra modalidade, materiais poliméricos podem ser usados (vide *Medical Applications of Controlled Release* (Langer e Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design e Performance* (Smolen e Ball eds., 1984); Ranger e Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 2:61 (1983); Levy e outro, *Science* 228:190 (1935); During e outro, *Ann. Neural.* 25:351 (1989); e Howard e outro, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)).

As presentes composições podem opcionalmente compreender uma quantidade adequada de um excipiente fisiologicamente adequado.

Tais excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser líquidos, tais como água e óleos, incluindo aqueles de origem de petróleo, animal, vegetal e sintética, tal como óleo de amendoim, óleo mineral, óleo de girasol e os similares. Os excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser sa-

lina, goma de acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, uréia e os similares. Além disso, agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes e colorizantes podem ser usados. Em uma modalidade os excipientes fisiologicamente aceitáveis são estéreis quando administrados a um animal. O excipiente fisiologicamente aceitável deve ser estável sob as condições de fabricação e estocagem e devem ser preservados contra a ação contaminante de microorganismos. Água é um excipiente útil quando o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é administrado intravenosamente. Soluções de salina e soluções de glicerol e dextrose aquosas podem também ser empregadas como excipientes líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Excipientes fisiologicamente aceitáveis adequados também incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha de trigo, giz, sílica-gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado seco, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e os similares. As presentes composições, se desejado, podem também conter quantidades menores de agentes umectante e emulsificantes, ou agentes de tamponamento de pH.

Veículos líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes, e elixires. O composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto desta invenção pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo líquido farmaceuticamente aceitável tal como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos, ou gordura ou óleos farmaceuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmaceuticamente aceitáveis incluindo solubilizadores, emulsificantes, tampões, agentes conservantes, aromatizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores de viscosidade, estabilizantes, ou osmorreguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água (particularmente contendo aditivos como acima, por exemplo, derivados de celulose, incluindo solução de celulose de carboximetila de sódio), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, óleo de coco e óleo de amendoim fracionados). Para administração parenteral o veículo

pode também ser um éster oleoso tais como oleato de etila e miristato de isopropila. Os veículos líquidos estéreis são usados em composições de forma líquida estéril para administração parenteral. To veículo para composições pressurizadas podem ser hidrocarboneto halogenado ou outro propelante farmacologicamente aceitável.

As presentes composições podem tomar a forma de soluções, suspensões, emulsão, comprimidos, pílulas, péletes, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de liberação sustentada, supositórios, emulsões, aerossóis, *sprays*, suspensões, ou qualquer outra forma adequada de uso. Em uma modalidade, a composição está na forma de uma cápsula. Outros exemplos de excipientes fisiologicamente aceitáveis adequados são descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro, ed., 19ª ed. 1995).

Em uma modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto é formulado de acordo com procedimento de rotina como uma composição adaptada para administração a seres humanos. Composições para liberação oral podem ser na forma de comprimidos, lozangos, formas bucais, pastilhas, soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes, ou elixirs, por exemplo. Composições oralmente administradas podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes adoçantes tal como frutose, aspartame ou sacarina; agentes aromatizantes tal como hortelã-pimenta, óleo de gualtéria, ou cereja; agentes colorantes; e agentes conservantes, para fornecer uma preparação farmacologicamente palatável. Em pós, o veículo pode ser um sólido finamente dividido, que é uma mistura com o composto finamente dividido ou sal farmacologicamente aceitável do composto. Em comprimidos, o composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto é misturado com um veículo tendo uma propriedades de compressão necessária em proporções adequadas e compactadas na forma e tamanho desejados. Os pós e comprimidos podem conter até cerca de 99% do composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto.

Cápsulas podem conter misturas dos compostos ou sal farma-

ceuticamente aceitáveis dos compostos com cargas inertes e/ou diluentes tais como amidos farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, milho, batata, amido de tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas em pó (tal como celulosas cristalinas ou microcristalinas), farinha de trigos, gelatinas, gomas, etc.

5 Formulações de comprimido podem ser feitas por métodos de compressão, granulação úmida, ou granulação seca e utilizam agentes modificadores de superfície, desintegrantes, lubrificantes, agentes de ligação, diluentes farmaceuticamente aceitáveis (incluindo tensoativos), agentes de
10 suspensão ou estabilizantes (incluindo, porém não limitado a, estearato de magnésio, ácido esteárico, Lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carboximetil celulose de sódio, cálcio de carboximetilcelulose, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma de acácia, goma xantano, citrato de sódio, silica-
15 tes de complexo, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras de baixa fusão, e resinas permutadoras de íon.) Agentes modificadores de superfície incluem agentes modificadores de superfície não iônicos e aniônicos. Exemplos representativos de agentes modificadores de superfície inclu-
20 em, porém não são limitados a, poloxamer 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool de cetostearílico, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitan, dióxido de silicone coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de alumínio de magnésio, e trietanolamina.

25 Entretanto, quando em uma forma de comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidos para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal, desse modo fornecendo uma ação sustentada durante um período prolongado de tempo. Membranas seletivamente permeáveis circundando um composto de ação osmoticamente ativa ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto são também adequados para
30 composições oralmente administradas. Nestas últimas plataformas, o fluido do ambiente que circunda a cápsula pode ser inibido pelo composto impulsador, que dilata-se para exibir o agente ou composição de agente através

de uma abertura. As plataformas de liberação podem fornecer um perfil de liberação de ordem essencialmente zero quando em oposição aos perfis máximos de formulações de liberação imediata. Um material de retardamento tal como monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol pode também ser usado. Composições orais podem incluir excipientes padrões tais como

5 manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose, e carbonato de magnésio. Em uma modalidade, os excipientes são de grau farmacêuticos.

Em outra modalidade, o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto pode ser formulado para administração intravenosa. Tipicamente, composições para administração intravenosa compreendem tampão aquoso isotônico estéril. Em que necessário, as composições podem também incluir um agente solubilizante. Composições para administração intravenosa podem opcionalmente incluir uma anestesia local tal como ligno-

15 caína para diminuir a dor no sítio da injeção. Geralmente, os ingredientes são fornecidos separadamente ou misturados juntamente em forma de dosagem unitária, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado livre de água em um recipiente hermeticamente selado tal como uma ampola ou sachê indicando a quantidade de agente ativo. Em que o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto deve ser administrado por

20 infusão, ele pode ser aplicado, por exemplo, com um frasco de infusão contendo salina ou água de grau farmacêutico estéril. Em que o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto é administrado por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou salina pode ser fornecida a fim

25 de que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

Em outra modalidade, o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto pode ser administrado transdermicamente através do uso de um emplastro transdérmico. Administrações transdérmicas incluem administrações sobre a superfície do corpo e revestimentos internos das

30 passagens corpóreas incluindo tecidos epiteliais e mucosas. Tais administrações podem ser realizadas usando os presentes compostos ou sal farmacêuticamente aceitáveis dos compostos, em loções, cremes, espumas, em-

plastros, suspensões, soluções, e supositórios (por exemplo, retal ou vaginal).

A administração transdérmica pode ser realizada através do uso de um emplastro transdérmico contendo o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto e um veículo que é inerte ao composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto, é não tóxico à pele, e permite a liberação do agente para absorção na corrente sangüínea por meio da pele. O veículo pode tomar qualquer número de formas tais como cremes ou ungüentos, pastas, géis ou dispositivos oclusivos. Os cremes ou ungüentos podem ser emulsões semi-sólidas ou líquidas viscosas do tipo óleo-em-água ou água-em-óleo. Compreendidas pastas de pós absorventes dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente ativo podem também ser adequadas. Uma variedade de dispositivos oclusivos podem ser usados para liberar o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto na corrente sangüínea, tal como uma membrane semipermeável cobrindo um reservatório contendo o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto com ou sem um veículo, ou uma matriz contendo o ingrediente ativo.

Os compostos ou sal farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da invenção podem ser retalmente ou vaginalmente administrados na forma de um supositório convencional. Formulações de supositórios podem ser feitas de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão do supositório, e glicerina. Bases de supositórios solúveis em água, tais como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, podem também ser usados.

O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser administrado por meios de liberação controlada ou liberação sustentada ou por dispositivos de liberação conhecidos por aqueles versados na técnica. Tais formas de dosagens podem ser usadas para fornecer liberação controlada ou sustentada de um ou mais ingrediente ativos usando, por exemplo, hidropropilmetil celulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimento de multicamadas,

micropartículas, lipossomas, microesferas, ou uma combinação destes para fornecer os perfis de liberação desejados em proporções variadas. Formulações de liberação controlada ou sustentada adequadas conhecidas por aqueles versados na técnica, incluindo aquelas descritas aqui, podem ser facilmente selecionadas para uso com os ingredientes ativos da invenção. A invenção, desse modo, abrangem formas de dosagem unitária simples adequadas para administração oral tais como, porém não limitado a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, e caplets que são adaptadas para liberação controlada ou sustentada.

10 Em uma modalidade a composição de liberação controlada ou sustentada compreende uma quantidade mínima do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} em uma quantidade mínima de vezes. As vantagens das composições de liberação controlada ou sustentada incluem atividade prolongada do fármaco, frequência de dosagem reduzida, e complacência aumentada pelo animal que está sendo tratado. Além disso, composições de liberação controlada ou sustentada podem favoravelmente afetar o tempo de início de ação ou outras características, tal como os níveis sanguíneos do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, e podem, portanto, reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

20 Composições de liberação controlada ou sustentada podem inicialmente liberar uma quantidade do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto que prontamente produz o efeito terapêutico ou profilático desejado, e libera gradualmente e continuamente outras quantidades do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto para manter este nível de efeito terapêutico ou profilático durante um período prolongado de tempo. Para manter um nível constante do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto no corpo, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser liberado da forma de dosagem na taxa que substituirá a quantidade do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto sendo metabolizado e excretado do corpo. A liberação controlada ou sustentada de um ingrediente ativo pode

ser estimulada por várias condições, incluindo porém não limitado à, mudanças no pH, mudanças na temperatura, concentração ou disponibilidade de enzimas, concentração ou disponibilidade de água, ou outras condições fisiológicas ou compostos.

5 Em certas modalidades, a presente invenção está direcionada aos fármacos dos compostos ou sal farmaceuticamente aceitáveis de compostos da presente invenção. Várias formas de fármacos são conhecidas na técnica, por exemplo, como descritos em Bundgaard (ed.), *Design of Pro-*
10 *drugs*, Elsevier (1985); Widder e outro, (ed.), *Métodos in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen e outro, (ed.); "*Design e Application of Prodrugs*", *Textbook of Drug Design e Development*, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard e outro, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); Bundgaard e outro, *J. Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); e Higuchi e Stella (eds.), *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*,
15 American Chemical Society (1975).

A quantidade do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto delivered é uma quantidade que é eficaz para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}. Além disso, ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem opcionalmente ser empregados para ajudar a identificar taxas de
20 dosagem ideais. A dose precisa a ser empregado pode também depender da rotina de administração, a condição, a seriedade da condição que está sendo tratada, bem como vários fatores físicos relacionadas ao indivíduo que está sendo tratado, e pode ser decidida de acordo com o diagnóstico de um médico de cuidados com a saúde. Dosagens equivalentes podem ser
25 administradas durante vários períodos de tempo incluindo, porém não limitado a, em torno de cada 2 horas, em torno de cada 6 horas, em torno de cada 8 horas, em torno de cada 12 horas, em torno de cada 24 horas, em torno de cada 36 horas, em torno de cada 48 horas, em torno de cada 72 horas, em torno de cada semana, em torno de cada duas semanas, em torno de cada três semanas, em torno de cada mês, e em torno de cada dois
30 meses. O número e frequência de dosagens correspondentes para um curso completo de terapia será determinada pelo diagnóstico de um médico de cui-

dados com a saúde. As quantidades de dosagem eficazes descritas aqui referem-se à quantidades totais administradas; isto é, se mais do que um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto for administrado, as quantidades de dosagem eficazes correspondem à quantidade total administrada.

A quantidade do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto que é eficaz para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} tipicamente variará de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 600 mg/kg do peso corporal por dia, em uma modalidade, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 600 mg/kg do peso corporal por dia, em outra modalidade, de cerca de 10 mg/kg a cerca de 400 mg/kg do peso corporal por dia, em outra modalidade, de cerca de 10 mg/kg a cerca de 200 mg/kg do peso corporal por dia, em outra modalidade, de cerca de 10 mg/kg a cerca de 100 mg/kg do peso corporal por dia, em outra modalidade, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso corporal por dia, em outra modalidade, de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 100 mg/kg do peso corporal por dia, em outra modalidade, de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso corporal por dia, e em outra modalidade, de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 1 mg/kg do peso corporal por dia.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica está em forma de dosagem unitária, por exemplo, como um comprimido, cápsula, pó, solução, suspensão, emulsão, grânulos, ou supositório. Em tal forma, a composição é sub-dividida em dose única contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo; a forma de dosagem unitária pode ser composições embaladas, por exemplo, pós embaladas, frascos, ampolas, seringas pré-carregadas ou sachês contendo líquidos. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, a cápsula ou comprimido em si, ou ela pode ser o número apropriado de quaisquer tais composições em forma embalada. Tais formas de dosagem unitária podem conter de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 250 mg/kg, e podem ser fornecidas em uma dose única ou em duas ou mais doses divididas. Variações na dosagem necessariamente ocorrerá dependendo da espécie, peso e condição do paciente que está sendo tratado e a respos-

ta individual de paciente ao medicamento.

Em uma modalidade, a forma de dosagem unitária é de cerca de 0,01 a cerca de 1000 mg, Em outra modalidade, a forma de dosagem unitária é de cerca de 0,01 a cerca de 500 mg; em outra modalidade, a forma de dosagem unitária é de cerca de 0,01 a cerca de 250 mg; em outra modalidade, a forma de dosagem unitária é de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg; em outra modalidade, a forma de dosagem unitária é de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg; em outra modalidade, a forma de dosagem unitária é de cerca de 0,01 a cerca de 25 mg; em outra modalidade, a forma de dosagem unitária é de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg; em outra modalidade, a forma de dosagem unitária é de cerca de 0,01 a cerca de 5 mg; e em outra modalidade, a forma de dosagem unitária é de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg;

O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto pode ser ensaiado *in vitro* ou *in vivo* para a atividade terapêutica ou profilática desejada antes de usar em animais. Sistemas de modelo de animal podem ser usados para demonstrar segurança e eficácia.

Os presentes métodos para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} podem também compreender administrar outros agentes terapêuticos ao animal sendo administrado o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto. Em uma modalidade o outro agente terapêutico é administrado em uma quantidade eficaz.

Quantidade eficazes dos outros agentes terapêuticos são bem-conhecidos para aqueles versados na técnica. Entretanto, ela inclui-se bem na competência do técnico versado para determinar a feixa eficaz de quantidade ideal do agente terapêutico. O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e o outro agente terapêutico podem agir aditivamente ou, em uma modalidade, sinergisticamente. Em uma modalidade da invenção, em que outro agente terapêutico é administrado a um animal, a quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é menor do que sua quantidade eficaz seria em que o outro agente terapêutico não é administrado. Neste caso, sem ser ligado pela teoria, acredita-se que o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e o

outro agente terapêutico age sinergisticamente. Em alguns casos, o paciente em necessidade de tratamento está sendo tratado com um ou mais outros agentes terapêuticos. Em alguns casos, o paciente em necessidade de tratamento está sendo tratado com pelo menos dois outros agentes terapêuticos.

Em uma modalidade, o outro agente terapêutico é selecionado do grupo consistindo em um ou mais agentes antidepressivos, agentes anti-ansiedade, um agente antipsicótico, ou realçadores cognitivos. Exemplos de classes de antidepressivos que podem ser usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem inibidores de recaptação de norepinefrina, inibidores de recaptação de serotonina seletivos (SSRIs), antagonistas de receptor de NK-1, inibidores de monoamina oxidase (MAOs), inibidores reversíveis de monoamina oxidase (RIMAs), inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRIs), antagonistas de fator de liberação de corticotropina (CRF), antagonistas de α -adrenorreceptor, e antidepressivos atípicos. Inibidores de recaptação de norepinefrina adequados incluem triciclos de amina terciária e triciclos de amina secundária. Triciclos de amina terciária e triciclos de amina secundária adequados incluem amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotiepine, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina e maprotilina. Inibidores de recaptação de serotonina seletiva adequados incluem fluxetina, citolopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Exemplos de inibidores de monoamina oxidase adequados incluem isocarboxazida, fenelzina, e tranilcipromina. Inibidores reversíveis de monoamina oxidase adequados incluem moclobemida. Inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina adequados de uso na presente invenção incluem venlafaxina, nefazodona, milnacipran, e duloxetina. Antagonistas de CRF adequados incluem aqueles compostos descritos em Publicação de Patente Internacional N^{os} WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 e WO 94/13677. Antidepressivos atípicos adequados incluem bupropion, lítio, nefazodona, trazodona e viloxazina. Antagonistas de receptor de NK-1 adequados incluem aqueles referidos na Publicação de Patente Internacional

WO 01/77100.

Agentes antiansiedade que podem ser usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem sem limitação, agonistas ou antagonistas de benzodiazepinas e serotonina 1A (5-HT_{1A}), especialmente agonistas de 5-HT_{1A}, e antagonistas de fator de liberação (CRF) de corticotropina. Benzodiazepinas adequadas exemplares incluem alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, e prazepam. Agonistas ou antagonistas de receptor 5-HT_{1A} adequados exemplares incluem buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona.

Agente antipsicóticos que são usados em combinação com os compostos ativos desta invenção incluem sem limitação, fetiazina alifática, uma fenotiazina de piperazina, um butirofenona, uma benzamida substituída, e uma tioxantina. Exemplos adicionais de tais fármacos incluem sem limitação, haloperidol, olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, e ziprasidona. Em alguns casos, o fármaco é um anticonvulsivante, por exemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona, ou carbamazepina.

realçadores cognitivos que são co-administrados com os compostos de antagonistas de 5-HT_{1A} desta invenção incluem, sem limitação, fármacos que modulam os níveis neurotransmissores (por exemplo, inibidores de acetilcolinesterase ou colinesterase, agonistas de receptor adrenérgico ou antagonistas de receptor de serotonina), fármacos que modulam o nível de A β solúvel, formação de fibrila amilóide, ou carga de placa amilóide (por exemplo, inibidores de γ -secretase, inibidores de β -secretase, terapias de anticorpos, e enzimas degradativas), e fármacos que protegem a integridade neuronal (por exemplo, antioxidantes, inibidores de cinase, inibidores de caspase, e hormônios). Outros fármacos candidatos representativos que são co-administrados com os compostos da invenção incluem inibidores de colinesterase, (por exemplo, tacrina (COGNEX[®]), donepezil (ARICEPT[®]), rivastigmina (EXELON[®]) galantamina (REMINYL[®]), metrifonato, fisostigmina, e Huperzine A), antagonistas e agonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) (por exemplo, dextrometorfan, memantina, maleato de dizocilpina (MK-801), xenon, remacemida, eliprodil, amantadina, D-cicloserina, felbamato, ifenpro-

dil, CP-101606 (Pfizer), Delucemina, e compostos descritos na Patente dos Estados Unidos N^{os} 6,821,985 e 6,635,270), ampacinas (por exemplo, ciclo-tiazida, aniracetam, CX-516 (Ampalex[®]), CX-717, CX-516, CX-614, e CX-691 (Cortex Pharmaceuticals, Inc. Irvina, CA), S,S-dióxido de 7-cloro-3-metil-3-4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina (vide Zivkovic e outro, 1995, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 272:300-309; Thompson e outro, 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:7667-7671), 3-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il-6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido (Yamada, e outro, 1993, *J. Neurosc.* 13:3904-3915); 7-fluoro-3-metil-5-etil-1,2,4-benzotiadiazina-S,S-dióxido; e compostos descritos na Patente dos Estados Unidos N^o 6,620,808 e Pedido de Patente Internacional N^{os} WO 94/02475, WO 96/38414, WO 97/36907, WO 99/51240, e WO 99/42456), moduladores do complexo de benzodiazepina (BZD)/GABA (por exemplo, progabida, gengabina, zaleplon, e compostos descritos na Patente dos Estados Unidos N^o 5,538,956, 5,260,331, e 5,422,355); antagonistas de serotonina (por exemplo, moduladores de receptor 5-HT, incluindo outros compostos de antagonistas de 5-HT_{1A} antagonistas de 5-HT₆ antagonistas (incluindo sem limitação, compostos descritos na Patente dos Estados Unidos N^{os} 6,727,236, 6,825,212, 6,995,176, e 7,041,695)); nicotínicos (por exemplo, niacin); muscarínicos (por exemplo, xanomelina, CDD-0102, cevimelina, talsaclidina, oxibutin, tolterodina, propiverina, cloreto de trópsio e darifenacin); inibidores de monoamina oxidase tipo B (MAO B) (por exemplo, rasagilina, selegilina, deprenila, lazabemida, safinamida, clorgilina, pargilina, cloridrato de N-(2-aminoetil)-4-clorobenzamida, e cloridrato de N-(2-aminoetil)-5(3-fluorofenil)-4-tiazolecarboxamida); inibidores de fosfodiesterase (PDE) (por exemplo, inibidores de PDE IV, roflumilast, arofillina, cilomilast, rolipram, RO-20-1724, teofilina, denbufilina, ARIFLO, CDP-840 (um etano de tri-arila) CP80633 (uma pirimidona), RP 73401 (Rhone-Poulenc Rorer), denbufilina (SmithKline Beecham), arofillina (Almirall), CP-77,059 (Pfizer), pirid[2,3d]piridazin-5-onas (Syntex), EP-685479 (Bayer), T-440 (Tanabe Seiyaku), e SDZ-ISQ-844 (Novartis)); proteínas G; moduladores de canal; imunoterapêuticos (por exemplo, compostos descritos na Publicação de Pedido de patente dos Estados Unidos N^o

US 2005/0197356 e US 2005/0197379); agentes de redução anti-amilóide ou amilóide (por exemplo, bapineuzumab e compostos descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 6,878,742 ou Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº⁹⁵ US 2005/0282825 ou US 2005/0282826); moduladores de receptor ativada de proliferadores de estatinas e peroxissoma (PPARS) (por exemplo, gemfibrozil (LOPID[®]), fenofibrato (TRICOR[®]), maleato de rosiglitazona (AVANDIA[®]), pioglitazona (Actos[®]), rosiglitazona (Avandia[®]), clofibrato e bezafibrato); inibidores de cisteinila protease; um inibidor de receptor para produto final de glicação avançado (RAGE) (por exemplo, aminoguanidina, piridoxaminam carnosina, fenazinadiamina, OPB-9195, e tenilsetam); agentes neurotrópicos diretos ou indiretos (por exemplo, Cerebrolysin[®], piracetam, oxiracetam, AIT-082 (Emilieu, 2000, *Arch. Neurol.* 57:454)); inibidores de beta-secretase (BACE), α -secretase, imunofilinas, inibidores de caspase-3, inibidores de Src cinase, ativadores de ativador de plasminogênio de tecido (TPA), moduladores de AMPA (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolepropionico), agonistas de M4, inibidores de JNK3, agonistas de LXR, antagonistas de H3, e antagonistas de angiotensina IV. Outros realçadores cognitivos incluem, sem limitação, acetil-1-carnitina, citicolina, huperzina, DMAE (dimetilaminoetanol), extrato de *Bacopa monneiri*, extrato de *Sage*, colina de fosforila de glicerila de, *Ginko biloba* e extrato de *Ginko biloba*, Vinpocetina, DHA, nootrópicos incluindo Feniltropina, Pikatropina (de Creative Compound, LLC, Scott City, MO), besipirdina, linopirdina, sibopirdina, compostos de estrogênio e estrogênicos, idebenona, T-588 (Toyama Chemical, Japan), e FK960 (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.). Compostos descritos na Patente dos Estados Unidos Nº⁹⁵ 5,219,857, 4,904,658, 4,624,954 e 4,665,183 são também úteis como realçadores cognitivos como descritos aqui. Realçadores cognitivos que agem através de um ou mais dos mecanismos acima estão também no escopo desta invenção.

Em uma modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto da invenção e realçador cognitivo agem aditivamente ou, em uma modalidade, sinergisticamente. Em uma modalidade, em que um realçador cognitivo e um composto ou um sal farmaceuticamente aceitá-

vel do composto da invenção são co-administrados a um animal, a quantidade eficaz do composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto da invenção é menor do que sua quantidade eficaz seria em que o agente realçador cognitivo não é administrado. Em uma modalidade, em que um realçador cognitivo e um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto da invenção são co-administrados a um animal, a quantidade eficaz do realçador cognitivo é menor do que sua quantidade eficaz seria em que o composto ou sal farmaceuticamente aceitável da invenção não é administrado. Em uma modalidade, um realçador cognitivo e um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto da invenção são co-administrados a um animal em doses que são menores do que suas quantidades eficazes seriam em que eles não foram co-administrados. Nestes casos, sem ser ligado pela teoria, acredita-se que o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e o realçador cognitivo agem sinergisticamente.

Em uma modalidade, o outro agente terapêutico é um agente útil para tratar uma doença de Alzheimer ou condições associadas com doença de Alzheimer, tal como demência. Agentes exemplares úteis para tratar uma doença de Alzheimer incluem, sem limitação, donepezila, rivastigmina, galantamina, memantina, e tacrina.

Em uma modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é administrado concorrentemente com outro agente terapêutico.

Em uma modalidade, uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico dentro da mesma composição pode ser administrada.

Em outra modalidade, uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto e uma composição separada compreendendo uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico pode ser concorrentemente administrada. Em outra modalidade, uma quantidade eficaz do composto ou um sal farma-

ceuticamente aceitável do composto é administrada antes da ou subsequente à administração de uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico. Nesta modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto é administrado ao mesmo tempo que o outro agente terapêutico
5 exerce seu efeito terapêutico, ou o outro agente terapêutico é administrado ao mesmo tempo que o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto exerce seu efeito preventivo ou terapêutico para tratar ou prevenir um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}.

Desse modo, em uma modalidade, a invenção fornece uma
10 composição compreendendo uma quantidade eficaz do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em outra modalidade, a composição também compreende um segundo agente terapêutico.

Em outra modalidade, a composição também compreende um
15 agente terapêutico selecionado do grupo consistindo em um ou mais outros agentes antidepressivos, agentes antiansiedade, um agente antipsicóticos ou realçadores cognitivos. Antidepressivos, agentes antiansiedade, um agente antipsicóticos e realçadores cognitivos adequados para uso na composição incluem os antidepressivos, agentes antiansiedade, um agente an-
20 tipsicóticos e realçadores cognitivos fornecidos acima.

Em outra modalidade, o veículo farmaceuticamente aceitável é adequado para administração e a composição compreende uma forma de dosagem oral.

Usos terapêuticos ou Profiláticos

25 Em uma modalidade, os compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são úteis como 5-HT_{1A} receptor antagonistas. Em outra modalidade, os compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são úteis como agonistas de receptor 5-HT_{1A}. Compostos que são antagonistas e/ou agonistas de 5-HT_{1A} podem facilmente ser identificados por aqueles versados na
30 técnica usando numerosos métodos reconhecidos na técnica, incluindo procedimentos de teste farmacológicos padrão tal como aqueles descritos aqui.

Conseqüentemente, os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são úteis para tratar um mamífero com um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}. Um exemplo não limitante de um distúrbio que os antagonistas de receptor 5-HT_{1A} são úteis para tratar é distúrbio relacionado com cognição, enquanto um exemplo não limitante de um distúrbios que os agonistas de receptor 5-HT_{1A} são úteis para tratar é distúrbio relacionado com ansiedade. Em algumas modalidades, os compostos e sais farmacêuticos da invenção são úteis para melhorar os déficits cognitivos ou função cognitiva. Exemplos de melhoras na função cognitiva incluem, sem limitação, melhora de memória e retenção de informação de adquirida. Conseqüentemente, os compostos e sais farmacêuticos da invenção são úteis para reduzir a perda de memória e cognição e para manter a função independente para pacientes afligidos com um dsitúrbio relacionado com cognição. Desse modo, em uma modalidade, os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção que agem como antagonistas de receptor 5-HT_{1A} receptor antagonistas são úteis para tratar um mamífero com um dsitúrbio relacionado com cognição. Em uma modalidade, os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção que agem como antagonistas de receptor 5-HT_{1A} são úteis para melhorar a função cognitive de um mamífero. Similarmente, em uma modalidade, os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção que agem como agonistas de receptor 5-HT_{1A} são úteis para tratar um mamífero com um distúrbio relacionado com ansiedade.

Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade disto um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I"a), Fórmula (II), Fórmula (III) ou Fórmula (IV) em uma quantidade eficaz para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}. Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar um dsitúrbio relacionado com cognição, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade disto um

composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I"a), Fórmula (II), Fórmula (III) ou Fórmula (IV) em uma quantidade eficaz para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT1A. Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar um distúrbio relacionado com ansiedade, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade disto um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I"a), Fórmula (II), Fórmula (III) ou Fórmula (IV) em uma quantidade eficaz para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT1A.

10 Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar Doença de Alzheimer, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade disto um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (Ia''), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV) em uma quantidade eficaz para tratar doença de Alzheimer. Em uma modalidade, o método para tratar uma doença de Alzheimer inclui administrar um segundo agente terapêutico. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente antiansiedade, um agente antipsicótico, ou um realçador cognitivo.

20 Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar comprometimento cognitivo brando (MCI), compreendendo administrar a um mamífero em necessidade disto um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (Ia''), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV) em uma quantidade eficaz para tratar comprometimento cognitivo brando (MCI). Em uma modalidade, o método para tratar MCI inclui administrar um segundo agente terapêutico. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente antiansiedade, um agente antipsicótico, ou um realçador cognitivo.

30 Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar depressão, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade disto um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (Ia''), Fórmula (II), Fórmula

(III), ou Fórmula (IV) em uma quantidade eficaz para tratar depressão. Em uma modalidade, o método para tratar depressão inclui administrar um segundo agente terapêutico. Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente antiansiedade, um agente antipsicótico, ou um realçador cognitivo.

Em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição farmacêutica para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A}, a composição incluindo um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV). Em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição farmacêutica para tratar um distúrbio relacionado com cognição, a composição incluindo um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV). Em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição farmacêutica para tratar um distúrbio relacionado com ansiedade, a composição incluindo um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV).

Em uma modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica para tratar Doença de Alzheimer, a composição incluindo um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV).

Em uma modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica para tratar comprometimento cognitivo brando (MCI), a composição incluindo um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV).

Em uma modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica para tratar depressão, a composição incluindo um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I''a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV).

Em uma modalidade, os compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são úteis para tratar disfunção sexual, por exemplo, disfunção sexual associada com tratamento de fármaco tal como tratamento de fármaco com um antidepressivo, um antipsicótico, ou an anticonvulsivante. Conseqüentemente, em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar disfunção sexual associada com tratamento de fármaco em um paciente em necessidade deste. O método inclui administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um ou mais dos compostos descritos aqui. Em algumas modalidades, o tratamento de fármaco é tratamento de fármaco antidepressivo, tratamento de fármaco antipsicótico, ou tratamento de fármaco anticonvulsivante. o composto pode ser um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I'a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV).

Em certas modalidades, o fármaco associado com disfunção sexual é um inibidor de recaptção de serotonina seletiva (SSRI) (por exemplo, fluxetina, citalopram, escitalopram oxalato, maleato de fluvoxamina, paroxetina, ou sertralina), um antidepressivo tricíclico (por exemplo, desipramina, amitriptilina, amoxipina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, dotiepin, butriptilina, iprindol, ou lofepramina), um composto da classe de aminocetona (por exemplo, bupropion). Em algumas modalidades, o fármaco é um inibidor de monoamina oxidase (MAOI) (por exemplo, fenelzina, isocarboxazida, ou tranicipromina), um inibidor de recaptção de serotonina e norepineferina (SNRI) (por exemplo, venlafaxina, nefazodona, milnacipran, duloxetina), um inibidor de recaptção de norepinefrina (NRI) (por exemplo, reboxetina), um agonista parcial de 5-HT_{1A} (por exemplo, buspirona), um antagonista de receptor 5-HT_{2A} (por exemplo, nefazodona), um fármaco antipsicótico atípico. Exemplos de tais fármacos antipsicóticos incluem fetiazina alifática, uma piperazina fenotiazina, uma butirofenona, uma benzamida substituída, e uma tioxantina. Exemplos adicionais de fármacos incluem haloperidol, olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, e ziprasidona. Em alguns casos, o fármaco é um anticonvul-

sivante, por exemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona, ou carbamazepina. Em alguns casos, o paciente em necessidade de tratamento para disfunção sexual está sendo tratado com pelo menos dois fármacos que são fármacos antidepressivos, fármacos antipsicóticos, fármacos anticonvulsivante, ou
5 uma combinação destes.

Em algumas modalidades da invenção, a disfunção sexual compreende uma deficiência na ereção peniana.

A invenção também fornece um método de melhorar a função sexual em um paciente em necessidade disto. O método inclui administrar
10 ao paciente uma quantidade de um ou mais dos compostos descritos aqui. O composto pode ser um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I"a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV).

Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica para tratar disfunção sexual associada com tratamento de fármaco, a composição incluindo um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I"a), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV). Em algumas modalidades, fármaco é um antidepressivo, um antipsicótico, ou um anticonvulsivante. Em
15 outras modalidades, o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto é eficaz para melhorar disfunção sexual em um modelo de animal de disfunção sexual associada com fármaco tratamento com fármaco, por exemplo, em um modelo de animal de disfunção sexual que é um modelo induzido por fármaco antidepressivo de disfunção sexual.
20

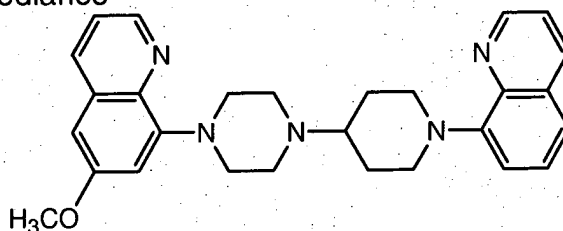
Os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I"a), Fórmula (II), Fórmula (III) ou Fórmula (IV) são também úteis na fabricação de medicamentos para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} em um mamífero. Similarmente, os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I"a), Fórmula (II),
25 Fórmula (III) ou Fórmula (IV) são também úteis na fabricação de medicamentos para tratar um distúrbio relacionado com cognição em um mamífero.
30

Da mesma forma, os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (I"a), Fórmula (II), Fórmula (III) ou Fórmula (IV) são também úteis na fabricação de medicamentos para tratar um distúrbio relacionado com ansiedade em um mamífero.

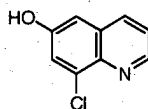
EXEMPLOS

Preparação de Compostos de Piperazina-piperidina

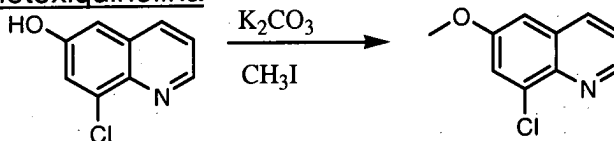
A) Preparação de 6-metóxi-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil} quinolina e intermediários



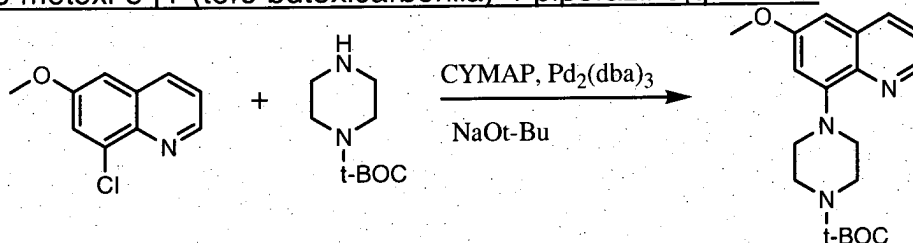
1) 8-cloro-6-hidroxiquinolina



Em um frasco de 3 gargalos de 500 ml equipado com um agitador mecânico, um condensador de refluxo, foram adicionados em ordem sulfato ferroso (2,0 g), cloridrato de 4-amino-3-clorofenol (6,4 g, comercialmente disponível), nitrobenzeno (2,9 mL) e uma solução de ácido bórico (3,0 g) em glicerol (16 g). Em seguida ácido sulfúrico concentrado (9 mL) foi adicionado gota por gota com resfriamento. O banho de gelo foi removido e substituído por um banho de óleo e a mistura foi aquecida cautelosamente para 120°C durante 2 horas, em seguida a 150°C e mantendo agitação sob esta temperatura durante 20 horas. Após agitação, a reação foi despejada em gelo comprimido e a solução resultante foi neutralizada com K₂CO₃. O produto foi separado como um sólido marrom claro que foi filtrado, lavado com água e hexanos e secado em um forno em vácuo (35°C) durante a noite fornecendo 7 g (77 %) do produto desejado. MS (ES) m/z (intensidade relativa): 180 (M⁺-H, 100).

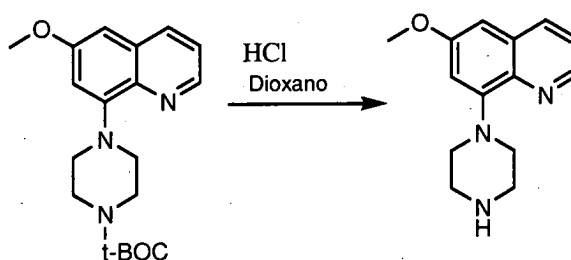
2) 8-cloro-6-metoxiquinolona

A uma solução de 3,3 g de 8-cloro-6-hidroxiquinolona (Etapa 1, 3,3 g) em dimetilformamida foi adicionado K_2CO_3 (3,8 g), seguido por iodo-
 5 metano (5,2 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a
 noite. Água foi em seguida adicionada e a mistura aquosa foi extraída com
 CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre $MgSO_4$
 anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório. O produto
 bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando 100%
 de CH_2Cl_2 , para fornecer 2,2 g do produto desejado como um sólido bege;
 10 MP = 74-75°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 194 ($M+H$)⁺ (100).

3) 6-metóxi-8-[1-(terc-butoxicarbonila)-4-piperazino]quinolona

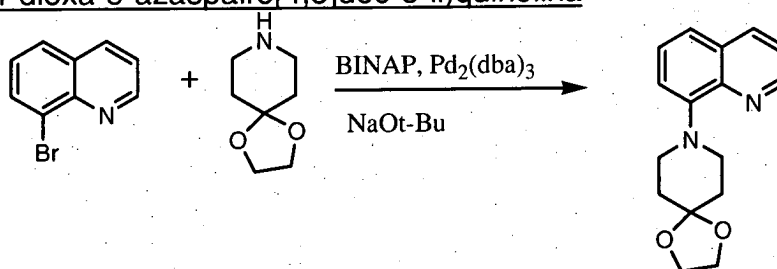
A uma mistura de 8-cloro-6-metoxiquinolona (Etapa 2, 2,7 g) em
 tetraidrofurano anidro, foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0)
 ($Pd_2(dba)_3$, 0,064 g), *terc-butóxido* de sódio (1,9 g), 2-dicicloexilfosfina-2'-
 15 (N,N-dimetilamino)bifenila (CYMAP, 0,08 g) e *terc-butoxicarbonil*piperazina
 (3,4 g). A mistura foi refluxada durante 5 horas sob uma atmosfera de nitro-
 gênio. A reação foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, diluída
 com éter, filtrada através de celita e concentrada em um evaporador girató-
 rio. O material bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* usando
 20 100% de CH_2Cl_2 para fornecer 4,0 g do produto desejado como um sólido
 bege; mp = 92-93°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 344 (M^++H) (100).

4) 6-metóxi-8-piperazinoquinolona

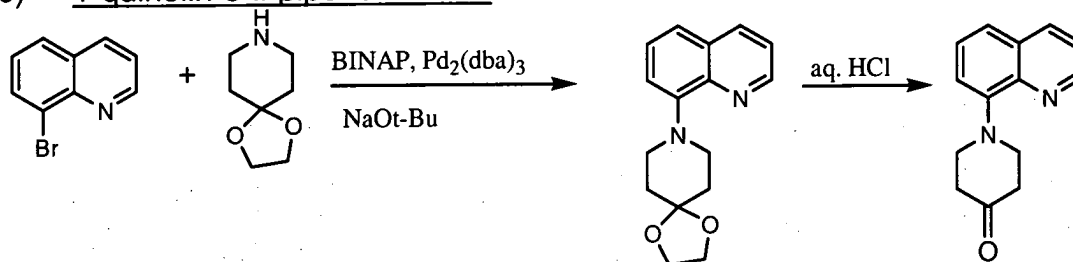


A uma solução de 6-metóxi-8-[1-(*tert*-butoxicarbonila)-4-piperazino]quinolina (Etapa 3, 4,0 g) em 20 mL de dioxano foram adicionados 10 mL de 4 N de HCl/dioxano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo, dissolvido em água, neutralizado com hidróxido de sódio aquoso e extraído com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado em um evaporador giratório para fornecer 2,8 g do produto desejado como um sólido bege; MP = 105-107°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 244 (M+H)⁺ (100).

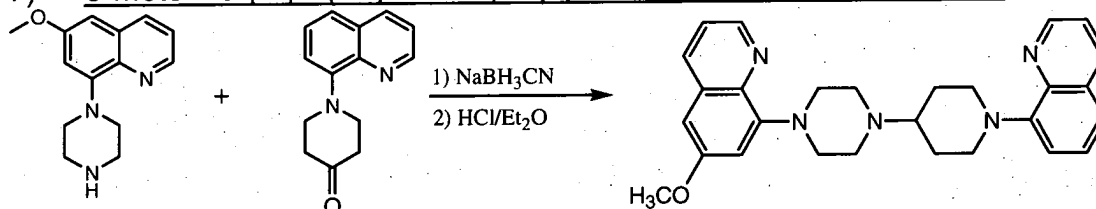
5) 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)quinolina



A uma solução de 8-bromoquinolina (comercialmente disponível, 4,0 g) em 20 mL de tetraidrofurano anidro, foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (Pd₂(dba)₃, 0,2 g), *tert*-butóxido de sódio (2,6 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptila (BINAP, 0,1 g), tetrakis-(trifenilfosfina)paládio(0) (0,1 g) e 1,4- dioxo-8-azaspiro-4,5-decano (3,3 g). A mistura foi refluxada durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada através de celita e concentrada em um evaporador giratório. O material bruto foi em seguida purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando hexano/acetato de etila para fornecer 3,0 g do produto desejado como um óleo marrom; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 271 (M+H)⁺ (100).

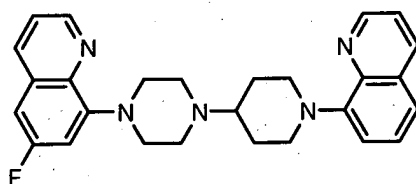
6) 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona

A uma solução de (4,0 g) 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)quinolina (Etapa 4, 4,0 g) em 10 mL de tetraidrofurano foram adicionados 10 mL de 2N de HCl. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi em seguida diluída com água, feita basicamente com hidróxido de sódio aquoso e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre o produto anidro e o produto é extraído com CH₂Cl₂, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado em um evaporador giratório e para fornecer 3,2 g do produto desejado como um óleo amarelo pegajoso; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 227 (M+H)⁺ (100).

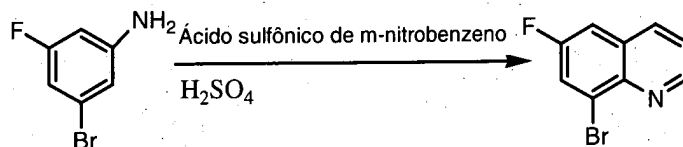
7) 6-metóxi-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina

A uma solução de 0,247 g de 6-metóxi-8-piperazino-quinolina (Etapa 4) em 10 mL de dicloroetano, foi adicionado 0,226g de 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Etapa 6) seguido por 0,274 g de triacetoxiboroidreto de sódio e 0,1 mL de ácido acético. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi extinta com 1N de NaOH, e o produto foi extraído com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio. O produto cristalizado e filtrado para fornecer 0,200 g do produto desejado. Mp.194-197°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 454 (M⁺+H, 100).

B) Preparação de 6-fluoro-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina e intermediários

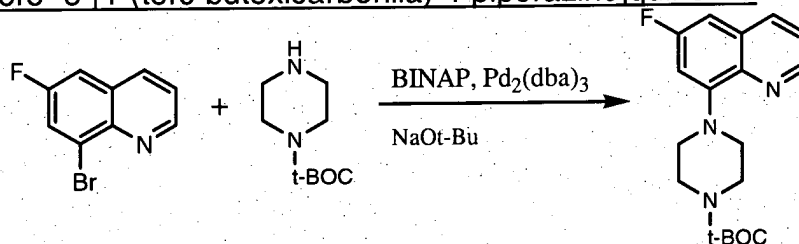


1) 6-fluoro-8 bromoquinolina



A uma mistura de 2-bromo-4-fluoroanilina (comercialmente disponível, 7,0 g), glicerol (7,0 g) e sal de sódio de ácido sulfônico de m-nitrobenzeno (13,0 g) foram adicionados 20 mL de 70 % de ácido sulfúrico em gotas. A temperatura de reação foi elevada para 150° C durante 4 horas. A mistura em seguida foi resfriada para temperatura ambiente, despejada em água gelada e filtrada através de celita. O filtrado foi neutralizado com NaOH e o precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo para produzir 3,47g do composto do título como um sólido amarelo-claro; MP = 75-78°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 227 (M+H)⁺ (100).

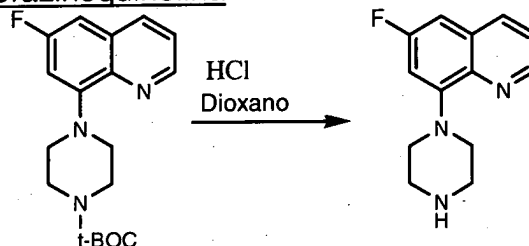
2) 6-fluoro- 8-[1-(terc-butoxicarbonila)-4-piperazino]quinolina



A uma mistura de 6-fluoro-8-bromoquinolina (Etapa 1, 2,2 g) em tetraidrofurano anidro, foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (Pd₂(dba)₃, 0,045 g) *terc-butóxido* de sódio (1,3 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptila (BINAP, 0,044 g), 0,052g de tetracis(trifenilfosfina)-paládio (0) (0,052 g) e *terc-butoxicarbonila*-piperazina (2,2 g). A mistura foi refluxada durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada através de celita e concentrada em um evaporador giratório. O material bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* usando 100% de CH₂Cl₂ para fornecer 3,0 g do produto desejado como um óleo marrom; MS (ES) m/z (intensidade

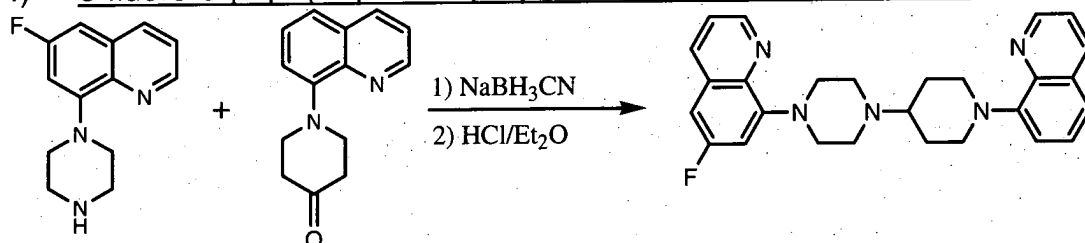
relativa): 332 (M+H)⁺ (100).

3) 6-fluoro-8-piperazinoquinolina



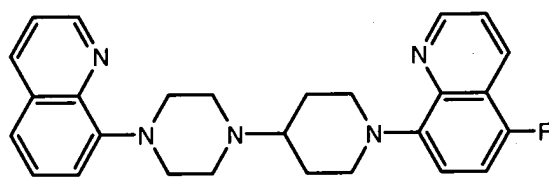
A uma solução de 6-fluoro-8-[1-(*terc-butoxicarbonila*)-4-piperazino]quinolina (Etapa 2, 3,0 g) em 10 mL de dioxano foram adicionados 10 mL de 4 N de HCl/dioxano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo, dissolvido em água, neutralizado com hidróxido de sódio aquoso e extraído com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório para fornecer 1,9 g do produto desejado como um sólido esbranquiçado. Mp. 101-103°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 233 (M+H)⁺ (100).

4) 6-fluoro-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina

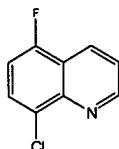


A uma solução de 0,247 g de 6-fluoro-8-piperazino-quinolina (Etapa 3) em 10 mL de dicloroetano, foi adicionado 0,226g de 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 6, acima) seguidos por 0,274 g de triacetoxiboroidreto de sódio e 0,1 mL de ácido acético. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi extinta com 1N de NaOH, e o produto foi extraído com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio. O produto cristalizado e filtrado para fornecer 200 g do produto desejado. Mp: 211°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 442 (M⁺-H, 100).

C) Preparação de 5-fluoro-8-{4-[4-(8-quinolinil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-quinolina e intermediários

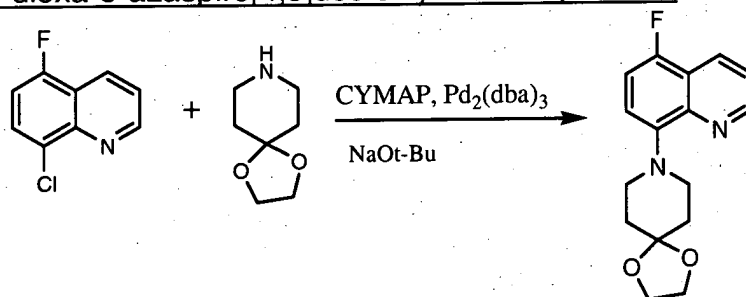


1) 5-fluoro-8 cloroquinolina



A uma mistura de (5,0 g) 2-cloro-5-fluoroanilina (comercialmente disponível, 6,0 g), glicerol (6,0 g) e sal de sódio de ácido sulfônico de m-nitrobenzeno (11,0 g), foram adicionados 20 mL de 70 % de ácido sulfúrico em gotas. A temperatura de reação foi elevada para 140°C durante 2 horas. A mistura foi em seguida resfriada, despejada em água gelada e filtrada através de celita. O filtrado foi neutralizado com NaOH e extraído com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ anidro e concentradas em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando 100% de CH₂Cl₂ para fornecer 3,7 g do produto desejado de um sólido amarelo; MP = 74-76°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 182 (M+H)⁺ (100).

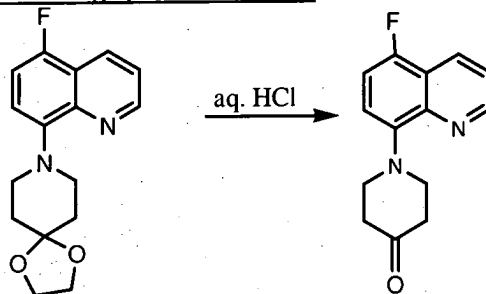
2) 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-5-il)-5-fluoroquinolina



A uma solução de 5-fluoro-8-cloroquinolina (Etapa 1, 1,12 g) em 20 mL de tetraidrofurano anidro, foi adicionado 0,085 g de tris(dibenzi-lidenoacetona)dipaládio(0) (Pd₂(dba)₃, 0,085 g), *terc-butóxido* de sódio (0,83 g), 2-dicicloexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenila (CYMAP, 0,036 g), e 1,4-dioxo-8-azaspiro-4,5-decano (1,05 g). A mistura foi refluxada durante 6 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada através de celita e concentrada em um evaporador giratório. O material bruto foi em seguida

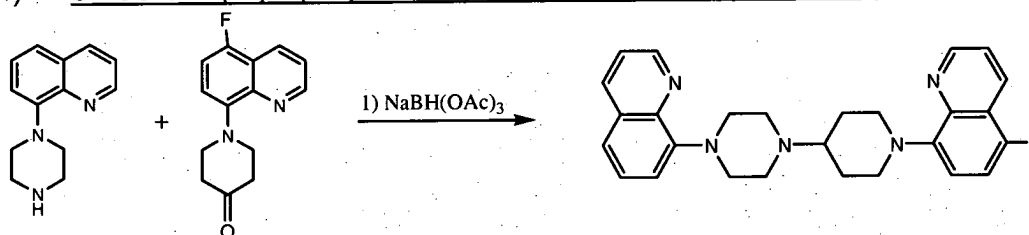
purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando hexano/acetato de etila para fornecer 0,700 g do produto desejado como um óleo marrom; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 289 (M+H)⁺ (100).

3) 1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona



5 Uma solução de 8-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dec-5-yl)-5-fluoroquinolina (Etapa 2, 2,1 g) em 10 mL de 1:1 tetraidrofurano/2N de HCl aquoso foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água, feita basicamente com 1N de NaOH aquoso e extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Mg-
10 SO₄ anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório para fornecer 1,68 g do produto desejado como um sólido amarelo, que foi bastante puro para usar nas reações subseqüentes; MS m/z = 245 [M+H]⁺.

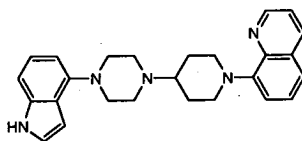
4) 5-fluoro-8-{4-[4-(8-quinolinil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-quinolina



15 A uma solução de 0,120 g de 1-(5-fluoro-quinolin-8-il)-piperidin-4-ona (Etapa 3, 0,22g) e 8-piperazin-1-ilquinolina (Oruz, *e outro*, *J. Med. Chem.* 45:4128 (2002), 0,19g) foi adicionado 0,19 g de triacetoxiboroidreto de sódio e 0,1 mL de ácido acético. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi extinta com 1N de NaOH, e o produto foi extraído com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio. O produto foi filtrado através de 75 mL de sílica-gel usando
20 100% acetato de etila, para fornecer .30 g do produto desejado. Mp: 224 °C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 442 (M⁺-H, 100).

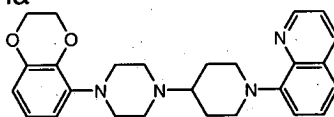
D) Preparação de 8-{4-[4-(1H-indol-4-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-1-

piperidinil}quinolina



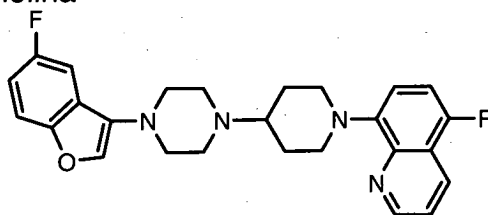
A uma solução de 0,270 g de 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 6, acima) e 0,240 g de 4-piperazino-indol (comercialmente disponível) em 15 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado 0,327 g de triacetoxiboroidreto de sódio e 0,2mL de ácido acético. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi extinta com 1N de NaOH, e o produto foi extraído com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto foi cristalizado para fornecer 0,200g do produto desejado. Mp: 256 °C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 412 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 100).

E) Preparação de 8-{4-[4-(2,3-diidro-1,4-benzo[1,4]dioxano-5-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina

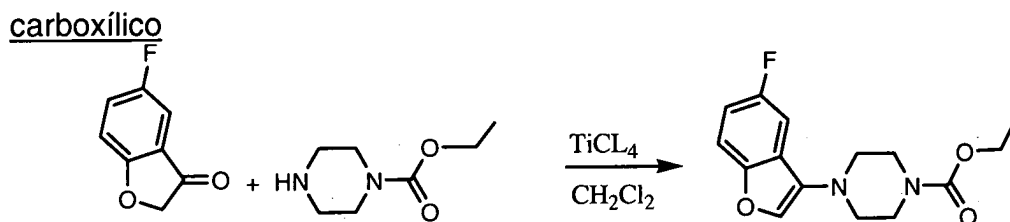


A uma solução de 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 6, acima, 0,220 g) em 10 mL de dicloroetano, foi adicionado 0,226 g de 8-piperazino-1,3-benzdioxano (Childers *e outro*, *J. Med. Chem.* 48:3467 (2005), 0,226 g) seguido por 0,274 g de triacetoxiboroidreto de sódio e 0,1 mL de ácido acético. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi extinta com 1N de NaOH, e o produto foi extraído com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto foi cristalizado para fornecer 0,140 g do produto desejado. Mp: 226 °C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 431 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 100).

F) Preparação de 5-fluoro-8-{4-[4-(5-fluoro-1-benzofuran-3-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina

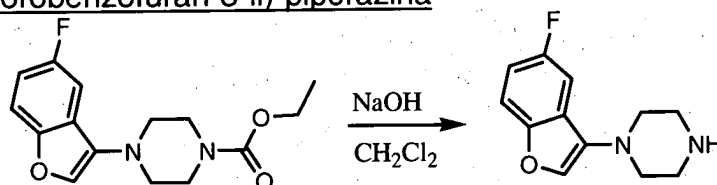


1) Éster de etila de ácido 4-(5-fluorobenzofuran-3-il)-piperazina-1-



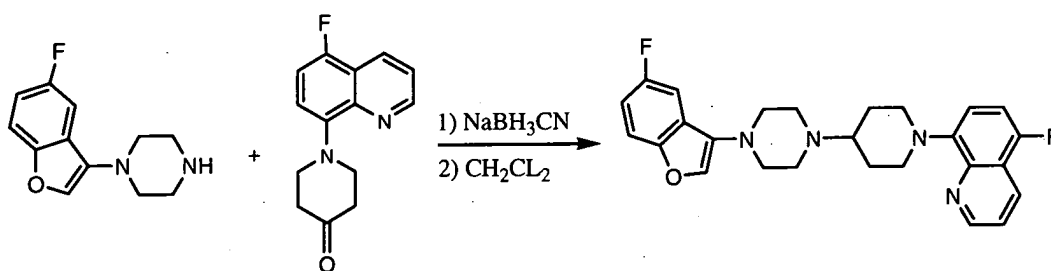
A uma solução agitada de TiCl_4 (1M de solução em CH_2Cl_2 , 7 ml) e 5-fluoro-benzofuran-3-ona (Cagniant, e outro, *Comptus Rendus des Seances Acad. de Sci., Ser. C*, 282:993 (1976), 3,0 g) (3,0 g, 19,7 mmols) em cloreto de metileno (200 ml) a -10°C , carboxilato de etil-1-piperazina (comercialmente disponível) (3,9 g, 35 mmols) foi lentamente adicionado. Após a adição, a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e lentamente refluxada durante 24 horas. Após resfriar para temperatura ambiente, a reação foi extinta com 2 N de HCl aquoso. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram bem lavadas com água e secadas sobre MgSO_4 anidro, em seguida filtradas e concentradas resultando em um óleo marrom. Produziu: 3,5 g, (60%); MS (ESI) m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2) 4-(5-fluorobenzofuran-3-il)-piperazina



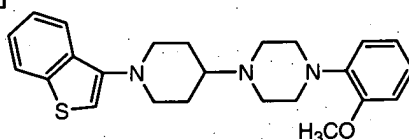
Éster de etila de ácido 4-(5-fluorobenzofuran-3-il)-piperazina-1-carboxílico (Etapa 1, 3 g) foi dissolvido em 95% de etanol e 3N de hidróxido de sódio aquoso (25 mL) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada ao refluxo durante 24 horas. A mistura foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, concentrada em um evaporador giratório para remover o etanol e extraída com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório. O produto desejado (0,8 g) foi obtido como um óleo marrom e foi usado sem outra purificação; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 221 $(\text{M}+\text{H})^+$ (100).

3) 5-fluoro-8-{4-[4-(5-fluoro-1-benzofuran-3-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina

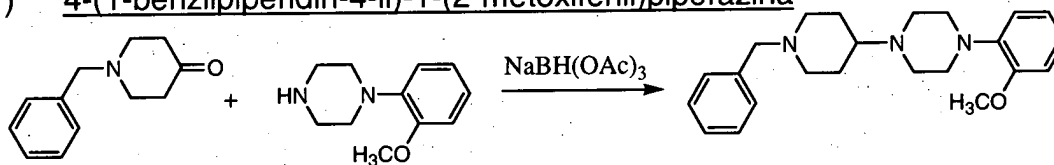


A uma solução de 0,200 g de 1-(5-fluoro-quinolin-8-il)-piperidin-4-ona (Exemplo C, Etapa 3, 0,20 g) e benzofurano de 5-fluoro-3-piperazino (Etapa 2, 0,20g) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (0,224 g) e 0,02 mL de ácido acético. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi extinta com 1N de NaOH, e o produto foi extraído com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio. O produto foi filtrado através de 100 ML de sílica-gel usando 50% de acetato de etila/hexanos em seguida 100% de acetato de etila para fornecer 100 g do produto desejado. Mp: 187-189°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 449 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 100).

G) Preparação de 1-[1-(1-benzothien-3-il)-4-piperidinil]-4-(2-metoxifenil)piperazina [Tabela 1, #18]



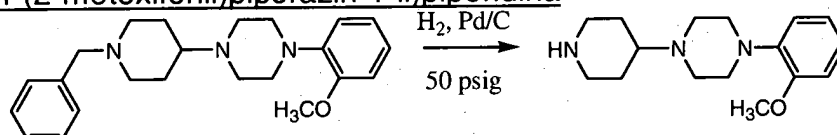
1) 4-(1-benzilpiperidin-4-il)-1-(2-metoxifenil)piperazina



Triacetoxiboroidreto de sódio (21,2 g) foi adicionado em porções a uma solução agitada de 1-(2-metoxifenil)piperazina (comercialmente disponível, 19,23 g) e 1-benzil-4-piperidona (comercialmente disponível, 18,93 g) em CH_2Cl_2 (300 mL) em temperatura ambiente, seguido por ácido acético glacial (6 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A reação foi feita basicamente por uma adição cuidadosa de NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em um evaporador giratório para fornecer o produto desejado (20,65 g) como um sólido esbranquiçado que foi usado sem outra purificação. O composto foi ca-

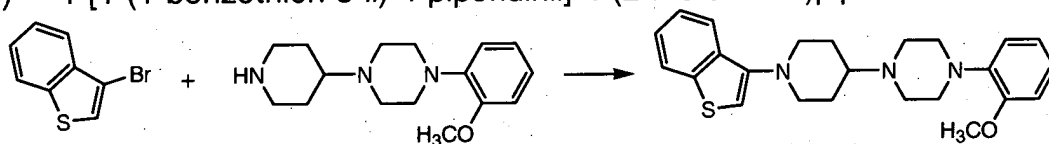
racterizado como o sal de dicloridrato, que foi formado dissolvendo a base livre em etanol e tratando ela com um excesso de 1 N de HCl/Et₂O para fornecer um sólido branco, que foi coletado por filtração a vácuo, lavado com Et₂O e secado em vácuo; MP. 238 - 242°C; MS (ES) *m/z* (intensidade relativa) 366 (M+H)⁺ (100).

2) 4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)piperidina



Uma solução de 4-(1-benzilpiperidina-4-il)-1-(2-metoxifenil)piperazina (Etapa 1, 20,0 g) em etanol (120 mL) contendo ácido acético (12 mL) foi hidrogenada sobre 10% de paládio em carbono (1 g) em 0,3 MPa (50 psig) em um aparelho Parr durante 12 horas. O catalisador foi removido por filtração através de celita e a mistura foi concentrada até secar em um evaporador giratório. O resíduo foi dividido entre clorofórmio e NaHCO₃ aquoso saturado. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório para fornecer o produto desejado (14,4 g) como um óleo amarelo que foi usado sem outra purificação. O composto foi caracterizado como o sal de dicloridrato, que foi formado dissolvendo o óleo em etanol e tratando ele com um excesso de 1N de HCl/Et₂O para fornecer um precipitado esbranquiçado, que foi coletado por filtração a vácuo, lavado com Et₂O e secado em vácuo; MP. 274 - 288°C; MS (ES) *m/z* (intensidade relativa): 276 (M+H)⁺ (100).

3) 1-[1-(1-benzotien-3-il)-4-piperidinil]-4-(2-metoxifenil)piperazina

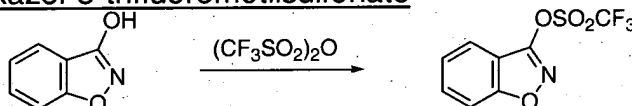


Uma solução de 3-bromo-benzotiofeno (comercialmente disponível, 0,232 g) e 4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)piperidina (Etapa 2, 0,30 g) em tetraidrofurano foi adicionado *terc-butóxido* de sódio (0,15 g), tris-(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (Pd₂(dba)₃, 0,10 g) e 2-dicicloexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenila (CYMAP, 0,01 g). A reação foi aquecida em refluxo durante 24 horas. Foi em seguida resfriada e filtrada através de celi-

ta. O filtrado foi evaporado e purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando acetato de etila/hexanos para fornecer 0,10g do produto desejado. MP: 156-158°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 408 (M+H)⁺ (100).

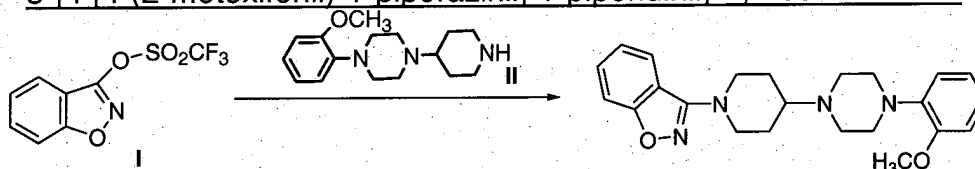
5 H) Preparação de 3-{4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-1,2-benzisoxazol

1) 1,2-benzisoxazol-3-trifluorometilsulfonato



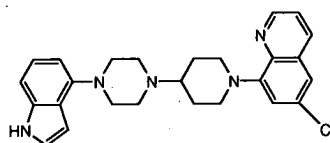
A uma solução fria (-15°C) de benzo-[D]-isoxazol-3-ol (2,0g) em CH₂Cl₂ (20 mL) e trietilamina (4,5g), foi adicionado uma solução de anidrido trifluorometanosulfônico (5,0 g) em CH₂Cl₂ (10 mL) em gotas. A reação foi agitada a 0°C durante uma hora e em seguida despejada em água gelada. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada em um evaporador giratório para fornecer 3,0 g do produto desejado como um óleo marrom, que foi usado imediatamente sem caracterização ou outra purificação.

2) 3-{4-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-1,2-benzisoxazol

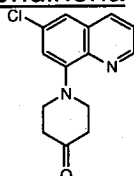


Sulfonato de 1,2-benz-isoxazol-3- trifluorometil I (Etapa 1, 0,50 g) e 4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)piperidina (Exemplo G, Etapa 2, acima, 0,514g) foram adicionados a uma suspensão fria de CsCO₃ (0,92 g) em acetonitrilo (6 mL) sob agitação vigorosa. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura foi em seguida filtrada e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo foi dissolvido em água extraído com CH₂Cl₂, secado sobre MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado em um evaporador giratório. O produto desejado foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando acetato de etila/hexano para fornecer 0,34 g como um sólido esbranquiçado; MP 71-73°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 393 (M+H)⁺ (100).

I) Preparação de 6-cloro-8-{4-[4-(1H-indol-4-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina

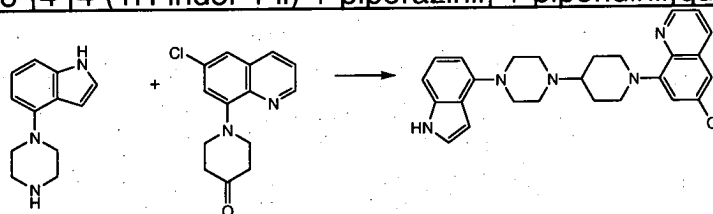


1) 1-(6-cloro-8-quinolinil)-4-piperidinona



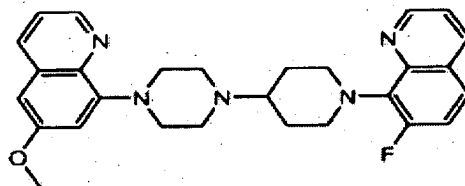
Este composto foi preparado do conhecido 8-bromo-6-cloroquinolina (Lachowicz e outro, *Rocz. Chem.*, 40:1848 (1966)) usando uma sequência sintética e reagentes idênticos àqueles descritos para a síntese de 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Etapa 5, Example A, acima). O composto foi obtido como um sólido esbranquiçado; MP: 223-225°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 261 (M+H)⁺ (100).

2) 6-cloro-8-{4-[4-(1H-indol-4-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina

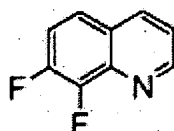


A uma solução de 1-(6-cloro-8-quinolin-8-il)-piperidin-4-ona (Etapa 1, 0,13 g) e de 4-piperazino-indol (comercialmente disponível, 0,100g) em 15 mL de CH₂Cl₂ em 10 mL de dicloroetano, foi adicionado 0,137 g de triacetoxiboroidreto de sódio e 0,1 mL de ácido acético. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Foi extinta com 1N de NaOH, e o produto foi extraído com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio. O produto foi filtrado através de 100 mL de sílica-gel usando 100% acetato de etila, para fornecer 0,070 g do produto desejado. Mp: 224 °C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 447 (M⁺-H, 100).

J) Preparação de 8-{4-[1-(7-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}-6-metoxiquinolina (Tabela 1, # 24)

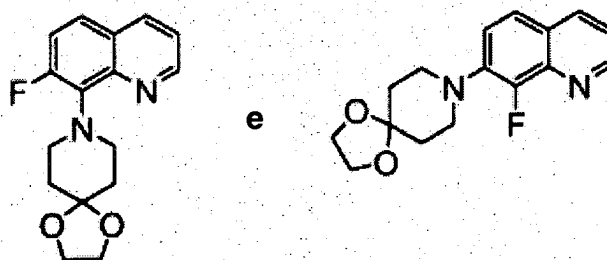


1) 7,8-difluoroquinolina (intermediário)



A uma mistura de 2,3-difluoroanilina (comercialmente disponível, 3,57g), glicerol (5.55 g) e sal de sódio de ácido sulfônico de m-nitrobenzeno (10,12 g) foram adicionados em gotas 70% de H_2SO_4 (20 mL). A reação foi aquecida a 135°C durante 3,5 horas e em seguida resfriada para temperatura ambiente. Foi despejada sobre gelo, feita basicamente com 50% de NaOH aquoso e extraída com Et_2O . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 anidro e concentradas em um evaporador giratório para fornecer 4,13 g do produto desejado como um sólido marrom claro; MS (ES) m/z (intensidade relativa); 166 ($\text{M}+\text{H}^+$) (100).

2) 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-7-fluoroquinolina e 7-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-8-fluoroquinolina (Intermediários)

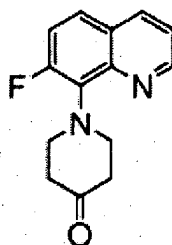


Uma mistura de 7,8-difluoroquinolina (Etapa 1, 0,50g) e dioxa-8-azaspiro-4,5-decano (5 mL) foi aquecida a 120°C durante 48 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, despejada em água e extraída com Et_2O . As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório. O resíduo bruto

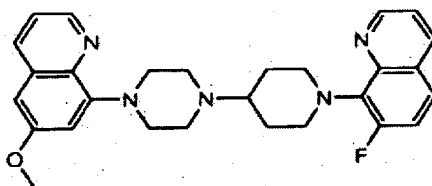
foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel. Eluição com 30% de acetato de etila em hexano forneceu 0,39 g de 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-7-fluoroquinolina como óleo amarelo; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 289 (M+H)⁺ (100).

- 5 O eluente foi em seguida permutado para 50% de acetato de etila em hexano, que forneceu 0,23 g do 7-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-8-fluoroquinolina regioisomérico como um sólido branco; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 289 (M+H)⁺ (100).

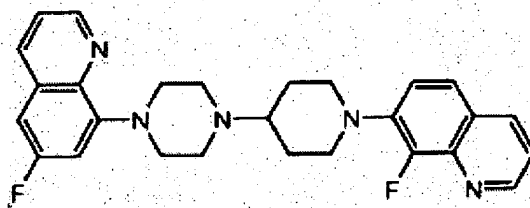
3) 1-(7-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona (intermediário)



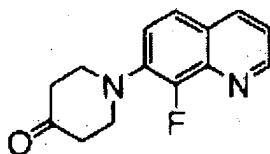
- 10 A uma solução de 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-7-fluoroquinolina (Etapa 2, 1,73 g) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionado 2N de HCl aquoso (10 mL). A mistura resultante foi agitada a 50°C durante 3 horas. A mistura de reação foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, despejada em 2,5 N de NaOH aquoso e extraída com acetato de etila. As
- 15 camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando hexano/acetato de etila para fornecer 1,17 g do produto desejado como um óleo amarelo; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 245 (M+H)⁺ (100).
- 20 4) 8-{4-[1-(7-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}-6-metoxiquinolína (Produto final)



- A uma solução de 1-(7-fluoroquinolin-8-yl)piperidin-4-ona (Etapa 3, 0,26 g) e 6-metióxi-8-(1-piperazinil)quinolina (Exemplo A, Etapa 4; 0,26 g) em metanol anidroso (10 mL) foi adicionado cianoboroidreto de sódio (0,11 g). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 18 horas. Uma alíquota adicional de cianoboroidreto de sódio (0,11 g) foi adicionada e a agitação em temperatura ambiente foi continuada durante outras 24 horas. A mistura de reação resultante foi despejada em salmoura e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, filtradas e concentradas em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantânea* em sílica-gel usando hexano/acetona para fornecer o produto desejado, que foi convertido ao seu sal de tricloridrato em CH₂Cl₂ usando 1M de H-Cl/Et₂O para fornecer 0,12 g de um sólido amarelo; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 472 (M+H)⁺ (100).
- 15 K) 6-fluoro-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-yl)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina (Tabela 1, #25)



- 1) 1-(8-fluoroquinolin-7-yl)piperidin-4-ona (intermediário)

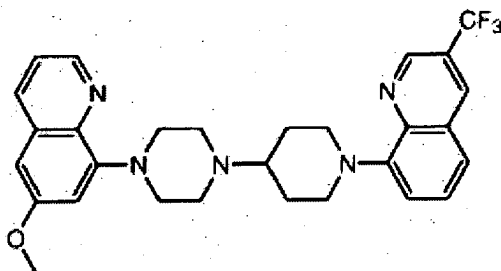


A uma solução de 7-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-8-fluoroquinolina (Exemplo J, Etapa 2; 1,30 g) em tetraidrofurano (60 mL) foi adicionado 2N de HCl aquoso (10 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida aquecida a 60°C durante 5 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, despejada em 1N de NaOH aquoso e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* usando hexano/acetona para fornecer 0,89 g do produto desejado como um sólido amarelo; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 245 (M+H)⁺ (100).

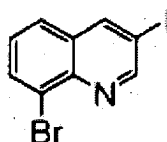
2) 6-fluoro-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina (Produto final)

A uma solução de 1-(8-fluoroquinolin-7-il)piperidin-4-ona (Etapa 1, 0,25 g) e 6-fluoro-8-(1-piperazinil)quinolina (Exemplo B, Etapa 3; 0,25 g) em metanol anidro (10 mL) foi adicionado cianoboroidreto de sódio (0,11 g). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Uma alíquota adicional de cianoboroidreto de sódio (0,10 g) foi adicionada e a agitação em temperatura ambiente foi continuada durante outras 24 horas. A mistura de reação foi despejada em salmoura e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório. O produto bruto foi isolado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando hexano/acetona para fornecer o produto desejado como um sólido esbranquiçado, que foi convertido ao seu sal de tricloridrato em CH₂Cl₂/éter de etila de Et₂O usando 1M de HCl/Et₂O para fornecer 0,11 g como um sólido amarelo; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 460 (M+H)⁺ (100).

L) 8-{4-[4-(6-metoxiquinolín-8-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)quinolína (Tabela 1, #22)

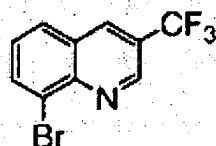


1) 8-bromo-3-iodoquinolína (intermediário)



A uma solução de 8-bromoquinolína (comercialmente disponível, 1,0 g) em ácido acético glacial (6 mL) foi adicionado em porções N-iodossuccinimida (1,08 g). A mistura resultante foi agitada a 70°C durante 18 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo foi tomado em CH₂Cl₂ e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica usando hexano/acetato de etila para fornecer 0,74 g do produto desejado como um sólido branco; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 334 (M+H)⁺ (100).

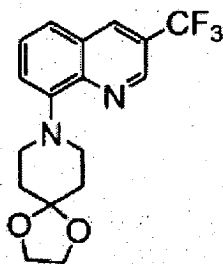
2) 8-bromo-3-(trifluorometil)quinolína (intermediário)



Uma mistura de iodeto cuproso (0,25 g) e floreto de potássio (0,077 g) foi colocada sob um alto vácuo e aquecida até o sólido assumir uma aparência de cor verde. A massa sólida resfriada foi suspensa em N-

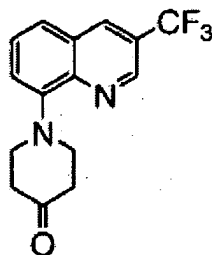
metilpirolidinona anidrosa (5 mL) e em seguida tratada com 8-bromo-3-iodoquinolina (Etapa 1, 0,40 g), seguido por trifluorometil-trimetilsilano (0,17g). A mistura resultante foi agitada a 50°C durante 18 horas. A mistura foi em seguida resfriada para temperatura ambiente e despejada em 15% de NH₄OH aquoso e em seguida extraída com Et₂O. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secado sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando hexano/acetato de etila para fornecer 0,24 g do produto desejado como um óleo marrom; MS (ES) m/z (intensidade relativa); 277 (M+H)⁺ (100).

3) 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-3-(trifluorometil)quinolina (intermediário)



A uma solução de 8-bromo-3-(trifluorometil)quinolina de mistura (Etapa 2, 0,22 g) em tetraidrofurano anidroso foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (Pd₂(dba)₃, 0,03 g), *tert*-butóxido de sódio (0,085 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptila (BINAP, 0,02 g), tetrakis-(trifenilfosfina)paládio(0) (0,037 g) e 1,4-dioxo-8-azaspiro-4,5-decano (0,14 g). A mistura resultante foi agitada a 70°C durante 18 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, diluída com CH₂Cl₂, filtrada através de celita e concentrada em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando hexano/acetato de etila para fornecer 0,21 g do produto desejado como um sólido bege; MS (ES) m/z (intensidade relativa); 399 (M+H)⁺ (100).

4) 1-[3-(Trifluorometil)quinolin-8-il]piperidin-4-ona (intermediário)

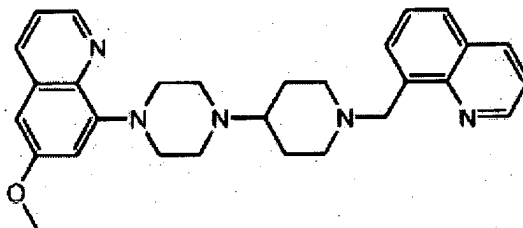


Uma solução de 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-y1)-3-(trifluorometil)quinolina (Etapa 3, 0,19 g) em tetraidrofurano (3 mL) foi tratada com 2N de HCl aquoso (1 mL) e em seguida agitada a 40°C durante 18 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada em um evaporador giratório. O resíduo foi tomado em CH₂Cl₂, lavado com água e salmoura, secado sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado em um evaporador giratório para fornecer 0,11 g do produto desejado como um óleo amarelo; MS (ES) m/z (intensidade relativa); 295 (M+H)⁺ (100).

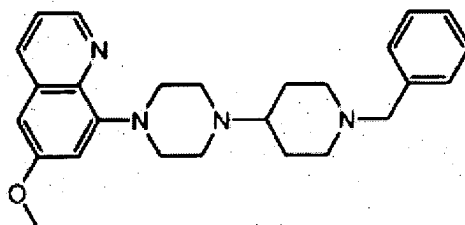
5) 8-{4-[4-(6-metoxiquinolin-8-il)]piperazin-1-il}piperidin-1-il}-3-(trifluorometil)quinolina

Uma mistura de 6-metóxi-8-piperazinoquinolina (Exemplo A, Etapa 4; 0,0825 g) e 1-[3-(trifluorometil)quinolin-8-il]piperidin-4-ona (0,1 g) em metanol (5 mL) foi tratada com cianoboroidreto de sódio (Etapa 4, 0,032 g). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida concentrada em um evaporador giratório. O resíduo foi tomado em CH₂Cl₂, lavado com água e salmoura, secado sobre Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando hexano/acetato de etila para fornecer o produto desejado, que foi convertido ao seu sal de dicloridrato usando 1N de HCl/Et₂O para produzir 0,035 g como um sólido amarelo; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 522 (M+H)⁺ (100).

M) 6-metóxi-8-{4-[1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina (Tabela 1, # 23)

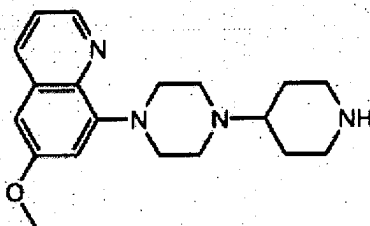


1) 8-[4-(1-benzilpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-6-metoxiquinolona (intermediário)



A uma mistura agitada de 6-metóxi-8-piperazinoquinolona (Exemplo A, Etapa 4, 0,24 g) e 4-benzil-1-piperidinona (0,20 mL) em metanol (12 mL) foi adicionado ácido acético glacial (0,06 g), seguido por cianoboroi-dreto de sódio (0,123 g). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi em seguida concentrada em um evaporador giratório e redissolvida em CH_2Cl_2 . A solução foi lavada com água e salmoura e em seguida secada sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando hexano/acetato de etila para fornecer 0,23 g do produto desejado como um sólido esbranquiçado; MS (ES) m/z (intensidade relativa); 417 (M+H)⁺ (100).

2) 6-metóxi-8-(4-piperidin-4-ilpiperazin-1-yl)quinolona (intermediário)

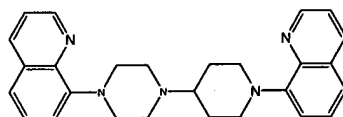


Uma solução de 8-[4-(1-benzilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-6-metoxiquinolona (Etapa 1, 0,22 g) e vinilcloroformiato (0,067 mL) em CH_2Cl_2 anidroso (5 mL) foi agitada em refluxo durante 1 hora. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e em seguida concentrada em um evaporador giratório. O resíduo foi tomado em dioxano (5mL), tratado com HCl concentrado (0,35 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação resultante foi concentrada em um evaporador giratório, tomada em etanol (1 mL) e agitada a 50°C durante 30 minutos. A reação foi novamente concentrada em um evaporador giratório e dividida entre CH_2Cl_2 e 1N de NaOH aquoso. A camada orgânica foi lavada com água e em seguida salmoura e foi em seguida secada sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrada e concentrada em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando acetato de etila/metanol/ NH_4OH conc. para fornecer 0,14 g do produto desejado como um óleo amarelo; MS (ES) m/z (intensidade relativa); 326 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100).

3) 6-metóxi-8-{4-[1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolona
(Produto final)

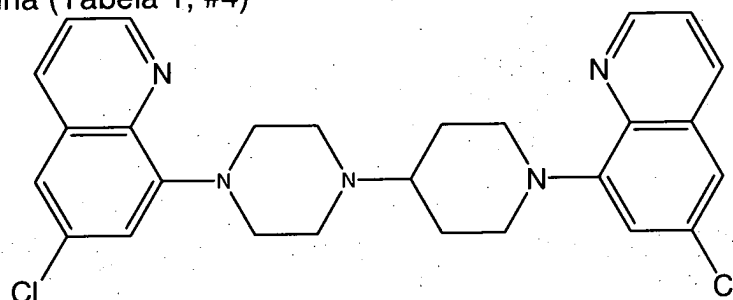
A uma mistura de 6-metóxi-8-(4-piperidin-4-ilpiperazin-1-il)quinolona (Etapa 2, 0,06 g) e 8-(bromo)metilquinolona (comercialmente disponível, 0,055 g) em dimetilsulfóxido anidroso (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 anidroso (0,051 g). A mistura resultante foi agitada a 70°C durante 18 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e foi em seguida secada sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrada e concentrada em um evaporador giratório para fornecer o produto desejado, que foi convertido ao seu sal de dicloridrato em CH_2Cl_2 usando 1N de HCl/ Et_2O para fornecer 0,31 g de um sólido amarelo-claro; MS (ES) m/z (intensidade relativa); 468 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100).

N) Preparação de 8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolona (Tabela 1, #3)

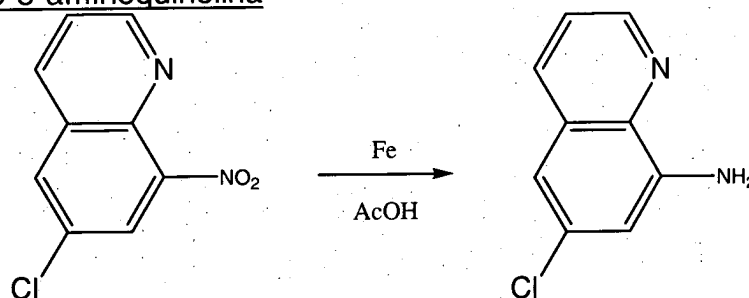


Usando os métodos sintéticos descritos nos exemplos anteriores, 8-(piperazin-1-il)quinolina (Oruz e outro, *J. Med. Chem.* 45:4128 (2002)) e 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 5, acima) foram aquecidos com triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer o produto desejado como um sólido amarelo-claro; MP. 194 - 196°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa) 424 (M+H)⁺ (100).

O) Preparação de 6-cloro-8-{4-[4-(6-cloro-8-quinolinil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina (Tabela 1, #4)

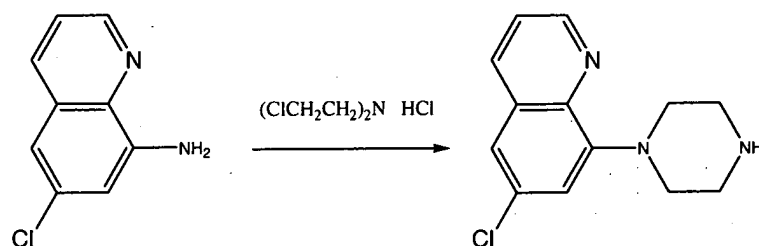


1) 6-cloro-8-aminoquinolina



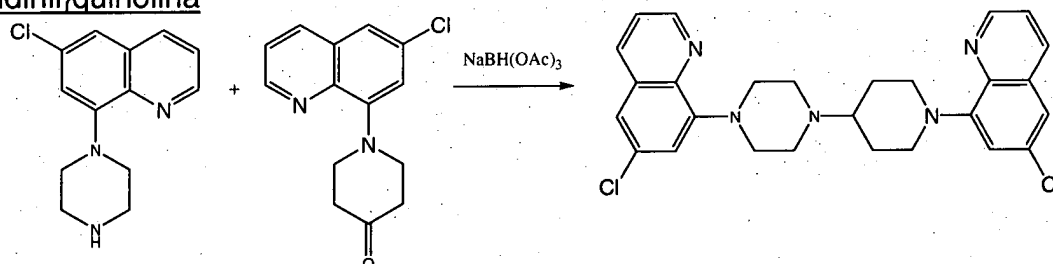
A uma suspensão quente de 6-cloro-8-nitroquinolina (Mosher, e outro, *Org. Syn.* 27:48 (1947), 0,8 g) em uma mistura de etanol/ácido acético glacial/água (2:2:1, 25 mL) foi adicionado pó de ferro (0,5 g) em porções. A mistura resultante foi agitada em refluxo durante 1,5 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada através de celita e feita basicamente por adição de Na₂CO₃ sólido. A mistura aquosa foi extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório para fornecer o produto desejado (0,5 g) como um sólido amarelo; MP. 70 - 73°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa) 179 (M+H)⁺ (100).

2) 6-cloro-8-piperazin-1-il-quinolina



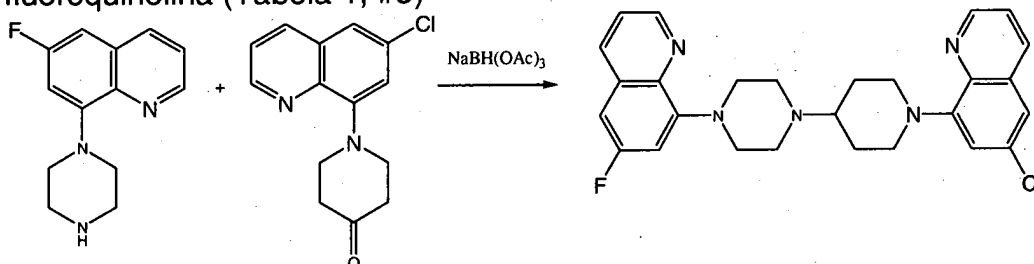
8-amino-6-cloroquinolina (Etapa 1, 0,49 g) e cloridrato de bis(cloroetil)amina (0,49 g) foram dissolvidos em clorobenzeno (13 mL) e aquecidos com agitação vigorosa a 135°C durante 5 dias. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com Et₂O. A fase aquosa foi feita basicamente por adição de Na₂CO₃ sólido e em seguida extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório para fornecer o composto desejado (0,20 g) como um semi-sólido amarelo; MS (ES) *m/z* (intensidade relativa) 248 (M+H)⁺ (100).

10 3) Preparação de 6-cloro-8-{4-[4-(6-cloro-8-quinolinil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina



Usando os métodos sintéticos descritos nos exemplos anteriores, 6-cloro-8-(piperazin-1-il)quinolina (Etapa 2) e 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo I, Etapa 1, acima) foram aquecidos com triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer o produto desejado como um sólido esbranquiçado; MP. 269 - 271°C; MS (ES) *m/z* (intensidade relativa) 493 (M+H)⁺ (100).

P) Preparação de 8-{4-[1-(6-cloro-8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}-6-fluoroquinolina (Tabela 1, #5)

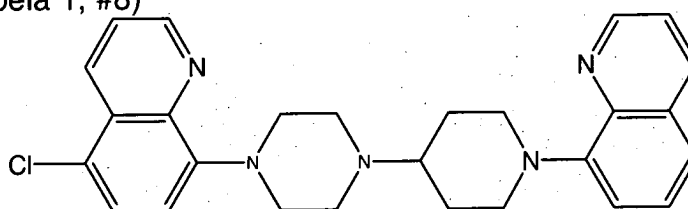


Usando os métodos sintéticos descritos nos exemplos anterio-

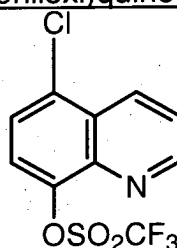
res, 6-fluoro-8-(piperazin-1-il)quinolina (Exemplo B, Etapa 3, acima) e 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo I, Etapa 1, acima) foram aquecidos com triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer o produto desejado como um sólido branco; MP. 256 - 258°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa) 477

5 (M+H)⁺ (100).

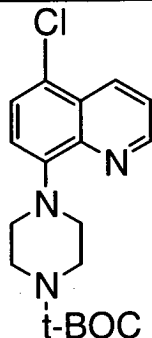
R) Preparação de 5-cloro-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil} quinolina (Tabela 1, #8)



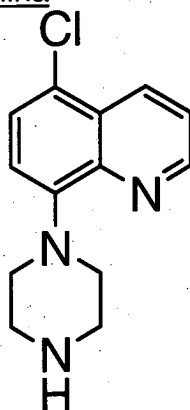
1) 5-cloro-8-(trifluorometilsulfonilóxi)quinolina



A uma suspensão de 5-cloro, 8-hidróxi-quinolina (comercialmente disponível, 8,95 g) em 100 mL de CH₂Cl₂, TEA é adicionado (20 ml). A mistura tornou-se homogênea e foi em seguida resfriada para -15°C. A suspensão foi dissolvida, em seguida resfriada para -15°C. Uma solução de 21,1 g de anidrido trifílico em 50 mL de CH₂Cl₂, é adicionada gota por gota com resfriamento. Após completar a adição, a reação foi agitada a -15°C durante ½ hora; a reação foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com uma solução de NaHCO₃, em seguida com água, secada e o solvente foi removido para fornecer 15,0 g de produto. MP: 80-83 °C. MS (ES) m/z (intensidade relativa): 312 (M⁺-H, 100)

2) 5-cloro- 8-[(4-*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-1-il]quinolina

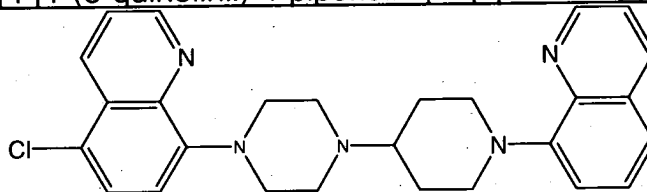
A uma mistura de 5-cloro-8-(trifluorometilsulfonilóxi)quinolina (Etapa 1, 4,0 g) em tetraidrofurano (30 mL), foram adicionados 5,9 g de carbonato de cézio (5,9 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptila (BINAP, 0,36 g), acetato de paládio (0,12 g) e *terc*-butoxicarbonilapiperazina (2,8 g). A mistura foi refluxada durante 5 horas. A mistura de reação foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, diluída com Et₂O, filtrada através de celita e concentrada em um evaporador giratório. O material bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando CH₂Cl₂ para fornecer 2,4 g do produto desejado como um sólido esbranquiçado; MP. 127°C MS (ES) m/z (intensidade relativa): 348 (M+H)⁺ (100).

3) 5-cloro- 8-piperazinoquinolina

A uma solução de 5-cloro- 8-[(4-*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-1-il]quinolina (Etapa 2, 2,2 g) em dioxano (10 mL), foram adicionados 4 N de HCl/dioxano (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O precipitado formado foi coletado por filtração a vácuo, dissolvido em água, feito basicamente com NaHCO₃ sólido e extraído com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório para fornecer 1,0 g do

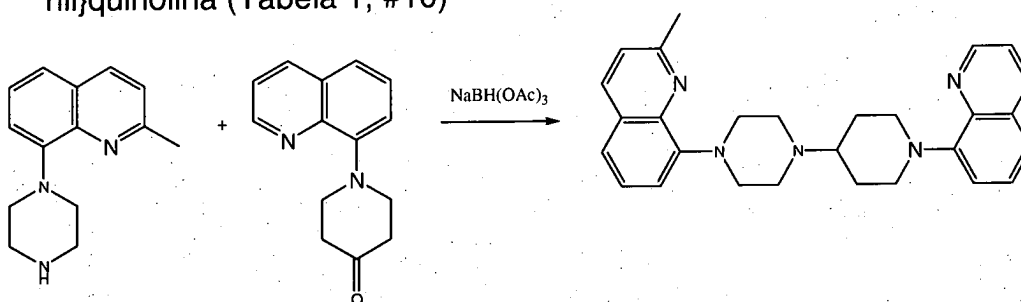
produto desejado como um semi-sólido marrom; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 248 (M+H)⁺ (100).

4) 5-cloro-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina



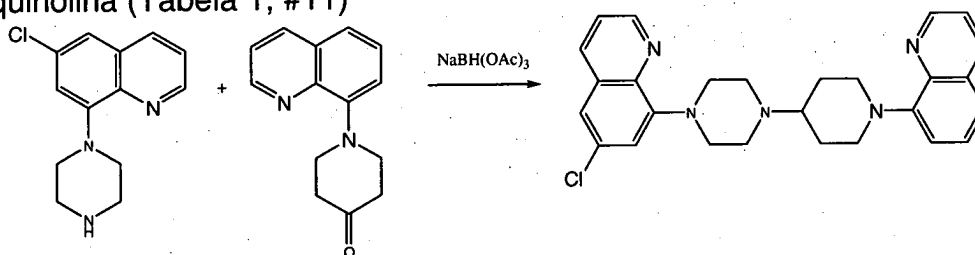
5 Usando os métodos sintéticos descritos nos exemplos anteriores, 5-cloro-8-(piperazin-1-il)quinolina (Etapa 3) e 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 5, acima) foram aquecidos com triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer o produto desejado como um sólido bege; MP. 201 - 203°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa) 459 (M+H)⁺ (100).

10 S) Preparação de 2-metil-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina (Tabela 1, #10)



15 Usando os métodos sintéticos descritos nos exemplos anteriores, 2-metil-8-(piperazin-1-il)quinolina (Oruz, e outro, *J. Med. Chem.* 45:4128 (2002)) e 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 5, acima) foram aquecidos com triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer o produto desejado como um semi-sólido marrom; MS (ES) m/z (intensidade relativa) 438 (M+H)⁺ (100).

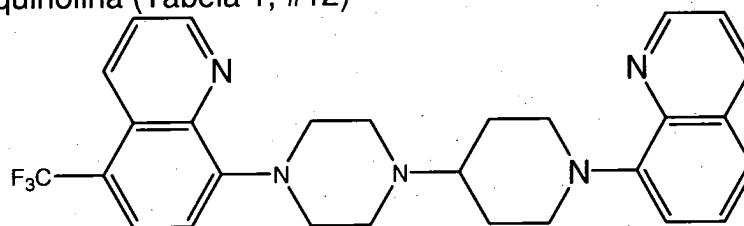
T) Preparação de 6-cloro-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}quinolina (Tabela 1, #11)



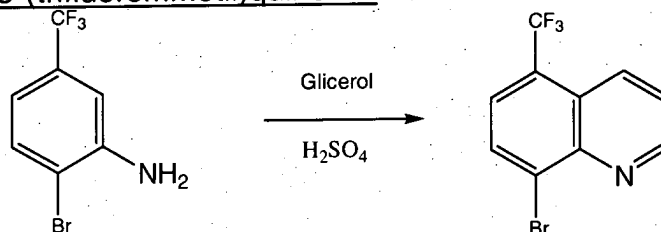
20 Usando os métodos sintéticos descritos nos exemplos anteriores, 6-cloro-8-(piperazin-1-il)quinolina (Exemplo O, Etapa 2, acima) e 1-

quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 5, acima) foram aquecidos com triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer o produto desejado como um sólido branco; MP. 209 - 211°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa) 459 (M+H)⁺ (100).

- 5 U) Preparação de 8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}-5- (trifluorometil)quinolina (Tabela 1, #12)

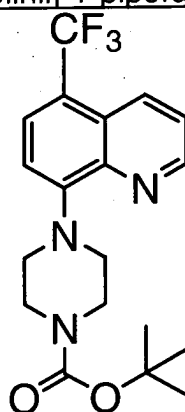


- 1) 8-bromo-5-(trifluorometil)quinolina



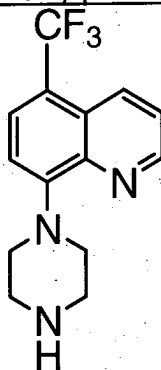
- A uma mistura de 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina (comercialmente disponível, 5,0 g), glicerol (3,8 g) e sal de sódio de ácido sulfônico de m-nitrobenzeno 7,0 g) foram adicionados 18 mL de 70 % de ácido sulfúrico em gotas. A temperatura de reação foi elevada para 150° C durante 4 horas. A mistura em seguida foi resfriada para temperatura ambiente, despejada em água gelada e filtrada através de celita. O filtrado foi neutralizado com NaOH e o precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo para produzir 3,00 g do composto do título como um sólido marrom que foi usado sem outra purificação; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 277 (M+H)⁺ (100).

- 2) 4-[5-(trifluorometil)-8-quinolinil]-1-piperazinacarboxilato de Terc-butila



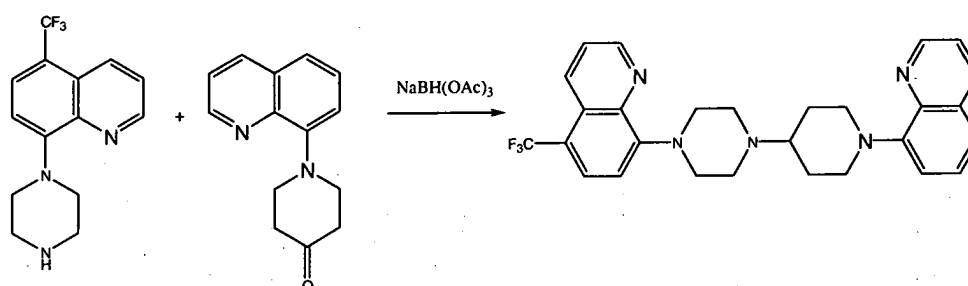
A uma mistura de 5-bromo-8-trifluorometilsulfonilóxi)quinolina (Etapa 1, 2,83 g) em tetraidrofurano anidroso (38 mL), foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,04 g) *terc-butóxido* de sódio (5,1 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptila (BINAP, 0,04 g), tetra-
 5 cis(trifenilfosfina)-paládio (0) (0,04 g) e *terc-butoxicarbonila*-piperazina (2,33 g). A mistura foi refluxada durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada através de celita e concentrada em um evaporador giratório. O material bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel u-
 10 sando 100% de CH_2Cl_2 para fornecer 0,85 g do produto desejado como um sólido esbranquiçado; MP. 105 - 107°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 332 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100).

3) 8-(1-piperazinil)-5-(trifluorometil)quinolina



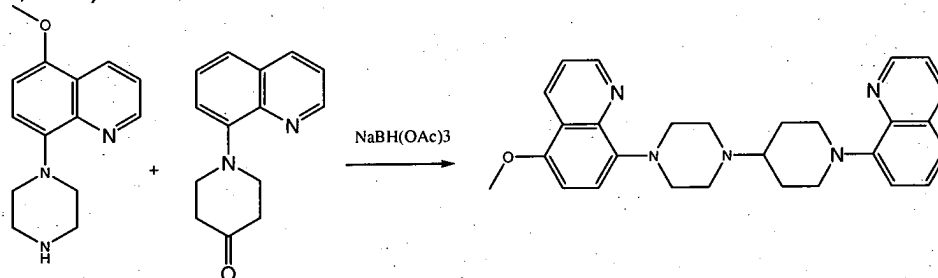
A uma solução de *terc*-butila 4-[5-(trifluorometil)-8-quinolinil]-1-
 15 piperazina-carboxilato (Etapa 2, 0,85 g) em 5 mL de dioxano foram adiciona-
 dos 5 mL de 4 N de HCl/dioxano. A mistura foi agitada em temperatura am-
 biente durante a noite. A reação foi concentrada em um evaporador giratório,
 dissolvida em água, neutralizada com hidróxido de sódio aquoso e extraída
 com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre
 20 Na_2SO_4 anidroso, filtradas e concentradas em um evaporador giratório para
 fornecer 0,65 g do produto desejado como um sólido esbranquiçado; MP.
 155-157°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 282 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100).

4) 8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}-5-(trifluorometil)-quino-
 lina



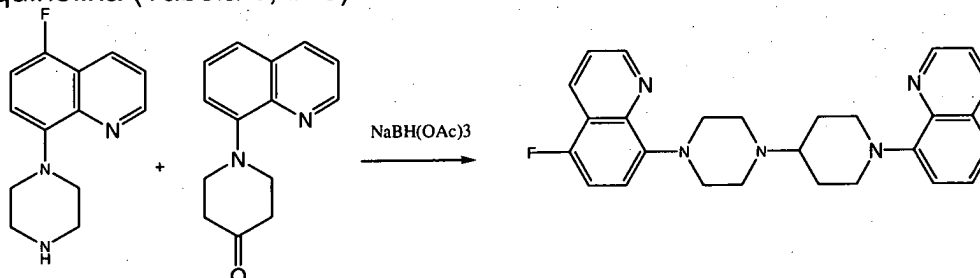
Usando os métodos sintéticos descritos nos exemplos anteriores, 5-(trifluorometil)-8-(piperazin-1-il)quinolina (Etapa 3) e 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 5, acima) foram aquecidos com triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer o produto desejado como um sólido branco; MP. 202 - 204°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa) 492 (M+H)⁺ (100).

V) 5-metóxi-8-{4-[1-(8-quinolinil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}-quinolina (Tabela 1, #14)



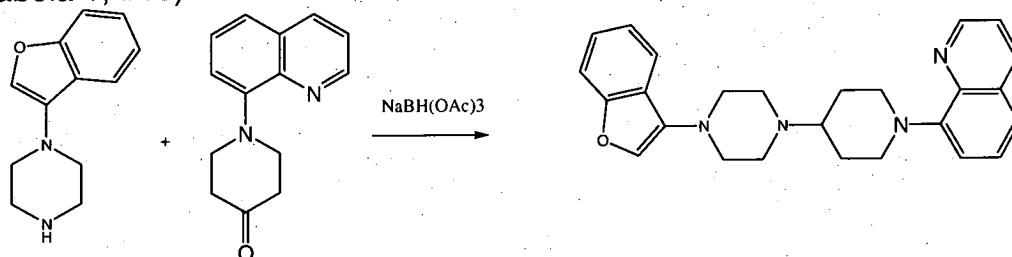
Usando os métodos sintéticos descritos nos exemplos anteriores, 5-metóxi-8-(piperazin-1-il)quinolina (preparado de 2-cloro-5-metoxianilina usando a metodologia descrita para a preparação do Exemplo N, Etapa 3, acima) e 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 5, acima) foram aquecidos com triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer o produto desejado como um sólido bege; MP. 218 - 220°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa) 454 (M+H)⁺ (100).

X) Preparação de 5-fluoro-8-{4-[4-(8-quinolinil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}quinolina (Tabela 1, #15)



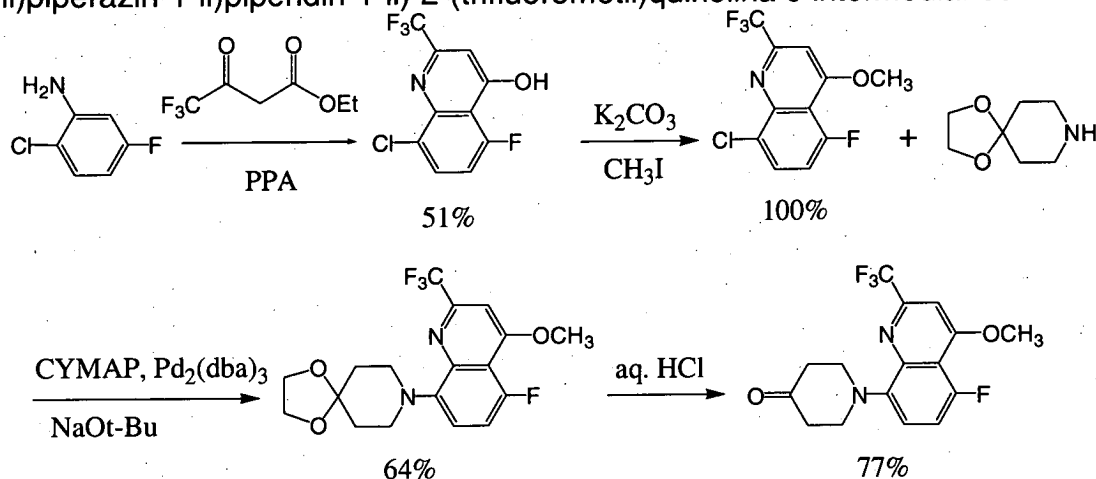
Usando os métodos sintéticos descritos nos exemplos anteriores, 5-fluoro-8-(piperazin-1-il)quinolina (Preparado de 5-fluoro-8-hidroxiquinolina comercialmente disponível usando a metodologia descrita para o Exemplo R, Etapa 3, acima) e 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 5, acima) foram aquecidos com triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer o produto desejado como um sólido amarelo; MP. 222 - 224°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa) 442 ($M+H$)⁺ (100).

Y) 8-{4-[4-(1-Benzofuran-3-il)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-6-cloroquinolina (Tabela 1, #16)

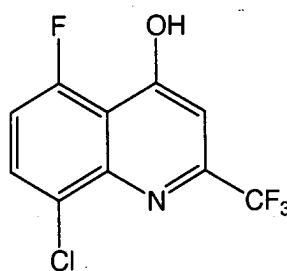


Usando os métodos sintéticos descritos nos exemplos anteriores, 1-(1-benzofuran-3-il)piperazina (Preparado de benzofuran-3-ona comercialmente disponível usando a metodologia descrita para o Exemplo F, Etapa 2, acima) e 1-quinolin-8-il-piperidin-4-ona (Exemplo A, Etapa 5, acima) foram aquecidos com triacetoxiboroidreto de sódio para fornecer o produto desejado como um sólido amarelo; MP. 86 - 88°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa) 447 ($M+H$)⁺ (100).

Z) Preparação de 5-fluoro-4-metóxi-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-(trifluorometil)quinolina e intermediários

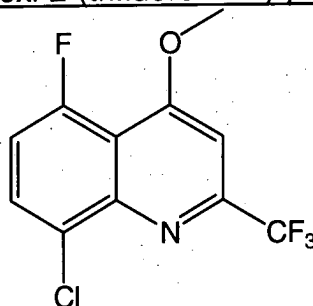


1) 8-cloro-5-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-ol



Uma solução de 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila (comercialmente disponível, 4 mL, 27,3 mmols, 1,05 eq.) em ácido polifosfórico (22 mL) foi aquecida para 100°C. 2-cloro-5-fluoroanilina (3,78 g, 26,0 mmols, 1 eq.) foi adicionada lentamente à solução quente agitada. A mistura de reação resultante foi também aquecida para 150°C e em seguida agitada naquela temperatura durante a noite (aproximadamente 18 horas). A reação foi resfriada para temperatura ambiente e água foi adicionada cuidadosamente. O precipitado marrom claro resultante foi coletado por filtração a vácuo, lavado com água e dissolvido em acetato de etila. A solução de acetato de etila foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄ anidro e concentrada em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instan-*
 5 *tâneo* em sílica-gel usando hexano/acetato de etila para fornecer 3,54 g (51% de produção) do produto desejado como um sólido esbranquiçado; MP = 141-142; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 266 (M+H)⁺ (100).

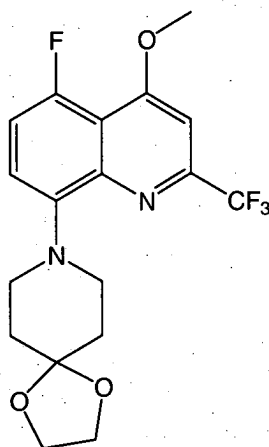
15 2) 8-cloro-5-fluoro-4-metóxi-2-(trifluorometil)quinolina



A uma solução de 8-cloro-5-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-ol (Etapa 1, 3,54 g, 13,3 mmols, 1 eq.) em acetona (75 mL) foi adicionado K₂CO₃ anidro (3,88 g, 28,0 mmol, 2,1 eq.), seguido por iodometano (1,8 mL, 28,9 mmols, 2,17 eq.). A mistura resultante foi agitada em refluxo durante 1,5 horas. Uma alíquota adicional de iodometano (1,8 mL, 28,9 mmols, 2,17 eq.) foi adicionada e o refluxo foi continuado durante mais 1 hora. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, despejada sobre

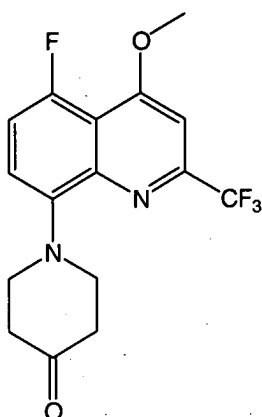
gelo e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em um evaporador giratório para fornecer 3,72 g (100% de produção) do produto desejado como um sólido amarelo, que foi usado em reações subseqüentes sem outra purificação. Uma amostra analítica foi preparada por recristalização de hexano/acetato de etila; MP = 198-200°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 280 (M+H)⁺ (100).

3) 8-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-5-fluoro-4-metóxi-2-(trifluorometil)-quinolina

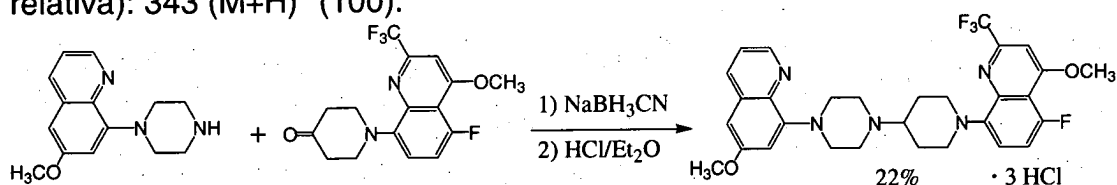


10 A uma solução de 8-cloro-5-fluoro-4-metóxi-2-(trifluorometil)quinolina (Etapa 2, 1,24 g, 4,45 mmols, 1 eq.) em tetraidrofurano anidro (44 mL) foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,125 g, 0,14 mmol, 0,03 eq.), *tert*-butóxido de sódio (0,69 g, 7,18 mmol, 1,61 eq.), 2-dicicloexil-fosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenila (CYMAP, 0,054 g, 0,14 mmol, 0,03 eq.), e 1,4-dioxo-8-azaspiro-4,5-decano (0,8 mL, 6,24 mmols, 1,4 eq.). A mistura resultante foi agitada a 70°C durante a noite (aproximadamente 18 horas) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi em seguida resfriada para temperatura ambiente, diluída com éter, filtrada através de um tampão de sílica-gel e concentrada em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando hexano/acetato de etila para fornecer 1,09 g (64% de produção) do produto desejado como um sólido bege; MP = 101-103°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 387 (M+H)⁺ (100).

4) 1-[5-fluoro-4-metóxi-2-(trifluorometil)quinolin-8-il]piperidin-4-ona



A uma solução de 8-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-5-fluoro-4-metóxi-2-(trifluoro-metil)quinolina (Etapa 3, 0,6 g, 1,56 mmol, 1 eq.) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado 2N de HCl aquoso (6 mL). A mistura resultante foi agitada a 70°C durante 5 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, despejada em 1N de hidróxido de sódio aquoso e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ anidroso, e concentradas em um evaporador giratório. O produto bruto foi purificado por cromatografia *instantâneo* em sílica-gel usando hexano/acetato de etila para fornecer 0,41 g do produto desejado como um sólido amarelo-claro; MP = 171-173°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 343 (M+H)⁺ (100).

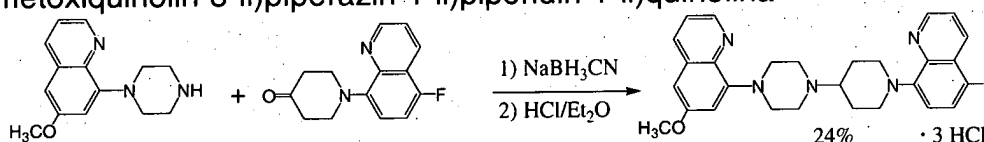


5) Tricloridrato de 5-fluoro-4-metóxi-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-(trifluorometil)quinolina

A uma solução de 1-[5-fluoro-4-metóxi-2-(trifluorometil)quinolin-8-il]piperidin-4-ona (Etapa 4, 0,31 g, 0,9 mmol, 1 eq.) e 6-metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina (Exemplo A, Etapa 4, 0,30 g, 1,23 mmol, 1,37 eq.) em metanol anidroso (20 mL) foi adicionado cianoboroidreto de sódio (0,103 g, 1,64 mmol, 1,82 eq.). A mistura resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente sob nitrogênio (app. 18 hr). Uma alíquota adicional de cianoboroidreto de sódio (0,10 g, 1,59 mmol, 1,76 eq.) foi adicionado e a agitação em temperatura ambiente foi continuada durante a noite. A mistura de reação resultante foi despejada em salmoura e extraída com acetato de etila.

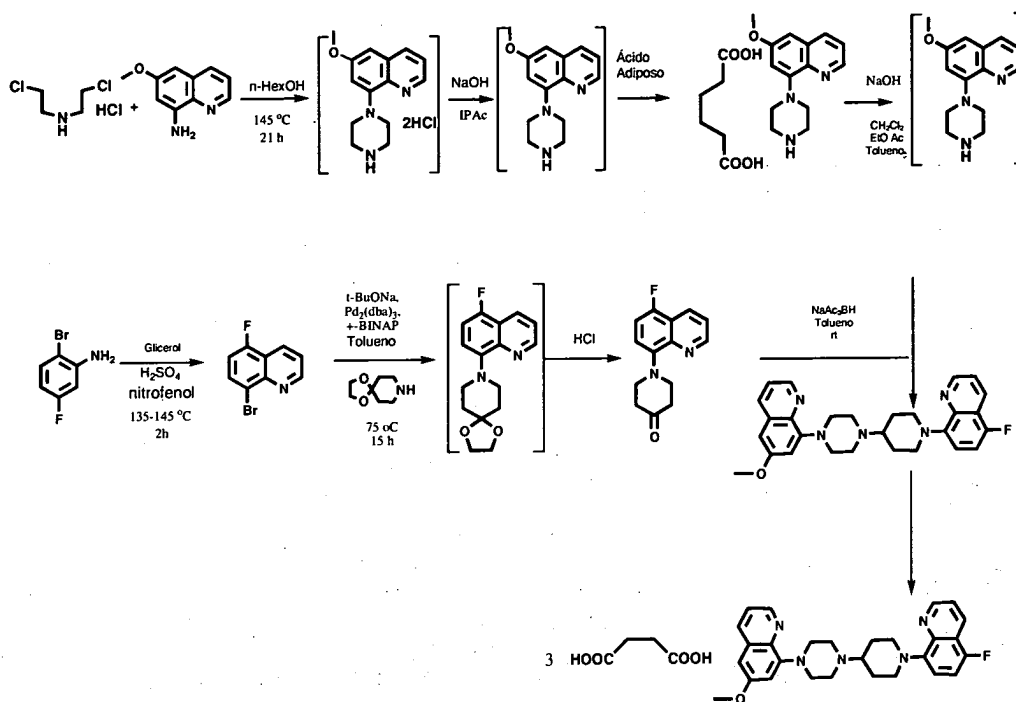
A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em um evaporador giratório a um óleo amarelo. O produto desejado foi isolado por cromatografia em uma coluna de sílica de 40 g (1000 mL 20% de acetona em hexano seguido por 500 mL de 30% de acetona em hexano) como um sólido amarelo (0,113 g, 22% de produção). A base livre foi convertida ao seu sal de sesquidrato de tricloridrato dissolvendo ela em diclorometano (3 mL), adicionando éter de dietila (9 mL), resfriando-a em um banho de gelo e adicionando 1M de HCl/Et₂O (1 mL). O sólido amarelo resultante foi coletado por filtração a vácuo, lavado com éter e secado em vácuo para fornecer 0,152 g. MS (ES) m/z (intensidade relativa): 570 (M+H)⁺ (100).

AA) Preparação de diidrato de tricloridrato de 5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolín-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolína



0,25 g (0,001 mol) de 1-(5-fluoro-quinolín-8-il)-piperidin-4-ona (Exemplo C, Etapa 3) e 0,25 g (0,001 mol) de 6-metóxi-8-piperazin-1-il-quinolína (Exemplo A, Etapa 4) foram agitados em 20 mL de metanol anidro. 1,1 eq, (0,07 gm) de cianoboroidreto de sódio foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante dezoito horas. A mistura de reação foi concentrada em um evaporador giratório e o resíduo foi tomado em acetato de etila e lavado com água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em um evaporador giratório. O produto desejado foi obtido por cromatografia *instantâneo* em coluna de sílica-gel usando acetato de etila e convertida ao sal de tricloridrato usando HCl metanólico para produzir 0,15 gm (24%) do composto do título como um sólido amarelo. Mp: 200-202°C; MS (ES) m/z (intensidade relativa): 472 (M+H)⁺ (100).

BB) Preparação de 5-fluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolín-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-quinolína e intermediários



1) 6-metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina

Uma mistura de 8-amino-6-metoxiquinolina (150,0 g, 0,862 mol) e bis(2-cloroetil)amina (219 g, 1,23 mol,) em 6 partes (volume de peso vs de hexanol de 8-amino-6-metoxiquinolina) de 1-hexanol (900 mL) foi aquecida para 145°C e agitada durante 21 horas. Na conclusão, a mistura de reação é resfriada a 50 - 60 °C, e 507 g de solução de NaOH aquosa foram adicionados lentamente. A mistura de reação foi resfriada para 25 - 30°C e acetato de isopropila (750 mL) foram adicionados. A mistura foi clarificada através de uma almofada de celita. A fase aquosa foi em seguida dividida. A solução orgânica foi tratada com uma poupa de ácido adípico (126 g, 0,862 mol) em acetato de isopropila (250 ml). A mistura resultante foi agitada durante 16 horas para formar sal de adipato de 6-metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina. O sal de adipato foi filtrado e lavado com acetato de isopropila (2x150 ml) e secado por fluxo de nitrogênio para fornecer adipato de 6-metóxi-8-piperazin-1-il-quinolina (186 g, 55% de produção) com ~ 97% de área de HPLC, 88% de pureza de força em 51% de produção.

O sal pode ser recristalizado de uma mistura de metanol e acetato de isopropila no caso de outra purificação ser requerida. Ao purificar o

sal de adipato, 580 g do sal de adipato bruto e 2,8 litros de metanol foram misturados e aquecidos para 65 °C e uma solução escura foi obtida. A esta solução foi carregado lentamente 1,1 litro de acetato de isopropila durante 40 min a cerca de 63 °C. A mistura foi agitada a cerca de 63 °C durante cerca de 1 h e resfriada para 0-5°C. Após agitação a 0-5 °C durante 2 horas, a
5 mistura foi filtrada e lavada com 300 mL de acetato de isopropila e secada com fluxo de ar. Produziu, 395 g, 68,1% de produção de recuperação.

Para liberar 6-metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina de seu sal de adipato, 100 g (0,257 mol) do sal de adipato foi adicionado em um reator de 2-L seguido pela adição de 500 mL de diclorometano. A esta mistura foi adicionado 100 g de água seguido pela adição (em cerca de 15 min) lenta de 41 g de 50% de solução de hidróxido de sódio para manter o pH na faixa de 13-14, adicionando solução de hidróxido de sódio como necessário no caso do pH ser abaixo de 10. A camada de fundo orgânica foi separada e filtrada
15 através de uma almofada de óxido de alumínio básico ativado (100 g, 6,5 cm diâmetro x 3 cm depth). A almofada foi lavada com 100 mL de acetato de isopropila duas vezes. O diclorometano foi substituído por tolueno por destilação em vácuo (450 a 500 mm Hg) enquanto 3x150 mL de tolueno foi adicionado no reator até o volume final ser cerca de 135 ml. Um sólido branco precipitou-se após a destilação, o sólido foi removido por filtração, a massa de filtro foi lavada com 50 mL de tolueno. Volume final, 185 ml, pureza 97,56%, força de solução 27,4%)
20

2) 8-bromo-5-fluoroquinolina

A um reator de 2-L equipado com um agitador mecânico, um
25 condensador, um termoelemento, uma placa defletora, e entrada de nitrogênio foram carregados 228 g de água, 200 g de 2-bromo-5-fluoroanilina e 80 g de 4-nitrofenol. A esta mistura foi carregado 96% de ácido sulfúrico em 10-30 min a 20-120°C. A mistura foi aquecida para 135-140°C e 194 g de glicérol foi carregado no reator durante duas horas a 135-145°C. A mistura foi mantida a 135-145 °C durante 1 hora após a adição. A mistura de reação foi resfriada para baixo de 20-50°C e lentamente transferida a um reator de 5-L contendo 1100 g de água e 1210 g de tolueno. O reator de 2-L foi lavado
30

com 300 g de água e o banho foi continuado no reator de 5-L. O pH do conteúdo no reator de 5-L foi ajustado ao pH 8-10 adicionando aproximadamente 1233 g (1370 mL) de hidróxido de amônia (28-30 % de NH_3) a 20-40°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min e o subproduto sólido foi filtrado enquanto o filtrado foi retido. A massa de filtro foi lavada com 400 mL de tolueno e o filtrado todo foi combinado e carregado em reator de 3-L. Cerca de 500 mL de 8,5% de solução de KOH foi carregada no reator de 3-L e agitada durante 10 min e a camada aquosa de fundo foi cus-
 5 pida. Uma segunda porção de 500 mL de 8,5% de solução de KOH foi adicionada e a mistura foi agitada durante 15 min e a camada aquosa de fundo foi dividida. Água 500 ml foi adicionada e agitada durante 15 min antes da camada aquosa de fundo ser dividida. A camada orgânica foi aquecida para destilar cerca de 100-200 mL de tolueno para azeotropicamente remover água. Uma solução clara foi obtida. Produção típica 178g de 8-bromo-5-
 10 fluoroquinolina real, ~75%.

Alternativamente, 8-bromo-5-fluoroquinolina foi preparado adicionando uma mistura quente contendo 2-bromo-5-fluoroanilina (100g, 1,0 eq), 4-nitrofenol (40g, 0,54 eq), e glicerol (97 g, 2,0 eq) durante 1,5 hora ao ácido sulfúrico (267 ml) e água (114 mL) a 140-150°C. A mistura inicial mos-
 20 trou 37,8% de 4-nitrofenol por % de área de HPLC relativa. As amostras mostraram 4,7% de 4-nitrofenol imediatamente após adicionar 50% de materiais de partida misturados e 5,0% imediatamente após adicionar todos os materiais. A produção sob preparação foi 87,5%, com 0,29% de impurezas totais. A adição de menos (0,46 eq, 34 g) 4-nitrofenol também sucessiva-
 25 mente produziu o intermediário de interesse em produção aceitável.

3) 1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona

A um reator cilíndrico encamisado 5-L equipado com um agitador de estilo impulsor, condensador, termoelemento, e vácuo/entrada de nitrogênio foi carregado 2-L, 15% de solução de tolueno de 8-bromo-5-
 30 fluoroquinolina, 209 g de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano. Entretanto em um frasco Erlenmeyer de 500-mL, uma suspensão de 16,5 g (26,5 mmol) $\pm$ [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenil-fosfina], e 6,08 g (6,64 mmol) de tris[μ -[(1,2-

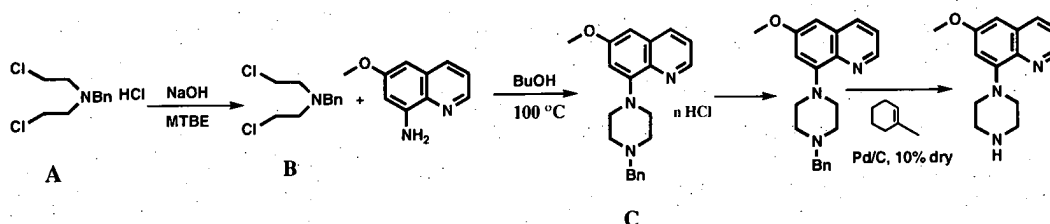
5 η :4,5- η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaládio em 260 g de tolueno foi preparada. Esta suspensão recém-preparada foi carregada no reator de 5-L seguido por um enxágüe de 170 g de tolueno. 166 g de *terc-butóxido* de sódio foi em seguida carregado no reator seguido por um enxágüe com
 10 430 g de tolueno. O reator foi desgaseificado em vácuo em menos do que 125 mmHg e em seguida carregado com nitrogênio à atmosfera três vezes. A mistura foi em seguida aquecida para 50-60 °C e agitada durante 1 h e em seguida aquecida para 65-75 ° e agitada nesta temperatura durante cerca de 10 horas. A mistura foi resfriada para 40-50°C e em seguida extinta com 800
 15 g de água. A camada aquosa inferior foi dividida e o volume da camada orgânica foi reduzido para cerca de 1,5 L por destilação em vácuo. A este produto residual foi carregado 2,28 kg de 20% de ácido sulfúrico a 25-30 °C. A mistura foi agitada durante uma hora e foi clarificada por filtração e um filtrado bi-base foi obtido. A fase aquosa foi dividida e retido. 870 g de tolueno
 20 foram adicionadas à solução aquosa e a mistura foi neutralizada adicionando lentamente 770 g de 50% de solução de hidróxido de sódio. A camada aquosa inferior foi dividida e extraída com 600 g de tolueno. As camadas orgânicas foram combinadas e o volume de a reação foi reduzido para cerca de 1 L por destilação em vácuo. O resíduo foi resfriado para temperatura ambiente e 480 g de tolueno foi carregado. A mistura foi aquecida para 45-55 °C para formar uma solução clara, que foi filtrada através de uma almofada de celita/carvão vegetal para remover paládio. O filtrado foi concentrado por destilação em vácuo para cerca de 0,7 L e diluído com 620 g heptano, resfriado para -15 a -5 °C para formar uma poupa. O sólido foi coletado por
 25 filtração. O produto foi secado por fluxo de ar em temperatura ambiente. A produção típica é cerca de 70%.

4) 5-fluoro-8-{4-[4-(6-metoxiquinolin-8-il)]piperazin-1-il]piperidin-1-il}quinolina

30 Tolueno (118 g), triacetoxiboroidreto de sódio (44,5 g) foram misturados a 0°C para temperatura ambiente. A esta mistura foi carregada uma solução pré-misturada de tolueno de 6-metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina (Etapa 1, 160 g, 27,4wt% em tolueno) e 1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona

(Etapa 3, 41 g). A mistura resultante foi agitada durante 2 a 3 horas a cerca de 30°C. Uma solução de KOH (443 g 9% em água) foi carregada para saciar o triacetoxiboroidreto de sódio residual. Heptano (118 g) foi adicionado para também precipitar o produto. O produto foi em seguida filtrado e lavado com etanol (2x100 ml). Produção 68 g, 86%. Este produto bruto (67 g) foi dissolvido em 586 g de diclorometano e passado através de uma almofada de carvão vegetal/celita para remover paládio. O diclorometano foi destilado enquanto 400 g de etanol foram lentamente adicionadas no mesmo tempo. A poupa resultante foi filtrada e lavada com etanol duas vezes (65 g +100 g). O produto foi secado no forno a 55°C durante a noite. A recuperação de purificação produziu 59,9 g, 89,4%.

CC) 6-metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina



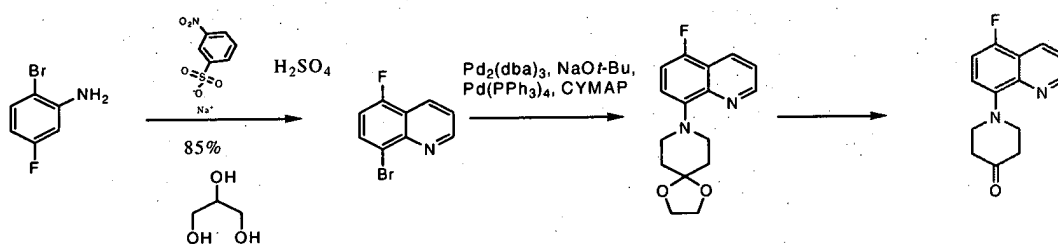
6-metóxi-8-(1-piperazinil)quinolina (Exemplo P, Etapa 1) é também preparada como mostra no esquema de reação acima. A um reator de 2 L equipado com um agitador mecânico, um funil adicional, um termoelemento, entrada de nitrogênio e um escape de fundo foram adicionados 442 g de água, 134,5 g (0,5 mol) de composto A e 177 g de éter de terc-butila de metila. A esta mistura foram lentamente adicionados 125 ml de 5 N de hidróxido de sódio em 20 min. A mistura foi agitada durante 10 min e a camada aquosa foi dividida. A camada orgânica foi lavada com 20% de solução de cloreto de sódio aquoso duas vezes (2x200 g). O éter de terc-butila de metila foi destilado e o produto foi obtido como um óleo, produziu bruto: 117 g~100% de produção (sempre contendo solvente de quantidade de traço).

A um reator 1-L, um agitador mecânico, um termoelemento, e entrada de nitrogênio foi carregado 380 g de butanol, 42 g de 8-amino-6-metoxiquinolina, e 97 g de composto B (nem amina livre de mostarda). A

mistura foi aquecida para 100°C durante 18 horas antes resfriada para 0-5°C. O sólido foi formado sob resfriamento e foi carregado com proteção de nitrogênio (sólido é higroscópico). A massa de filtro foi lavada com 100 g de butanol frio e 2 x 200 g de MTBE. O sólido foi dissolvido em 160 g de água para obter uma solução laranja. Esta solução laranja foi lentamente carregada em um reator de 2-L contendo uma solução de hidróxido de potássio preparada com 537 g de água e 60 g de 45% de KOH. O produto foi precipitado sob adição na base. A poupa foi agitada durante 1 h e em seguida filtrada. A massa de filtro foi lavada com 100g de água, 100g de MeOH e 100 g de éter de terc-butila de metila. O produto foi secado em vácuo a 50°C. Peso = 48,2 g, 60%

A um frasco de 100 ml equipado com um agitador, um termoelemento, um condensador e entrada de nitrogênio foi carregado etanol (2B) 27 g, composto C (2 g), metilcicloexano (10 g) e 0,6 g de 10% de paládio em carbono seco. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 30 h e resfriada para temperatura ambiente. O paládio em carbono foi filtrado, o solvente foi removido por rotavapor, e o composto resultante isolado (peso 1,7 g (>100%, a quantidade menor contida de produto de solvente)).

DD) 1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona



20

1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-ona (Exemplo P, Etapa 3) é também preparado como mostra no esquema de reação acima. A um frasco de 500 ml equipado com um agitador, um termoelemento, um condensador e

entrada de nitrogênio foram carregados 50 g de 2-bromo-5-fluoroanilina e 60 g de glicerol. A mistura foi aquecida para 60°C e 55 g de ácido nitrobenzeno sulfônico foi carregado em porções. A mistura foi em seguida aquecida para 100 -110°C, carga iniciada de 200 ml de ácido sulfúrico a 70%. Após adição
 5 de ácido sulfúrico, a mistura foi aquecida para 130°C e agitada durante 3 horas, antes resfriada para temperatura ambiente. Água (300 g) foi adicionada e um subproduto acinzentado foi filtrado. O filtrado foi lentamente adicionado em um reator de 2-L contendo uma mistura de 420 g de 50% de NaOH, 420 g de água, 352 g de éter de terc-butila de metila. Após filtrar pequena
 10 quantidade quantidade sólida, a camada aquosa foi dividida e a camada orgânica foi lavada com 10% de NaOH (2x100 ml), 20% de NaCl (2x200 ml), o solvente foi removido, peso 56 g, 89,8%.

Em um reator de 2-L com um agitador, um termoelemento, um condensador e entrada de nitrogênio foram carregados 8-bromo-5-fluoro-quinolina (50 g), tetraidrofurano (795 g), Pd2(dba)3 (3,78 g), Cymap (1,6 g),
 15 e 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (47,3 g). A mistura foi aquecida ao refluxo (66°C) e a reação foi concluída. A mistura de reação foi extinta em um reator de 5 L contendo 1000 g de água e 640 g de MTBE. A camada aquosa de fundo foi dividida e a camada orgânica foi lavada com 5% de NaOH (1120 g)
 20 e 20% de NaCl (2x100 g). O solvente foi evaporado, evaporado 87 g vs 79,4 g por teoria.

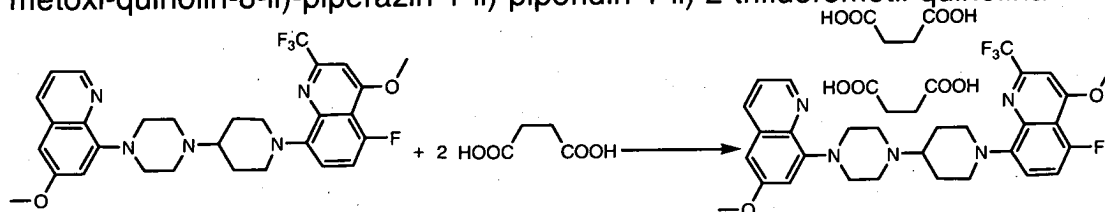
As etapas resultantes são como descritas acima no Exemplo P, Etapa 3.

DD) Preparação de sal de trissucinamida 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina (Forma de Polimorfo A)

25 6-metóxi-8-[4-(1-(5-flúor)--quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina (1,5089 g) foi suspenso em 100 mL de diclorometano (99,8% HPLC) para obter uma solução amarela clara transparente de base livre. Ácido succínico (99%; 258,6 mg) foi dissolvido em 17 mL de acetona (99% H-PLC). Em seguida 15,275 mL da solução de ácido succinico foi adicionada a
 30 20 mL da solução de base livre lentamente. Nenhuma precipitação imediata foi observada. A solução resultante foi deixada evaporar até secura em temperatura ambiente. O sólido foi analisado por difração dos raios X de pó e

constatou-se ser cristalino tendo Forma A.

EE) Preparação de sal de dissuccinato de 5-fluoro-4-metóxi-8-(4-(4-(6-metóxi-quinolin-8-il)-piperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-quinolina



A base livre de 5-fluoro-4-metóxi-8-(4-(4-(6-metóxi-quinolin-8-il)-piperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-quinolina foi preparada como descrita no Exemplo Z. Este composto foi também isolado por conversão a um ácido dissuccínico. A um reator 12-L equipado com manto de aquecimento, pilha termoelétrica e entrada de nitrogênio foram carregados 124 g de ácido succínico e 2470 g de acetona. A mistura foi aquecida para 50°C e uma solução incolor foi formada. Entretanto, em um frasco de 3-L foram carregados 240 g de 5-fluoro-4-metóxi-8-(4-(4-(6-metóxi-quinolin-8-il)-piperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-quinolina e 2250 g de tetraidrofurano (THF). 5-fluoro-4-metóxi-8-(4-(4-(6-metóxi-quinolin-8-il)-piperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-quinolina em mistura de THF foi aquecida para 50°C e uma solução amarela foi obtida. Esta solução amarela foi lentamente (durante o curso de cerca de 3 horas) carregada no reator de 12-L enquanto ao mesmo tempo que mantendo ambas as soluções na temperatura de cerca de 50°C. A poupa resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, e em seguida resfriada para 5-10°C. Após agitação a 5-10 °C durante 2 horas, a poupa foi filtrada e o produto foi lavado com acetona 3x600 ml. O produto foi secado com fluxo de ar em temperatura ambiente durante 3 horas.

O evaporado do produto resultante foi 311 g, ou cerca de 91,6% de produção. A análise de RMN indicou que o composto foi a forma de sal de dissuccinato de 5-fluoro-4-metóxi-8-(4-(4-(6-metóxi-quinolin-8-il)-piperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-quinolina. Em adição, os solventes residuais foram constatados em concentrações de 0,047% para acetona, 0,027% para THF, e 0,14% para água.

ENSAIOS BIOLÓGICOS e PROCEDIMENTOS

Novo modelo de reconhecimento de objeto

Ratos com capuz Long-Evans machos (~200 g no momento do teste) foram individualmente alojados com acesso *ad libitum* a alimento e água. Novo treinamento de reconhecimento do objeto (NOR) e teste foi realizado em um campo circular (diâmetro ~ 70 cm , 30 cm de altura) construído sem plástico e contendo um fundamento (sem fezes). O campo foi circundado por cortinas pretas para mascarar influências extra-campo e foi localizado em uma sala de luz escura (~10 lux no nível da área) na presença de ruído branco (~65 dB). O desempenho do animal foi acompanhado por vídeo e monitorado por um experimentador localizado fora da sala de teste. Objetos, construídos com Duplo® (Lego), puderam ser afixados ao solo em uma das quatro localizações espaçadas uniformemente em volta do campo aproximadamente 10 cm da borda do campo. Para evitar possíveis influências olfatórias, múltiplas cópias dos objetos foram usadas no estudo e foram limpas com uma solução de etanol a 30% entre animais.

A tarefa de reconhecimento visual foi dividida em 3 sessões - habituação, uma experiência de amostra e uma experiência de escolha. Durante habituação os animais foram colocados dentro do campo contendo 2 cubos amarelos idênticos (~10 cm x 10 cm x 10 cm) e foram deixados explorar o campo durante dez minutos. Após a habituação, os ratos foram retornados para suas gaiolas residência. Um dia após habituação, animais foram dosados com um composto teste e em seguida ao intervalo de pré-tratamento a experiência de amostra foi iniciada. Durante a experiência de amostra, os ratos foram deixados explorar o campo, agora contendo dois estímulos idênticos (complexo, multicolorido, objetos duplo; ~10 cm x 10 cm x 10 cm) localizados em pontos de compassos opostos, durante 5 minutos. A quantidade de tempo de investigação dos objetos foi registrada durante uma experiência inteira. Investigação foi definida como orientação para o objeto com o nariz do rato dentro <2 cm do objeto. Em seguida à experiência de amostra ratos foram retornados para suas gaiolas de residência durante as 48 horas de intervalo inter-experiência e em seguida testados na experiência de escolha quanto à memória de reconhecimento. A experiência de

escolha consistiu em uma exploração de 5 minutos do campo contendo tanto um objeto familiar, previamente explorado, quanto um objeto novo com um investigador novamente registrando tempo de contato. A localização dos objetos, contrabalançada através dos grupos de tratamento, permaneceu constante para cada animal durante a habituação, amostra e experiência de escolhas.

O efeito de tratamento sobre a exploração objeto durante uma experiência foi examinado usando um ANOVA de uma direção sobre o tempo total de contato seguido pelas comparações em pares médias do grupo LSD de Fisher. A quantidade de tempo explorando os objetos novo e familiar através dos grupos de tratamento foi analisada usando um ANOVA de medições repetidas seguido por comparações post-hoc LSD de Fisher. Significativamente mais tempo gasto explorando o novo objeto do que aquele familiar representa memória de reconhecimento intacta para aquele grupo de tratamento. Animais de controle e não tratados não mostram nenhuma diferença significativa entre objeto de exploração familiar e novo seguindo o atraso de 48 horas não indicando nenhuma memória para a experiência de amostra (diferenças significantes são evidentes com atrasos mais curtos).

Tratamentos: Os animais foram tratados com um composto da invenção 60 minutos antes da experiência de amostras. Cada composto candidato foi dissolvido no veículo apropriado e administrado oralmente a 1 ml/kg.

Compostos representativos da invenção foram testados de acordo com o protocolo descrito. Nestes experimentos, um efeito positivo de um composto em memória de reconhecimento é demonstrado por animais que gastam significativamente mais tempo explorando o novo objeto do que aquele familiar. Foi descoberto que os compostos testados têm um efeito positivo em memória de reconhecimento. Doses dos compostos representativos da invenção que foram identificados como tendo um efeito positivo neste ensaio foram dosados a 0.3 - 10 mg/kg p.o., com 10 mg/kg p.o. sendo a dose mais alta testada. Estes dados demonstram que compostos selecionados da invenção são úteis para melhorar memória de reconhecimento, e que o

protocolo é adequado para identificar compostos que têm um efeito positivo em memória de reconhecimento.

Sinergia de Compostos teste com Inibidores de Acetilcolinesterase

Os inibidores de acetilcolinesterase são atualmente usados para
5 tratar déficits cognitivos brandos resultantes de doença de Alzheimer. Entretanto, o uso de inibidores de acetilcolinesterase é impedido pelos efeitos colaterais freqüentemente observados com esta classe de agente terapêutico, e têm eficácia limitada. Compostos representativos da invenção foram mostrados ter um efeito sinérgico nas propriedades realçadoras cognitivas de um
10 inibidor de acetilcolinesterase representativo, Aricept®, reduzindo a dose de ambos agentes requeridos para obter eficácia no novo modelo de reconhecimento de objeto.

Novo modelo de reconhecimento de objeto: O novo modelo de reconhecimento de objeto foi empregado como descrito acima. Doses sub-
15 limiaries (doses que não fornecem um efeito positivo em memória de reconhecimento) de Aricept® e compostos representativos desta invenção foram administrados aos animais testes e seus efeitos em memória de reconhecimento foram registrados como descrito acima.

Tratamentos: Animais foram tratados com um composto da invenção 60 minutos antes da experiência de amostras. Cada composto candidato foi dissolvido em um veículo apropriado e administrado oralmente. Os
20 mesmos animais foram em seguida tratados com Aricept® 30 minutos antes da experiência de amostras. Aricept® foi dissolvido em um veículo apropriado e administrado intraperitonealmente.

25 Animais foram separadamente administrados doses sub-limiaries de Aricept® (0,5 mg/kg i.p.) ou um composto representativo da invenção (0,1 mg/kg p.o.). Quando administrado separadamente, os tempos de contatos para os animais nos ambientes familiares e novos não foram diferentes estatisticamente ($P < 0.05$). A co-administração de Aricept® e de cada um dos
30 compostos candidatos nas mesmas doses usadas na administração teste para cada agente resultou em uma diminuição estatisticamente significativa no tempo de contato para o ambiente familiar comparado ao novo ambiente

($P < 0.05$). A diminuição no tempo de contato ficou na média de mais do que 10 segundos. Estes dados sugerem a co-administração de um composto representativo da invenção e um realçador cognitivo resultou em um efeito positivo de memória de reconhecimento, como demonstrado pelos animais que gastam significativamente mais tempo explorando o novo objeto do que aquele familiar. Estes dados demonstram que este teste é eficaz na identificação de um efeito sinérgico entre os compostos representativos e realçadores cognitivos para realçar a cognição.

Tratamento de Disfunção Sexual

Um modelo de animal foi usado para demonstrar a utilidade de tratar ou prevenir disfunção sexual, por exemplo, disfunção sexual associada com tratamento de SSRI, com compostos desta invenção. O modelo de animal é com base na descoberta de que ratos sexualmente experimentados que são administrado um SSRI, um fármaco usado para tratar certas condições tal como depressão, exibe uma redução em diversas ereções penianas sem contato. O tratamento de SSRI é associado com disfunção sexual em indivíduos humanos. Em geral, o modelo de animal expõe ratos machos sexualmente experimentados (ratos Sprague-Dawley) a ratos fêmeas em estru em uma nova arena de teste que não é o ambiente de alojamento regular. Diversas ereções penianas sem contato são ensaiadas durante um período de teste especificado, por exemplo, 30 minutos (Sukoff, Rizzo, e outro, 2006, *Society for Neurosci. Abstr.* 559.4; Pedido dos Estados Unidos série Nº 60/682,3379, depositado em 19 de Maio de 2005). Nos experimentos descritos aqui, os animais foram geralmente tratados com 0,9% de salina (veículo) ou um fármaco (isto é, um composto da invenção) no veículo.

A capacidade de fluxetina, um SSRI associado com disfunção sexual em seres humanos, causar disfunção sexual no modelo de animal foi testada examinando-se uma dose de 10 mg/kg de fluxetina ou veículo sozinho (0,9% de salina), cada administrado intraperitonealmente, uma vez diariamente durante 14 dias, em diversas ereções penianas sem contato durante um período de experiência de 30 minutos. Fluxetina produziu uma diminuição na função sexual sob estas condições experimentais comparada ao

tratamento com o veículo sozinho. Estes dados demonstram que disfunção sexual é induzida no modelo de animal usando SSRIs, desse modo fornecendo suporte para a validade usando o modelo de animal.

Para examinar o curso de tempo dos efeitos de um fármaco que causa disfunção sexual, os ratos que foram manipulados e testados como descrito acima foram tratados agudamente: os ratos foram tratados com veículo durante 6 dias, e no dia de teste (dia 7) ao invés de veículo, os animais receberam uma dose única de fluxetina em veículo (i.p.). Para um estudo subcrônico (7 dias), fluxetina foi administrada a cada dia durante 7 dias e os animais foram avaliados no dia 7 de teste. Para estudo de 14 dias crônico, fluxetina foi administrada a cada dia durante 14 dias e os animais foram testados no dia 14. Cada dose de fluxetina foi de 10 mg/kg em veículo e foi liberado i.p. em cada um dos dias testes como descrito acima. A sessão de testagem para cada seção do estudo foi começada imediatamente seguindo a administração de e o comportamento observado durante 30 minutos seguindo a administração de fármaco.

Foi descoberto que tanto uma administração crônica quanto uma não crônica de fluxetina foram associadas com um significativo aumento em disfunção sexual, também demonstrando a utilidade do modelo de animal durante o teste da disfunção sexual.

Para testar a capacidade dos compostos desta invenção melhorar os efeitos de disfunção sexual, os ratos sexualmente experimentados foram administrados fluxetina usando uma escala subcrônica (7 dias) ou crônica (14 dias) e em seguida testados durante a função sexual como descrito acima. Uma dose única aguda de um composto teste produzido intraperitonealmente após 7 ou 14 dias de fluxetina melhorou a disfunção sexual como demonstrado pela capacidade de compostos para inverter significativamente a diminuição induzida por fluxetina em ereções penianas sem contato. Doses de compostos teste selecionados da invenção que foram eficazes neste modelo de 0,1 - 1 mg/kg i.p., com 1 mg/kg i.p. sendo a dose mais alta testada.

Para também testar a capacidade dos compostos descritos aqui

para melhorar os efeitos da disfunção sexual, os ratos sexualmente experimentados foram co-administrados fluxetina (10 mg/kg i.p.) e compostos selecionados da invenção uma vez diariamente durante 14 dias e em seguida testados quanto à função sexual como descrito acima. Dosagem crônica dos compostos selecionados desta invenção melhorou a disfunção sexual induzida por dosagem crônica de fluxetina, como demonstrado pela capacidade do composto de inverter significativamente a diminuição induzida por fluxetina em ereções penianas sem contato. Doses dos compostos teste selecionados que foram eficazes neste modelo foram de 0,3 - 1 mg/kg i.p., com 1 mg/kg i.p. sendo a dose mais alta testada.

Estes dados demonstram que este teste é bem-sucedido na identificação dos que podem ser usados para tratar disfunção sexual associadas com o tratamento com antidepressivos (por exemplo, SSRI's). Entretanto, estes dados demonstram que o teste é útil para identificar os compostos que são eficazes para tratar disfunção sexual, por exemplo, que é associadas com tratamento de antidepressivo, seja o tratamento com o composto teste que é iniciado ao mesmo tempo como o tratamento antidepressivo (por exemplo, tratamento de SSRI) ou quando o tratamento com o composto teste for fornecido após iniciação de tratamento com o antidepressivo. Também, estes dados demonstram que os compostos candidatos testados melhoraram a disfunção sexual associada com tratamento com antidepressivos (por exemplo, SSRI'S) e sugerem que os compostos candidatos sejam eficazes para tratar disfunção sexual.

Realce de Atividade de SSRI

SSRIs são atualmente usados para tratar depressão em seres humanos. Eles são supostos para exercer seu efeito antidepressivo por níveis de serotonina crescentes no cérebro. Uma responsabilidade de SSRIs é um atraso entre a iniciação de tratamento de fármaco e o início de ação antidepressiva, que pode ser 2-4 semanas. Este atraso na frequência de ação é suposto estar associado com uma estimulação aguda de auto-receptores de 5-HT_{1A} pré-sinápticos induzida pelos níveis elevados em serotonina (que resulta da inibição de recaptação de serotonina). Estes auto-receptores são

responsáveis por controlar a liberação de serotonina, respondendo os níveis de serotonina elevados pela inibição de liberação do neurotransmissor. O atraso de 2-4 semana é suposto ser o tempo requerido por estes auto-receptores para tornarem-se dessensibilizados. Um antagonista de 5-HT_{1A} que age para bloquear o auto-receptor pré-sináptico seria suposto inibir a contribuição destes auto-receptores para níveis de serotonina aguda. O resultado deve ser um aumento agudo, sustentado em níveis de serotonina e uma redução no início da ação de fármaco de SSRI.

A capacidade dos compostos desta invenção para reduzir o tempo para o início da ação da fluxetina de SSRI representativo foi estimada usando-se microdiálise *in vivo*. Usando 2-3% de anestesia de haloetano (Fluothane; Zeneca, Cheshire, UK), os ratos Sprague-Dawley machos (280-350 g; Charles River, Wilmington, MA) foram protegidos em uma estrutura estereotáxica com barras incisoras e ouvido (David Kopf, Tujunga, CA) enquanto uma cânula-guia de microdiálise (CMA/12, CMA Microdiálise suécia) foi direcionada acima do córtex frontal lateral dorsal (A/P +3.2 mm, M/L -3.5 mm, D/L -1.3 mm). As coordenadas foram tomadas com um crânio furado usando atlas de cérebro de rato de Paxinos e Watson (1986). A cânula-guia foi protegida pelo crânio com dois parafusos de aço (Small Parts, Roanoke, VA) e acrílico dentário (Plastics One, Roanoke, VA). Após uma recuperação pós-operatória de 24 horas, os animais foram individualmente alojados em gaiolas Plexiglas (45 cm²) em que eles tiveram livre acesso à água e ração de rato padrão.

Para experimentos neuroquímicos *in vivo*, uma sonda de microdiálise (CMA/12; comprimento de membrana ativa de 2 mm; OD 0,5 mm; 20 kD de corte) foi pré-lavada com CSF artificial (aCSF; 125mM de NaCl, 3mM de KCl, 0,75mM de MgSO₄ e 1,2mM de CaCl₂, pH 7,4) de acordo com as especificações dos fabricantes. Na manhã do estudo, as sondas foram inseridas, por meio de uma cânula-guia, no córtex frontal e perfundida com aCSF a 1 µl/min. Após um período de estabilização de 3 horas, três amostras de controle (20 µl) foram coletadas para estabelecer uma base firme. Imediatamente após a última amostra de base, os animais foram trata-

dos com o composto da invenção (10 mg/kg p.o. em 2% Tween[™], 0.5% de metil celulose, usando um volume de dose de 1 ml/kg). Trinta depois os ratos foram dosados com veículo ou fluxetina (30 mg/kg s.c.). Amostras de microdiálise subsequente foram coletadas durante 3 horas pós-injeção e analisadas por conteúdo de 5-HT por cromatografia líquida de alto performace (HPLC). As condições de HPLC foram previamente descritas (Beyer e outro, *J Psychopharmacol.* 16(4): 297-304 (2002)). Todos os dados neuroquímicos foram adquiridos usando-se o pacote de *software* Atlas (Thermo Labsystems, Beverly, MA) e comparadas a uma curva padrão externa. As concentrações de fmol de todos os neurotransmissores durante as amostras de base foram medidas e este valor denotado como 100%. Os valores de amostra subsequente foram expressos como uma mudança de percentual deste valor de base de pré-injeção (ou % de mudança de base). Os dados neuroquímicos, excluindo os valores de pré-injeção, foram analisados por uma análise de duas maneiras de variação (ANOVA) com proporções repetidas (vezes). As análises Post-hoc foram feitas usando-se o ajuste Bonferroni/Dunns para múltiplas comparações.

O tratamento agudo com fluxetina não aumenta os níveis de serotonina no córtex frontal dos animais do texto. Entretanto, a co-administração de compostos representativos da invenção causou um significativo aumento nos níveis de serotonina de córtex frontal. Compostos representativos desta invenção não têm efeito nos níveis de serotonina de córtex frontal quando administrados. Doses de compostos representativos desta invenção que foram eficazes em realçar o efeito de tratamento de fluxetina agudo foram 3 - 10 mg/kg p.o., com 10 mg/kg p.o. sendo a dose mais alta testada. Estes dados demonstram que este teste é eficaz na identificação de compostos da invenção que capazes de diminuir o tempo de início de ação para SSRIs.

Linhagem Celular

A clonagem de PCR do subtipo de receptor 5-HT_{1A} humano de uma biblioteca genômica humana foi previamente descrito (Chanda e outro, *Mol. Pharmacol.*, 43:516 (1993)). Uma linhagem celular de ovário de *hamster*

Chinês estável expressando o subtipo de receptor 5-HT_{1A} receptor (h5-HT_{1A}.células CHO) foi empregado através deste estudo. As células foram amntidas em DMEM suplementado com 10% de soro de bezerro fetal, estreptominina/penicilina e aminoácidos não essenciais.

5 Ligação de Radioligando

Os ensaios de ligação de radioligando foram realizados como descrito em Dunlop, J. e outro, *J. Pharmacol. e Toxicol. Métodos* 40: 47-55 (1998), que é incorporado por referência. As células foram desenvolvidas a 95-100% de confluência como uma monocamada das membranas serem colhidas para estudos de ligação. As células foram suavemente raspadas das placas de cultura, transferidas para tubos centrífugos, e lavadas duas vezes por centrifugação (2000 rpm durante 10 min., 4°C) em tampão (50 mM de Tris; pH 7.5). Os péletes resultantes foram aliquotados e colocados a -80°C. no dia do ensaio, as células foram descongeladas em gelo, e ressus-
 15 pensas em tampão. Os estudos foram conduzidos usando [³H]8-OH-DPAT como o radioligando. O ensaio de ligação foi realizado em placas de microtitulação de 96 cavidades em um volume total final de 250 µL de tampão. Os experimentos de competição foram realizados usando-se sete diferentes concentrações de fármaco não rotulados e concentração de ligando final de
 20 1,5 nM. A ligação não específica foi determinada na presença de 10 µM de 5HT. Análise de saturação foi conduzida usando-se [³H]8-OH-DPAT em concentrações variando de 0,3-30 nM. Após uma incubação de 30 minutos em temperatura ambiente, a reação foi terminada pela adição de tampão gelado e rápida filtragem usando uma Coletora M-96 Brandel Cell (Gaithers-
 25 burg, MD) através de um filtro GF/B pré-embebido durante 30 minutos em 0,5% de polietileneimina. A Tabela 1 fornece os valores de K_i para os compostos testados.

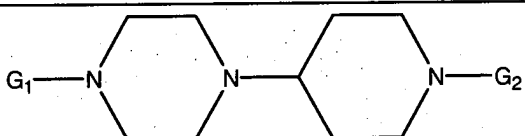
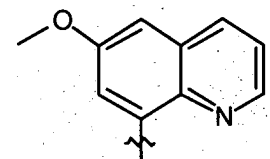
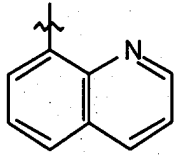
Avaliações cAMP

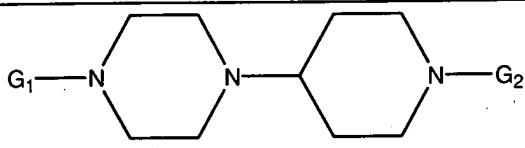
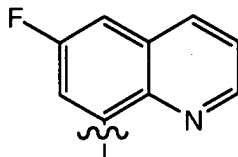
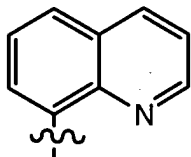
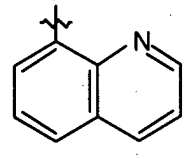
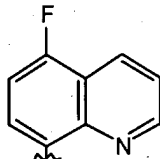
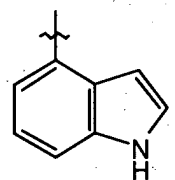
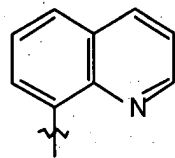
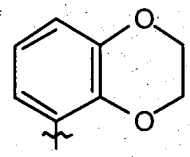
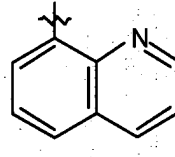
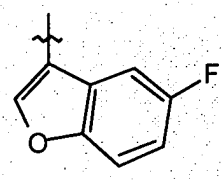
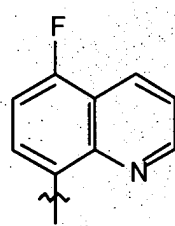
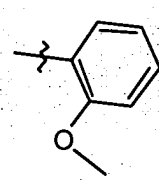
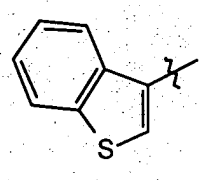
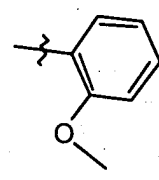
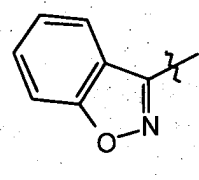
As avaliações foram realizadas como descrito em Dunlop, J. e
 30 outro, *supra*. Os ensaios foram realizados incubando-se as células com DMEM contendo 25 mM de HEPES, 5 mM de teofilina e 10 µM de pargilina durante um período de 20 minutos a 37°C. a atividade funcional foi estimada

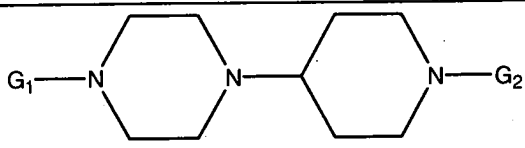
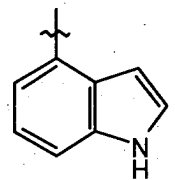
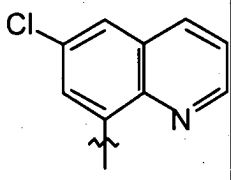
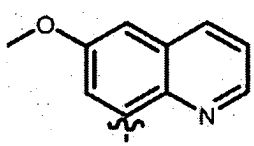
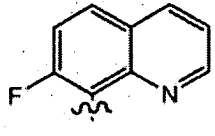
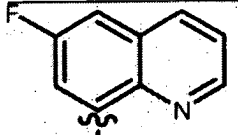
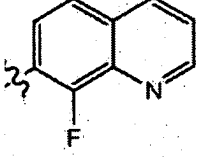
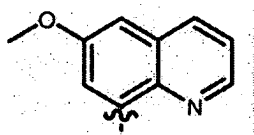
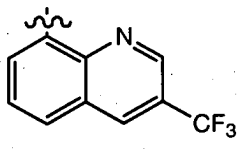
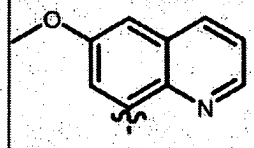
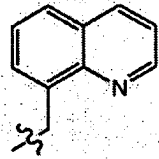
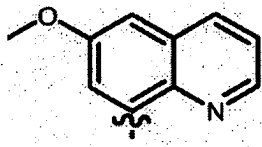
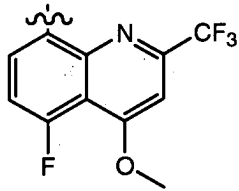
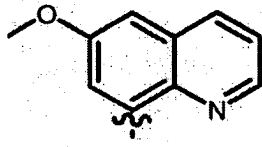
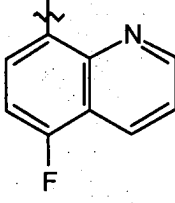
tratando-se as células com forskolina (1 μ M de concentração final) seguida imediatamente pelo composto teste (6 diferentes concentrações) para um adicional de 10 minutos a 37°C. Em experimentos separados, 6 concentrações de antagonistas foram pré-incubadas durante 20 minutos antes da adição de 10 nM de 8-OH-DPAT e forskolina. A reação foi terminada por remoção do meio e adição de 0,5 ml de tampão de ensaio gelado. As placas foram armazenadas a -20°C antes da avaliação de formação de cAMP por um ensaio cAMP SPA (Amersham).

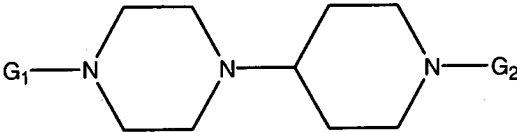
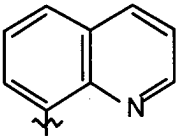
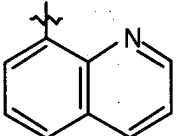
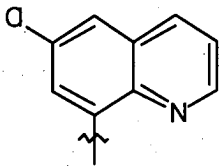
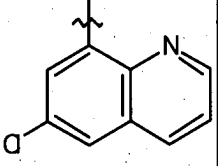
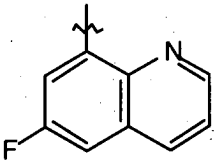
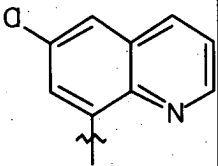
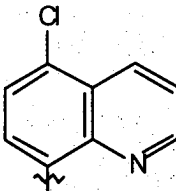
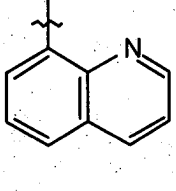
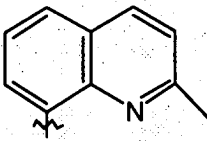
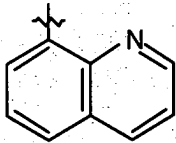
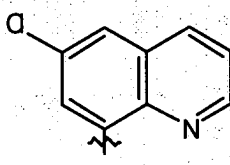
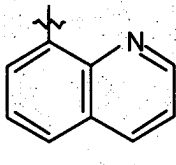
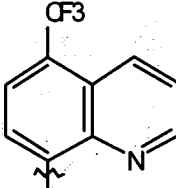
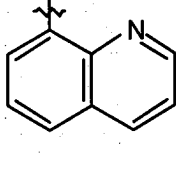
Compostos da invenção foram testados de acordo com o protocolo descrito. Os dados demonstram que o protocolo é eficaz para identificar os compostos que têm atividade agonista de 5-HT_{1A} e atividade antagonista 5-HT_{1A}. A atividade de agonista de 5-HT_{1A} é demonstrada inibindo-se o aumento induzido por forskolina nos níveis cAMP e os resultados reportados como valores de EC₅₀ (Tabela 1, "Atividade de Agonista EC50"). Compostos tendo atividade de antagonista de 5-HT_{1A} não mostram nenhum efeito em aumentos induzidos por forskolina em níveis de cAMP sozinho, porém bloqueiam a inibição induzida por 8-OH-DPAT de aumentos estimulados por forskolina em níveis de cAMP. Resultados são requeridos como valores de IC₅₀ (Tabela 1, "Atividade de Antagonista IC50")

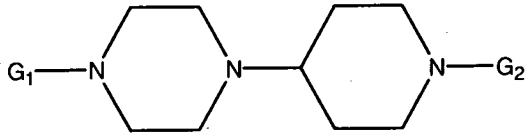
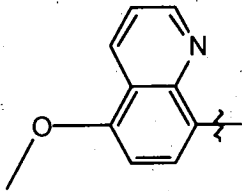
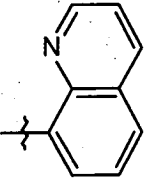
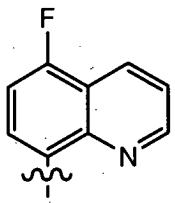
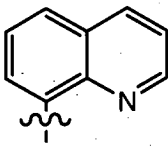
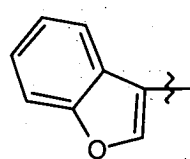
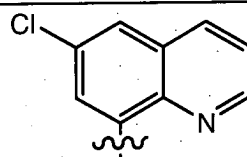
Tabela 1

Afinidade de 5HT _{1A}					
					
	G ₁	G ₂	Afinidade de 5-HT _{1A} Ki	Atividade de agonista IC ₅₀	Atividade de antagonista EC ₅₀
A			0,40 nM	3,86 nM	

Afinidade de 5HT _{1A}					
					
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

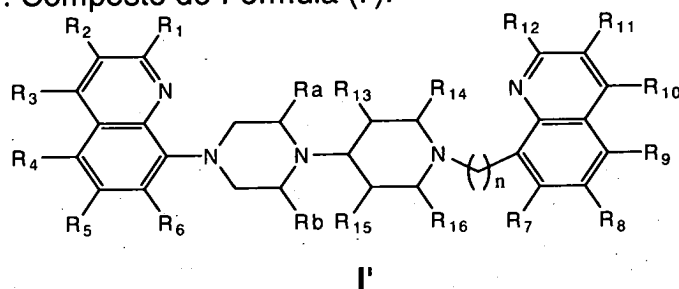
Afinidade de 5HT _{1A}					
					
I			40,81 nM	NA	NA
J			0,61 nM	9,95 nM	
K			0,27 nM		0,83 nM
L			1,2 nM		29,5 nM
M			75,7 nM	176 nM	
N			2,02 nM	9,2 nM	
P			0,40 mM	3,7 nM	

Afinidade de 5HT _{1A}					
					
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	

Afinidade de 5HT _{1A}					
					
1 4			1,45 nM	64,5 nM	
1 5			0,15 nM	23,5 nM	
1 6			147,55 nM	1076 nM	

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I'):



5 e hidratos e sais farmaceuticamente aceitáveis deste,

em que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$, e R_{16} , são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$,

10 $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, ou $-CON(R_{25})_2$;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$;

R_{25} é -H; ou (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila linear ou ramificada; e

15 n é 0, 1 ou 2.

2. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$.

3. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que R_9 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$.

4. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que R_{10} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio ou $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$.

25 5. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R_{12} é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio ou $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$.

6. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_5 é -H, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$,

halogênio, ou $-\text{CF}_3$; e R_9 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$.

7. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_9 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$; um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; R_a e R_b são cada qual independentemente $-\text{H}$ ou $-\text{CH}_3$; e os substituintes restantes são cada qual hidrogênio.

8. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$ e um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$.

9. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_1 é $-\text{H}$, $-\text{CF}_3$ ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila; R_4 e R_5 são cada qual independentemente $-\text{H}$, halogênio, $-\text{OR}_{25}$, ou $-\text{CF}_3$; e R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, halogênio, $-\text{alquila}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{CF}_3$, ou $-\text{NO}_2$; R_{16} é $-\text{H}$ ou $-\text{CH}_3$.

10. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 1, em que qualquer um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio ou $-\text{CF}_3$; e qualquer um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$.

11. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 1, em que qualquer um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio ou $-\text{CF}_3$; e quaisquer dois de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$.

12. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 1, em que qualquer um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio ou $-\text{CF}_3$; e quaisquer três de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$.

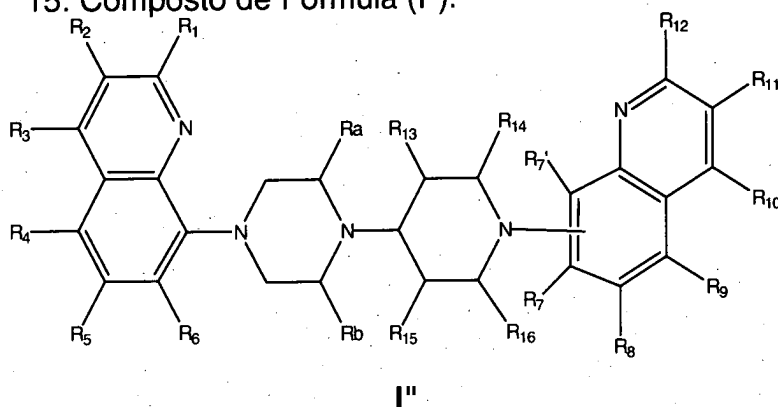
13. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto

de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que R_{25} é (C₁-C₆)-alquila.

14. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que n é 1.

5

15. Composto de Fórmula (I''):



I''

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_7', R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$, e R_{16} , são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃,
 10 -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, C(O),
 -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou
 -CON(R₂₅)₂;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃;

15 R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; e

em que o grupo piperidina pode ser ligado ao não heteroátomo contendo anel do quinolina através das posições R_7, R_7', R_8 , ou R_9 .

16. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 15, em que qualquer um de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 , e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de
 20 $R_7, R_7', R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$, e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃, -NO₂, ou -CN, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

17. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 15, em que R_5 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅,
 25

halogênio ou $-\text{CF}_3$; e qualquer um de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

18. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 15, em que R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio ou $-\text{CF}_3$; e quaisquer dois de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

19. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 15, em que R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; e quaisquer três de R_7 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, ou $-\text{CN}$, exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

20. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 15, em que R_5 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, ou $-\text{CF}_3$; e R_7 é $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $-\text{OR}_{25}$, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$, e os substituintes restantes são cada qual hidrogênio exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada.

21. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 20, em que R_{25} é $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila.

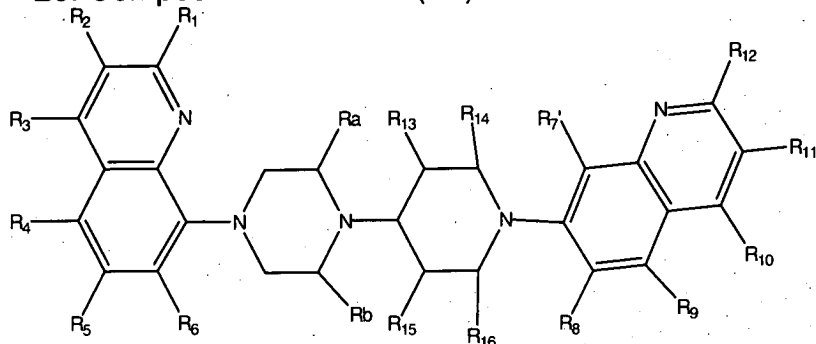
22. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21, em que a piperidina é conectada através de R_7 .

23. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21, em que a piperidina é conectada através de R_7 .

24. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21, em que a piperidina é conectada através de R_8 .

25. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21, em que a piperadina é conectada através de R_9 .

26. Composto de Fórmula (I" a):



(I" a)

e sais farmaceuticamente aceitáveis deste,

em que 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} , e R_{16} , são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃,
 10 -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O),
 -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou
 -CON(R₂₅)₂;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

R_{25} é -H; ou linear ou ramificada (C₁-C₆)-alquila, (C₁-
 15 C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila.

27. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 26, em que R_5 , é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃.

28. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto
 20 de acordo com a reivindicação 26, em que qualquer um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e R_6 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃; e qualquer um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃, -NO₂, ou -CN.

29. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto
 25 de acordo com a reivindicação 26, em que R_4 é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio ou -CF₃ e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é -H, (C₁-C₆)-

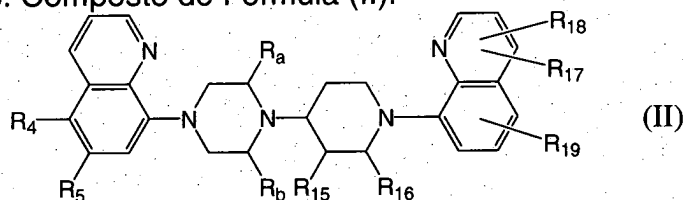
alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio; e quaisquer dois de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$.

30. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 26, em que R_5 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e qualquer um de R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, ou halogênio; e quaisquer dois de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$, $-NO_2$, ou $-CN$.

31. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 26, em que R_5 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, ou $-CF_3$ e R_7 é $-H$, (C_1-C_6) -alquila, $-OR_{25}$, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$ ou $-CN$; e os substituintes restantes são cada qual hidrogênio.

32. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 31, em que R_{25} é (C_1-C_6) -alquila.

33. Composto de Fórmula (II):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,

em que

R_4 , R_5 , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são cada qual independentemente $-H$, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-OSO_2R_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, ou $-CON(R_{25})_2$; R_a e R_b são cada qual independentemente $-H$ ou $-CH_3$; R_{25} é $-H$; ou (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila linear ou ramificada; e R_4 e R_5 não podem ambos ser hidrogênio.

34. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 33, em que R_4 e R_5 são cada qual independentemente $-H$, $-OR_{25}$, halogênio, ou (C_1-C_6) -alquila; R_{15} e R_{16} são cada qual

independentemente -H ou -CH₃; e R₁₇, R₁₈, e R₁₉ são cada qual independentemente -H, -OR₂₅, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, -CF₃, -NO₂, -CN.

35. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 33, em que R₄ e R₅ são cada qual independentemente -H, -OCH₃, F, ou -CH₃; R₁₅, e R₁₆ são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e R₁₇, R₁₈, e R₁₉ são cada qual independentemente -H, F, -CH₃, -CF₃, -NO₂, -CN ou Br.

36. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 33, em que R₄ e R₅ são cada qual independentemente -H, ou -OR₂₅; e R₁₇, R₁₈, e R₁₉ são cada qual independentemente -H, -OR₂₅, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, ou -CF₃.

37. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 33, em que R₄ e R₅ são cada qual independentemente -H, ou -OR₂₅; R₁₇, R₁₈, e R₁₉ são cada qual independentemente -H, -OR₂₅, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, -CF₃; e os grupos R restantes são hidrogênio.

38. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 33, em que R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₁₇, R₁₈, e R₁₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃.

39. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 33, em que R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e dois de R₁₇, R₁₈, e R₁₉ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃.

40. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 33, em que R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e R₁₇, R₁₈, e R₁₉ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃.

41. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com a reivindicação 33, em que R₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃ e um de R₁₇, R₁₈, e R₁₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e os substituintes restantes são cada qual hidrogênio.

42. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 41, em que R₁₉ está na posição relativa ao nitrogênio da piperidina.

43. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 42, em que R₁₇ e R₁₈ são localizados nas posições 2 e 4 do anel de quinolina.

44. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é um dos seguintes ou um sal farmaceuticamente aceitável destes:

- 6-metóxi-8-[4-(1-quinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;
- 10 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-
- 15 il)quinolina;
- 6-metóxi-8-(4-(1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
- 5-fluoro-4-metóxi-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;
- 20 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;
- 25 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-metóxi-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-metóxi-8-[4-(2-metilquinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;
- 30 6-fluoro-8-(4-(1-(2-metilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
- 6-metóxi-8-[4-(3-metilquinolin-8-il-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-quinolina;
- 6-metóxi-8-(4-(1-(4-metilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;

- 6-metóxi-8-(4-(1-(2,4-dimetilquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
 6-metóxi-8-(4-(1-(2,4-dimetil-5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
 6-metóxi-8-(4-(1-(2-(trifluorometil)quinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
 5 6-fluoro-8-(4-(1-(5-fluoroquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
 6-metóxi-8-(4-(1-(6-bromoquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
 6-metóxi-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;
 10 6-metóxi-8-{4-[1-(8-fluoroquinolin-7-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina;
 6-metóxi-8-{4-[1-(2-trifluorometil-4-metoxiquinolin-7-il)piperidin-4-il]piperazin-1-il}quinolina;
 6-metóxi-8-(4-(1-(2-trifluorometil-4-metoxiquinolin-8-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)quinolina;
 15 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;
 20 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;
 25 ou
 4,5-difluoro-8-(4-(4-(6-metoxiquinolin-8-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)quinolina.

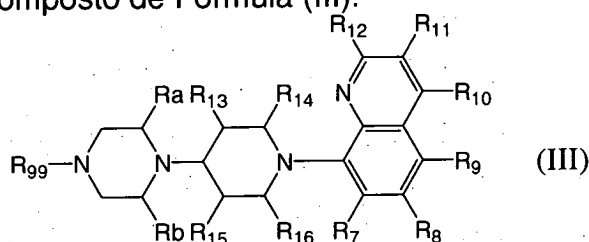
45. Formulação farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um portador farmaceuticamente aceitável.

46. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 45, também compreendendo um segundo agente terapêutico.

47. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 46, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor de recaptação de serotonina seletiva ou um inibidor de colinesterase.

48. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 47, em que o portador farmaceuticamente aceitável é adequado para administração e a composição compreende uma forma de dosagem oral.

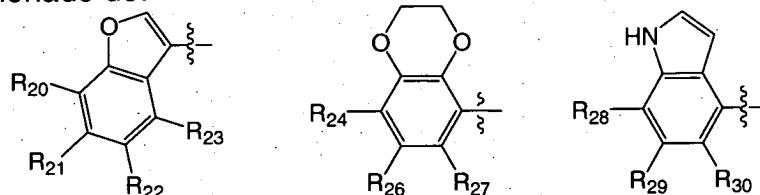
49. Composto de Fórmula (III):



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

em que

R₉₉ é selecionado de:



R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉ e R₃₀ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -C(O), -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆-alquinil) linear ou ramificada.

50. Composto de acordo com a reivindicação 49, em que um de R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN e os restantes R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual hidrogênio.

51. Composto de acordo com a reivindicação 49 ou reivindicação 50, em que R₇ é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -

CN.

52. Composto como definido em qualquer uma das reivindicações 40 a 51, em que R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

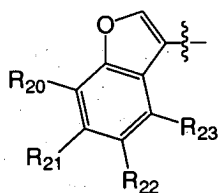
5 53. Composto como definido em qualquer uma das reivindicações 40 a 52, em que R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

54. Composto de acordo com a reivindicação 49, em que R_7 é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN e R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e
10 R_{12} são cada qual hidrogênio.

55. Composto de acordo com a reivindicação 49, em que R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN e R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual hidrogênio.

56. Composto de acordo com a reivindicação 49, em que R_9 é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN e R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , e
15 R_{12} são cada qual hidrogênio.

57. Composto e sais farmaceuticamente aceitáveis do composto de acordo com a reivindicação 53, em que R_{99} é



20 e R_{20} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, -CF₃, NO₂ ou CN.

58. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{20} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

25 59. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e os grupos R restantes são cada qual hidrogênio.

60. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que um de R_{20} , R_{21} , R_{22} e R_{23} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN;

e os grupos R restantes são cada qual hidrogênio.

61. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e um de R_{20} , R_{21} , R_{22} e R_{23} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃,
5 -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

62. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; um de R_{20} , R_{21} , R_{22} e R_{23} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e os grupos R restantes são hidrogênio.

63. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que R_8 é -
10 H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou -OCH₃; e R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

64. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que R_8 é -
15 H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{20} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são cada qual hidrogênio.

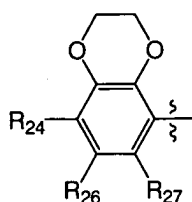
65. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que R_9 é -
H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, ou
20 -OCH₃; e R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

66. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que R_9 é -
H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

67. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que R_9 e
25 R_{22} são cada qual independentemente -H ou (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e os grupos R restantes são cada qual hidrogênio.

68. Composto de acordo com a reivindicação 57, em que R_9 e
30 R_{22} são cada qual independentemente -H ou halogênio e os grupos R restantes são cada qual hidrogênio.

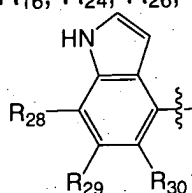
69. Composto e sais farmaceuticamente aceitáveis do composto de acordo com a reivindicação 49, em que R_{99} é



e R_{24} , R_{26} e R_{27} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, NO₂ ou CN.

70. Composto de acordo com a reivindicação 69, em que R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, NO₂ ou -CN.

71. Composto de acordo com a reivindicação 69, em que R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{24} , R_{26} , e R_{27} são hidrogênio.



72. Composto e sais farmaceuticamente aceitáveis do composto de acordo com a reivindicação 49, em que R_{99} é e R_{28} , R_{29} e R_{30} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN.

73. Composto de acordo com a reivindicação 72, em que R_{28} , R_{29} , e R_{30} são cada qual -H.

74. Composto de acordo com a reivindicação 72 ou 73, em que R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

75. Composto de acordo com a reivindicação 72 ou 73, em que um de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{12} é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; e os substituintes restantes são cada qual hidrogênio.

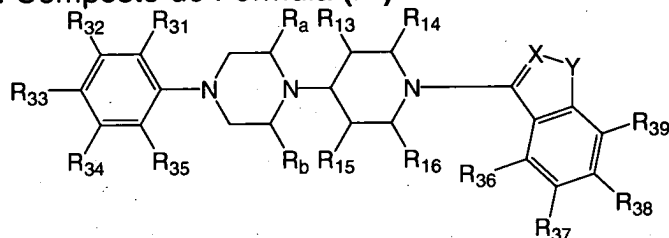
76. Composto de acordo com a reivindicação 72, em que R_8 é -H, (C₁-C₆)-alquila, halogênio, -CF₃, -OR₂₅, -NO₂ ou -CN; R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

77. Composto de acordo com a reivindicação 72, em que R_8 é halogênio; R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual hidrogênio.

78. Formulação farmacêutica compreendendo um composto co-

mo definido em qualquer uma das reivindicações 49 a 77 ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e um portador farmacêuticamente aceitável.

79. Composto de Fórmula (IV):



e sais farmacêuticamente aceitáveis destes,

5 em que

X é CR₂₅, N, O ou S;

Y é CR₂₅, NR₂₅, O ou S; com a condição de que quando X for CR₂₅, Y não seja NR₂₅;

10 R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈ e R₃₉ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; R₂₅ é -H; ou linear ou ramificada (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinil).

80. Composto e sais farmacêuticamente aceitáveis do composto como definido em na reivindicação 79, em que

X é CR₂₅ ou N;

Y é O ou S;

20 R₁₃, R₁₄, R₁₅, e R₁₆ são cada qual independentemente -H, F, CH₃, -CF₃, -NO₂, -CN ou Br; e

R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈ e R₃₉ são cada qual independentemente -H, -CR₂₅, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃.

81. Composto de acordo com a reivindicação 79, em que X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; um de R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ e R₃₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e os substituintes restantes são cada qual hidrogênio.

82. Composto de acordo com a reivindicação 79, em que X é

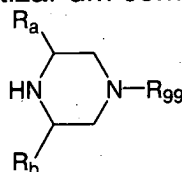
CR₂₅ ou N; Y é O ou S; um de R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ e R₃₅ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; um de R₃₆, R₃₇, R₃₈ e R₃₉ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, -CH₃, halogênio, ou -CF₃; e os substituintes restantes são cada qual hidrogênio.

5 83. Composto de acordo com a reivindicação 79, em que X é CR₂₅ ou N; Y é O ou S; R₃₁ é -H, (C₁-C₆)-alquila, -OR₂₅, halogênio, ou -CF₃; e R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, e R₃₉ são cada qual hidrogênio.

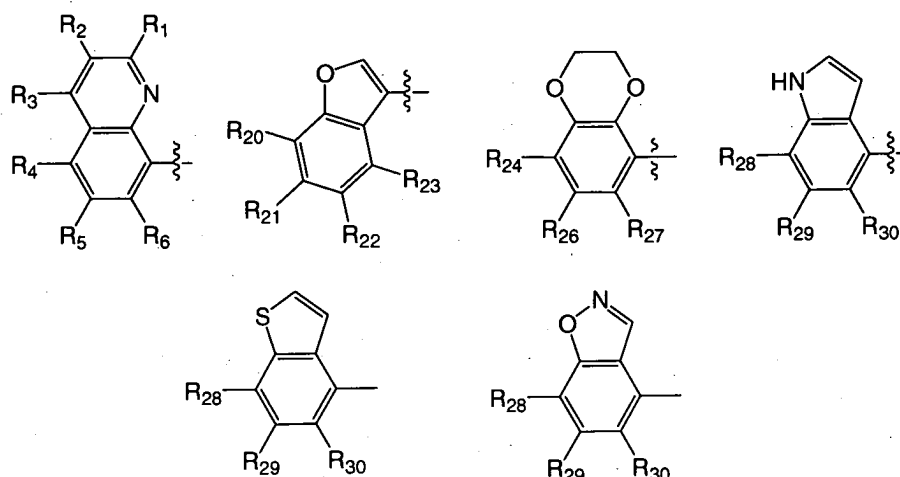
84. Composto e sais farmaceuticamente aceitáveis do composto
 10 de acordo com a reivindicação 49 ou 79, em que Composto é
 6-cloro-8-{4-[4-(1*H*-indole-4-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quinolina;
 8-{4-[4-(1*H*-indole-4-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quinolina;
 8-{4-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quino-
 lina;
 15 8-[4-(4-benzofuran-3il-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6-cloro-quinolina;
 5-fluoro-8-{4-[4-(luoro-benzofuran-3-il)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-quinolina;
 1-(1-benzo[*b*]tiofen-3-il-piperidin-4-il)-4-(2-metóxi-fenil)-piperazina; ou
 3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-1-piperidiny}-1,2-benzisoxazol.

85. Formulação farmacêutica compreendendo um composto co-
 20 mo definido em qualquer uma das reivindicações 79 a 84, ou um sal farma-
 ceuticamente aceitável deste e um portador farmaceuticamente aceitável.

86. Método de sintetizar um composto compreendendo:



a) reagir um composto de piperazina substituída de Fórmula (X):
 em que R₉₉ é

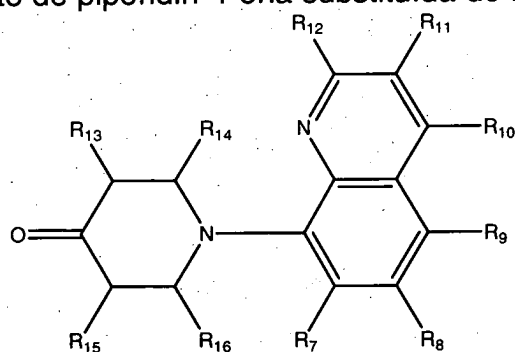


$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29},$ e R_{30} , são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, ou $-CON(R_{25})_2$;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$; and

R_{25} é -H; ou (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinil) linear ou ramificada;

com um composto de piperidin-4-ona substituída de Fórmula (XIV):



XIV

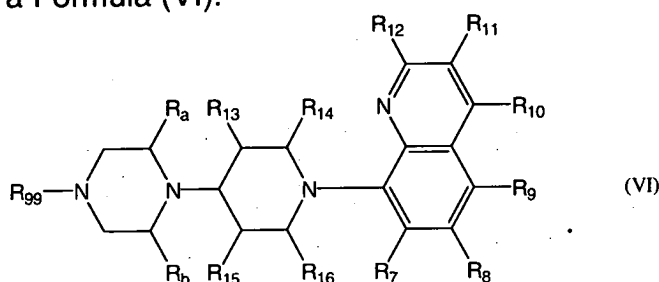
10 em que

$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15},$ e R_{16} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, ou $-CON(R_{25})_2$; e

R_{25} é como acima;

sob condições eficazes para realizar aminação reductiva na carbonila de pipe-

ridina, desse modo fornecendo um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (VI):

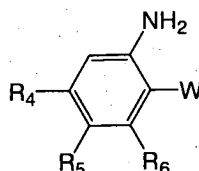


87. Método de sintetizar um composto compreendendo:

a) reagir um composto de anilina opcionalmente substituída de

5 Fórmula (VII):

em que:



W é um grupo de partida;

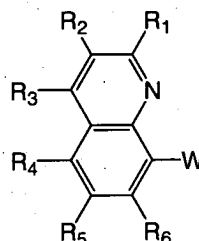
R₄, R₅, e R₆ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃,

10 -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆-alquilil) linear ou ramificada;

sob condições eficazes para produzir uma quinolina opcionalmente substitu-

15 ída de Fórmula (VIII):

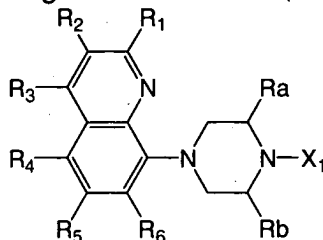


em que:

R₁, R₂, e R₃ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅,

20 -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

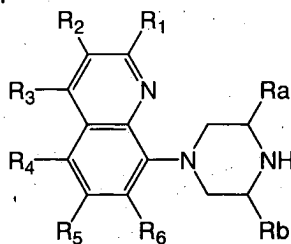
b) reagir o grupo de partida da quinolina de Fórmula (VIII) com um derivado de piperazina protegida sob condições eficazes para fornecer um piperazino-quinolina protegida de Fórmula (IX):



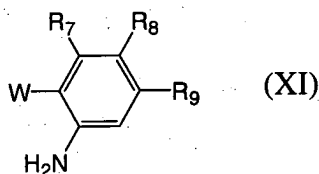
em que:

- 5 R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃ e X_1 é um grupo de proteção

c) reagir a piperazino-quinolina protegida de Fórmula (IX) sob condições eficazes para fornecer um composto de piperazino-quinolina substituída de Fórmula (Xb):

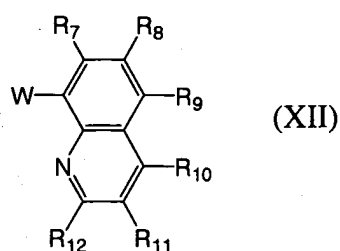


- 10 d) reagir um segundo composto de anilina opcionalmente substituída de Fórmula (XI):



em que

- 15 R_7 , R_8 , e R_9 , são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆-alquilil) linear ou ramificada; e W é um grupo de partida

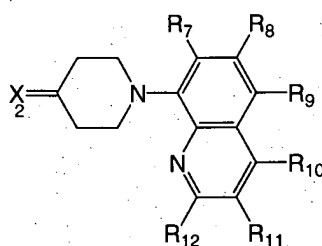


sob condições eficazes para produzir uma segunda quinolina opcionalmente substituída de Fórmula (XII):

- em que R_{10} , R_{11} , e R_{12} , são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

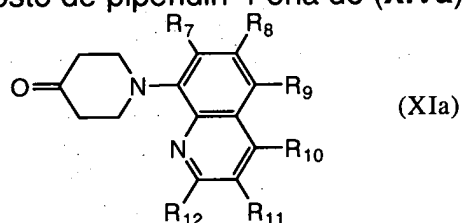
R_{25} é como acima; e

W é um grupo de partida

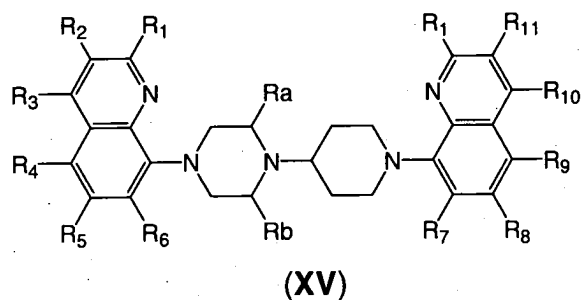


- 10 e) reagir o grupo de partida da quinolina de Fórmula (XII) com um derivado de piperidin-4-ona protegida, sob condições eficazes para fornecer o composto de Fórmula (XIII):
- em que X_2 é um grupo de proteção;

- 15 f) reagir o composto de Fórmula (XIII) sob condições eficazes para fornecer o composto de piperidin-4-ona de (XIVa):

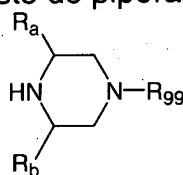


- g) reagir o composto de piperazina substituída de Fórmula (Xb) com o composto de piperidin-4-ona substituída de Fórmula (XIVa) sob condições eficazes para fornecer um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (XV):



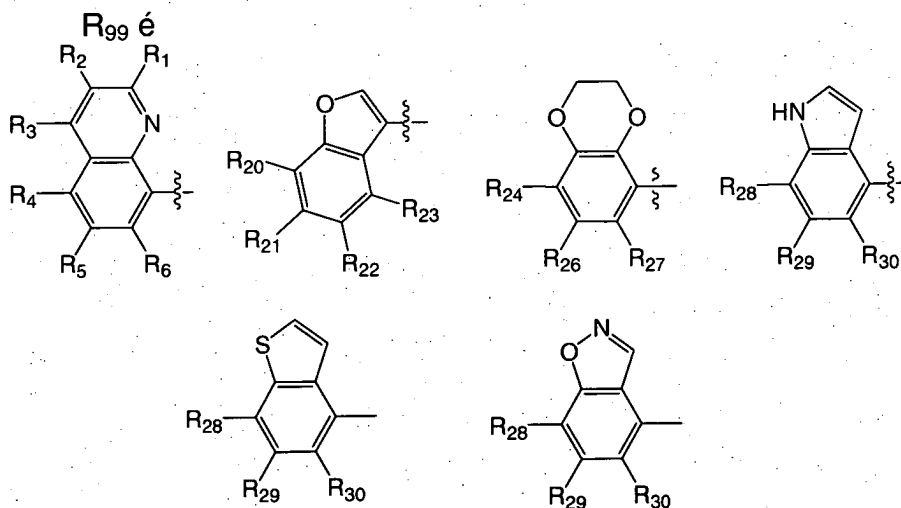
88. Método de sintetizar um composto compreendendo:

a) reagir um composto de piperazina substituída de Fórmula (X):



em que

5



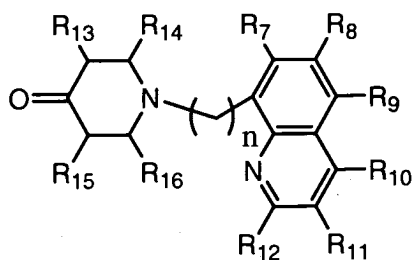
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29},$ e R_{30} , são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, ou $-CON(R_{25})_2$;

10

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$; e

R_{25} é -H; ou (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinil) linear ou ramificada;

com um composto de piperidin-4-ona substituída de Fórmula (XIVb):



(XIVb)

em que

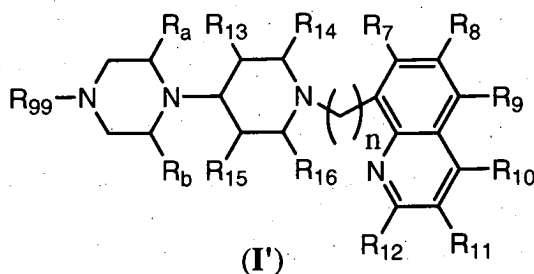
R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -

5 COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

n é 1 ou 2; e

R₂₅ é como acima;

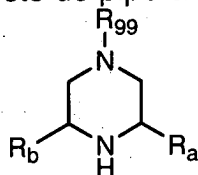
sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de piperidina, desse modo fornecendo um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (I'):



(I')

89. Método de sintetizar um composto compreendendo:

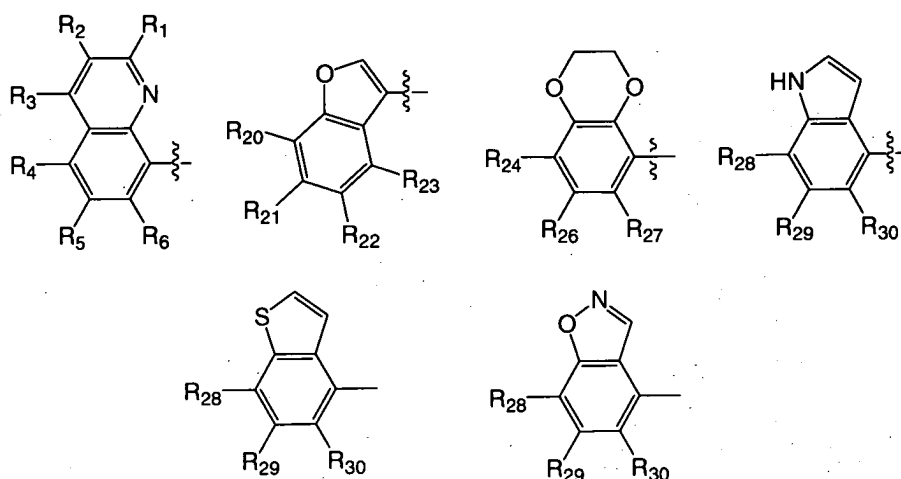
a) reagir um composto de piperazina substituída de Fórmula (X):



(X)

em que

15 R₉₉ é

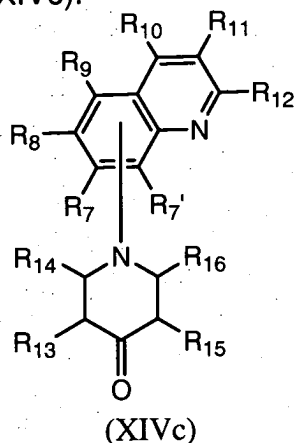


$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29},$ e R_{30} , são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, ou $-CON(R_{25})_2$;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou $-CH_3$; e

R_{25} é -H; ou (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -haloalquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila linear ou ramificada;

com composto de fórmula (XIVc):

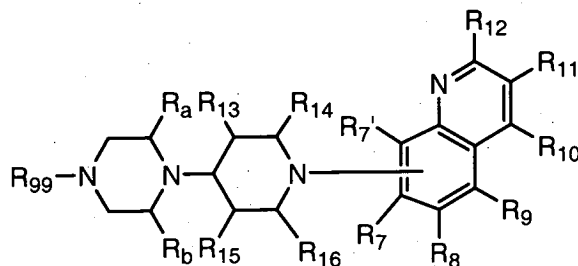


$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15},$ e R_{16} são cada qual independentemente -H, (C_1-C_6) -alquila, (C_2-C_6) -alquenila, ou (C_2-C_6) -alquinila, halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR_{25}$, $-SR_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2N(R_{25})_2$, $-N(R_{25})_2$, $-C(O)$, $-COR_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-NR_{25}CO_2R_{25}$, $-NR_{25}COR_{25}$, $-NR_{25}CON(R_{25})_2$, ou $-CON(R_{25})_2$ exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada;

e

R_{25} é como acima;

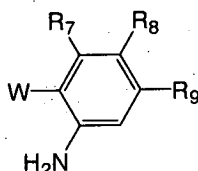
sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de piperidina, desse modo fornecendo um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (I''):



(I'')

90. Método de sintetizar um composto compreendendo:

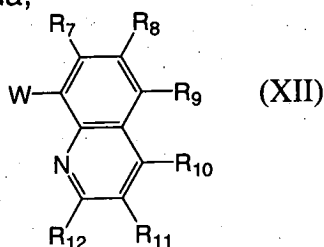
- 5 a) reagir um composto de anilina opcionalmente substituída de Fórmula (XI):



em que:

W é um grupo de partida;

- 10 R₇, R₈, e R₉ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada;



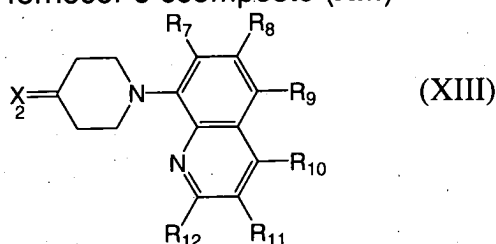
(XII)

- 15 sob condições eficazes para produzir uma quinolina opcionalmente substituída de Fórmula (XII):

em que R₁₀, R₁₁, e R₁₂ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -COR₂₅, -CO₂R₂₅,

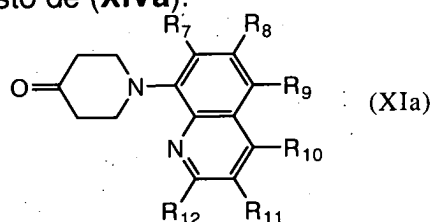
-NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada;

- b) reagir o grupo de partida da quinolina opcionalmente substituída de Fórmula (XII) com um derivado de piperidin-4-ona protegida sob condições eficazes para fornecer o composto (XIII):

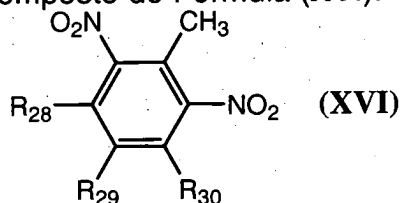


em que X₂ é um grupo de proteção;

- c) reagir o composto de Fórmula (XIII) sob condições eficazes para fornecer o composto de (XIVa):



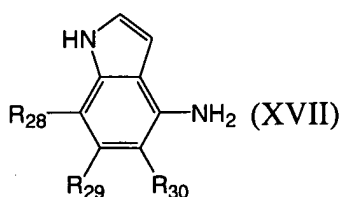
- d) reagir o composto de Fórmula (XVI):



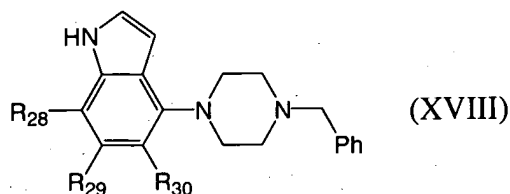
em que

- R₂₈, R₂₉, e R₃₀ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

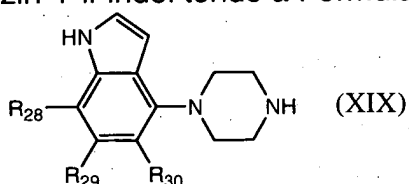
- R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; com acetal de dimetila de N,N-dimetilformamida e pirrolidina sob condições eficazes para realizar ciclização, desse modo fornecendo uma indol-4-ilamina tendo a Fórmula (XVII):



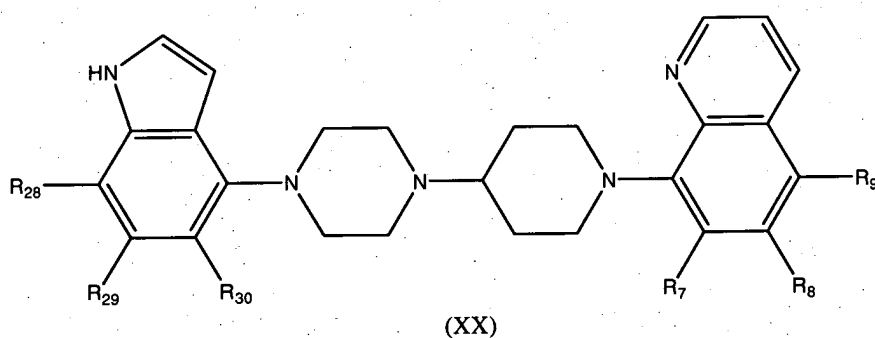
e) reagir a indol-4-ilamina de Fórmula (XVII) com bis(2-cloroetil)-benzilamina sob condições eficazes para produzir o composto de Fórmula (XVIII):



f) reagir o composto de Fórmula (XVIII) sob condições eficazes para produzir a 4-piperazin-1-il-indol tendo a Fórmula (XIX):

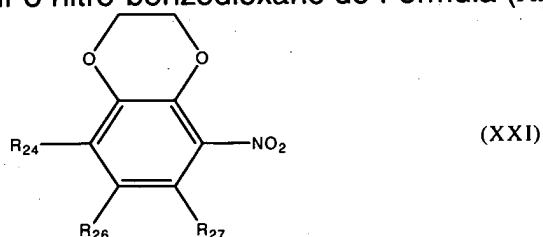


g) reagir o 4-piperazi-1-il-indol substituído de Fórmula (XIX) com o composto de piperidin-4-ona substituída de Fórmula (XIV) sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de piperidina, desse modo fornecendo um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (XX):



91. Método de sintetizar um composto compreendendo:

a) reagir o nitro-benzodioxano de Fórmula (XXI):



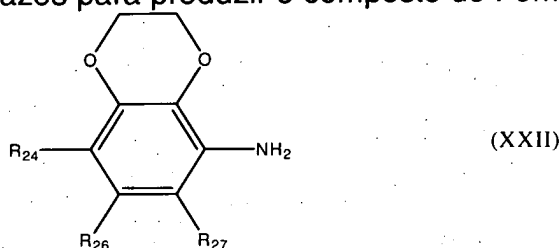
em que

R_{24} , R_{26} , e R_{27} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou

5 -CON(R₂₅)₂; e

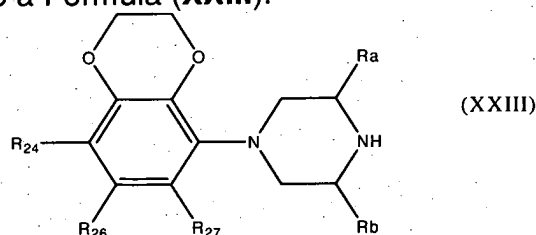
R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada;

sob condições eficazes para produzir o composto de Fórmula (XXII):



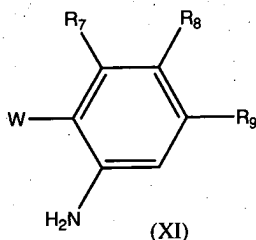
b) reagir o composto de Fórmula (XXII) com hidrocloreto de

10 bis(2-cloroetil)amina sob condições eficazes para produzir a benzodioxano-piperazina tendo a Fórmula (XXIII):



em que R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃;

c) reagir um composto de anilina opcionalmente substituída de Fórmula (XI):



15 em que:

W é um grupo de partida;

R_7 , R_8 , e R_9 são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -

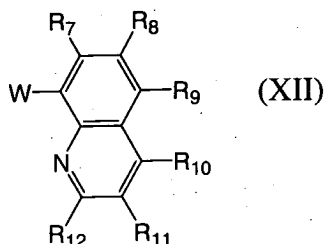
20 COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou

$-\text{CON}(\text{R}_{25})_2$;

R_{25} é $-\text{H}$; ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -haloalquila, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquenila, ou $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquinila linear ou ramificada; e

W é um grupo de partida

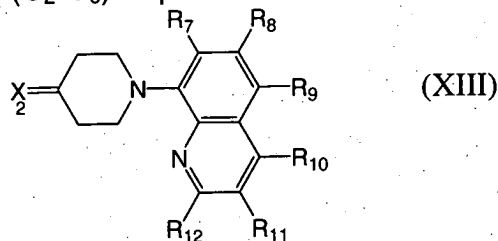
- 5 sob condições eficazes para produzir uma quinolina opcionalmente substituída de Fórmula (XII):



em que R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente $-\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -haloalquila, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquenila, ou $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquinila, halogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_{25}$, $-\text{SR}_{25}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{25})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{25})_2$, $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{COR}_{25}$,

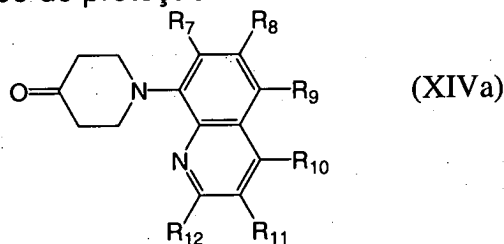
- 10 $-\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{25}\text{CO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{25}\text{COR}_{25}$, $-\text{NR}_{25}\text{CON}(\text{R}_{25})_2$, ou $-\text{CON}(\text{R}_{25})_2$;

R_{25} é $-\text{H}$; ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -haloalquila, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquenila, ou $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquinila linear ou ramificada;

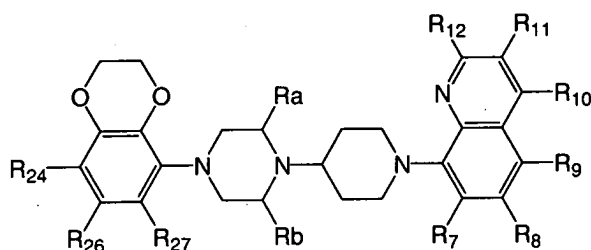


- d) reagir o grupo de partida da quinolina opcionalmente substituída de Fórmula (XII) com um derivado de piperidin-4-ona protegida sob condições eficazes para fornecer o composto (XIII):
- 15

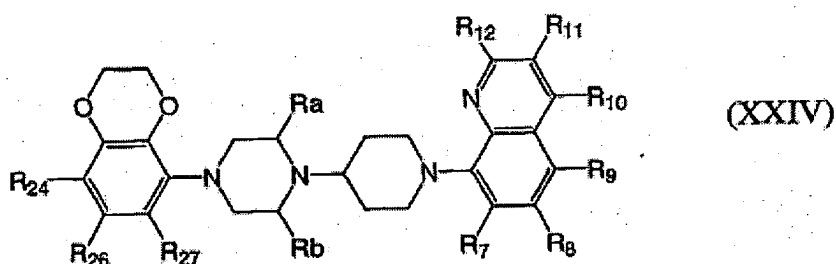
em que X_2 é um grupo de proteção.



e) reagir o composto de Fórmula (XIII) sob condições eficazes para fornecer o composto de (XIVa):



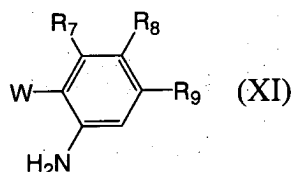
f) reagir o composto de Fórmula (XXIII) com o composto de piperidin-4-ona substituída de Fórmula (XIV) sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de piperidina, desse modo fornecendo um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (XXIV):



5

92. Método de sintetizar um composto compreendendo:

a) reagir um composto de anilina opcionalmente substituída de Fórmula (XI):



em que:

W é halogênio;

10

R₇, R₈, e R₉ são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; e

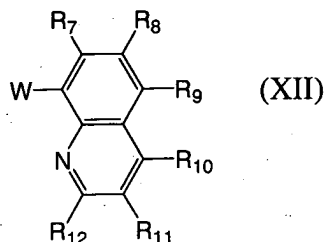
15

R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆-alquinil) linear ou ramificada;

20

sob condição eficaz para produzir uma quinolina opcionalmente substituída

de Fórmula (XII):

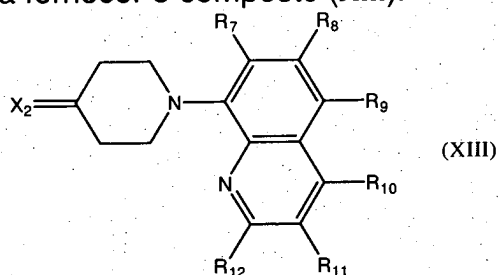


em que

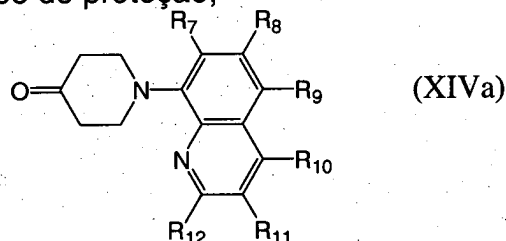
- R_{10} , R_{11} , e R_{12} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada;

e R_{25} é como acima;

b) reagir o grupo de partida da quinolina opcionalmente substituída de Fórmula (XII) com um derivado de piperidin-4-ona protegida sob condições eficazes para fornecer o composto (XIII):

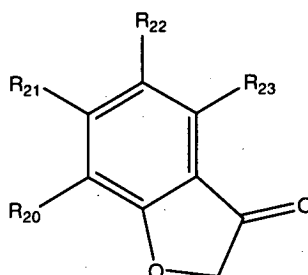


- 15 em que X_2 é um grupo de proteção;



c) reagir o composto de Fórmula (XIII) sob condições eficazes para fornecer o composto de (XIVa):

d) reagir um composto de Fórmula (XXXI):

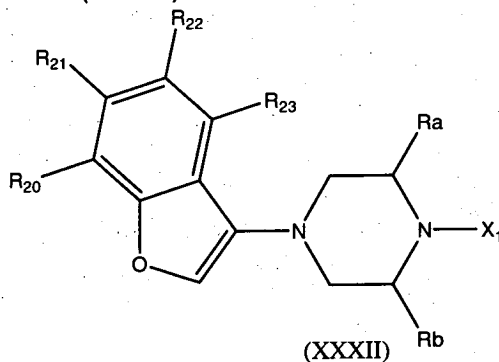


(XXXI)

em que R_{20} , R_{21} , R_{22} , e R_{23} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; e

R_{25} é como acima;

com piperazina protegida sob condições eficazes para produzir um composto de Fórmula (XXXII):

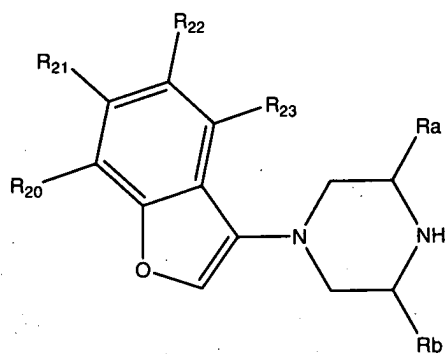


em que

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

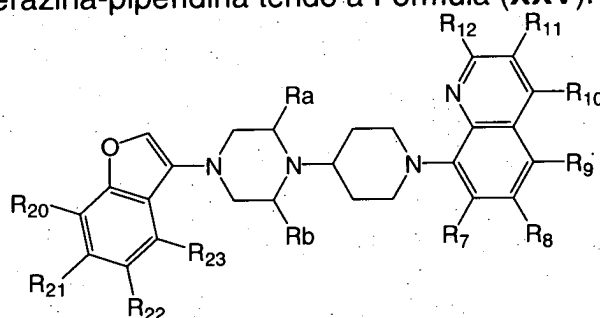
X_1 é um grupo de proteção;

e) desproteger o grupo N de proteção do composto de fórmula (XXXII) sob condições eficazes para produzir o composto de Fórmula (V):



(V)

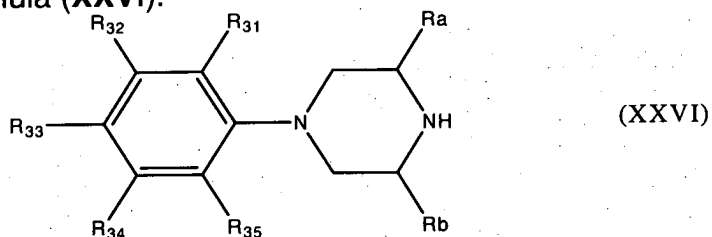
f) reagir o composto de Fórmula (V) com o composto de piperidin-4-ona substituída de Fórmula (XIVa) sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de piperidina, desse modo fornecendo um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (XXV):



5

93. Método de sintetizar um composto compreendendo:

a) reagir um composto de fenil-piperazina opcionalmente substituída de Fórmula (XXVI):



(XXVI)

em que:

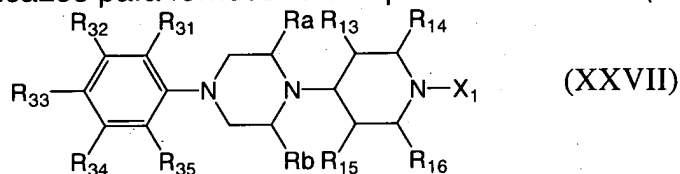
10 R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , e R_{35} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila

15 linear ou ramificada;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada;

com uma piperazina protegida opcionalmente substituída sob condições eficazes para fornecer o composto de Fórmula (XXVII):



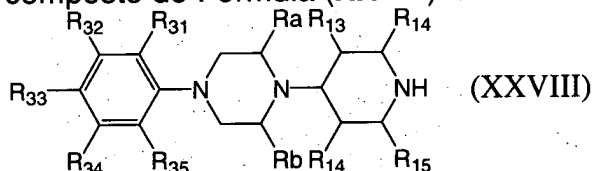
5 em que

R_{13} , R_{14} , R_{15} , e R_{16} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂;

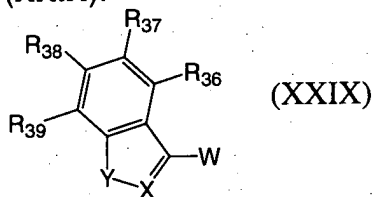
R_{25} é como acima; e

X_1 é um grupo de proteção.

c) reagir o composto de Fórmula (XXVII) sob condições eficazes para fornecer um composto de Fórmula (XXVIII):



15 g) reagir o composto de Fórmula (XXVIII) com um composto de arila bicíclica de Fórmula (XXIX):



em que

X é CR₂₅, N, O ou S;

Y é CR₂₅, NR₂₅, O ou S;

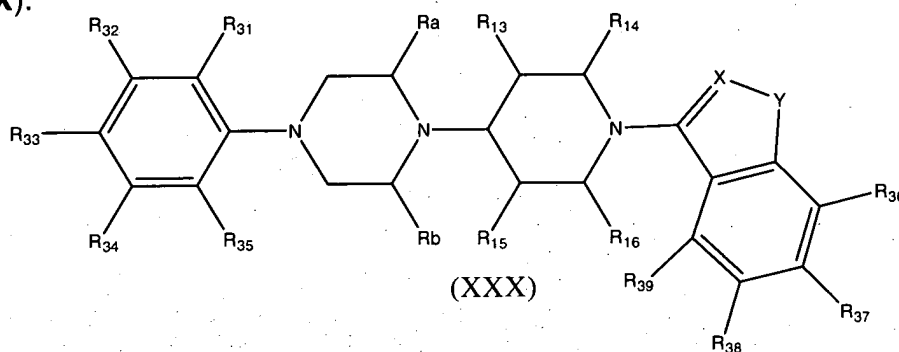
20 R_{36} , R_{37} , R_{38} , e R_{39} são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou

-CON(R₂₅)₂;

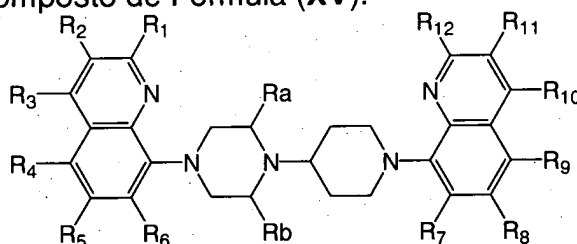
R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; e

W é um grupo de partida.

5 sob condições eficazes para fornecer o composto de Fórmula (XXX):



94. Composto de Fórmula (XV):



em que

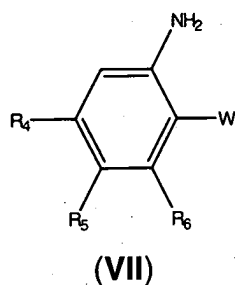
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ são cada qual
 10 independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-
 alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -
 SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅,
 -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R_a e R_b são cada qual independentemente
 -H ou -CH₃; R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila,
 15 (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-
 alquenila, ou (C₂-C₆-alquinil) linear ou ramificada;

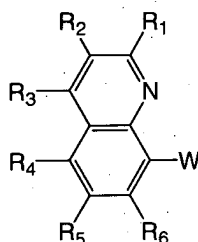
preparada pelo método compreendendo:

20 a) reagir um composto de anilina opcionalmente substituída de
 Fórmula (VII):

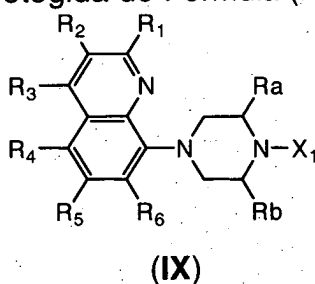


em que W é um grupo de partida;

sob condições eficazes para produzir uma quinolina opcionalmente substituída de Fórmula (VIII):

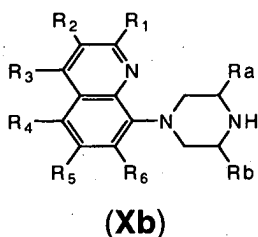


- 5 b) reagir o grupo de partida da quinolina de Fórmula (VIII) com um derivado de piperazina protegida sob condições eficazes para fornecer um piperazino-quinolina protegida de Fórmula (IX):

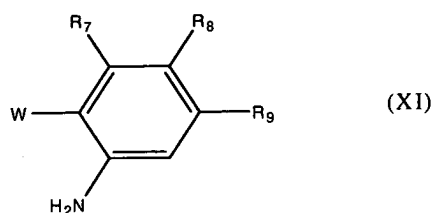


em que X₁ é um grupo de proteção.

- 10 c) reagir a piperazino-quinolina protegida de Fórmula (IX) sob condições eficazes para fornecer um composto de piperazina substituída de Fórmula (Xb):

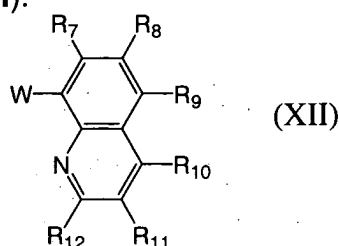


- 15 d) reagir um segundo composto de anilina opcionalmente substituída de Fórmula (XI):

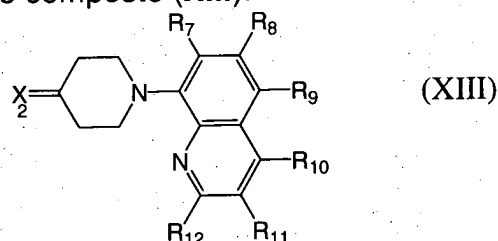


em que W é um grupo de partida;

sob condições eficazes para produzir uma segunda quinolina opcionalmente substituída de Fórmula (XII):

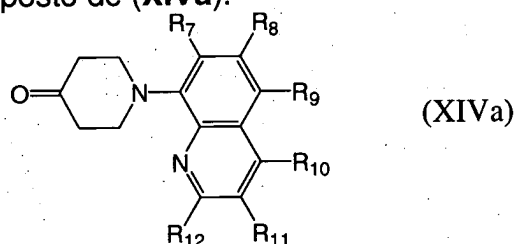


- 5 e) reagir o grupo de partida de uma segunda quinolina de Fórmula (XII) com um derivado de piperidin-4-ona protegida sob condições eficazes para fornecer o composto (XIII):

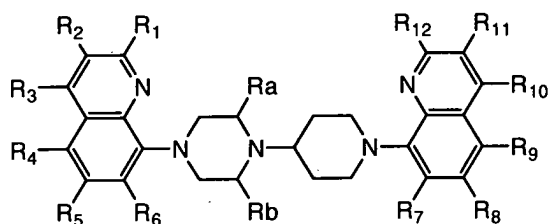


em que X₂ é um grupo de proteção.

- f) reagir o composto de Fórmula (XIII) sob condições eficazes para fornecer o composto de (XIVa):

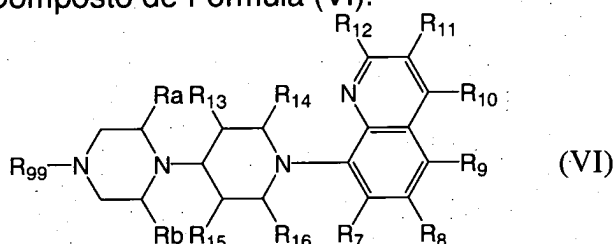


- 10 g) reagir o composto de piperazina substituída de Fórmula (X) com o composto de piperidin-4-ona substituída de Fórmula (XIV) sob condições eficazes para fornecer um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (XV):



(XV)

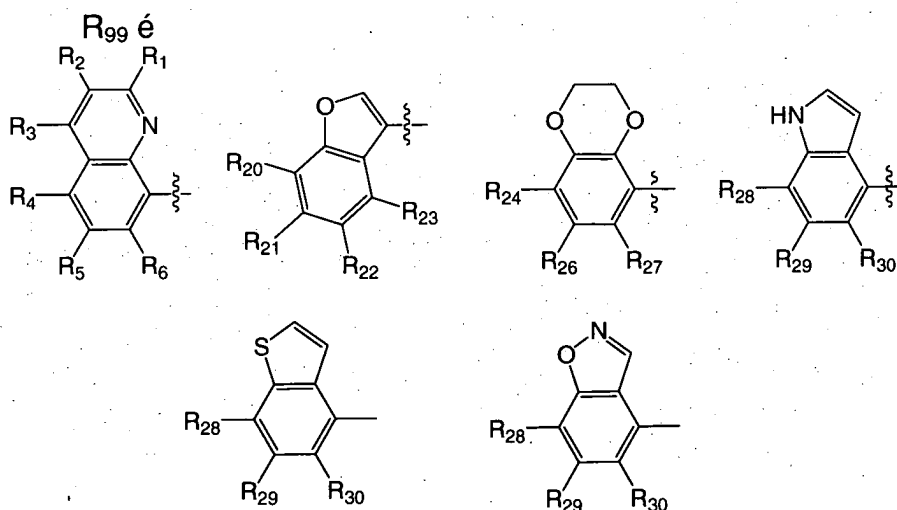
95. Composto de Fórmula (VI):



(VI)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,
em que

5



$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29},$ e R_{30} , são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅,
10 -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅,
-NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

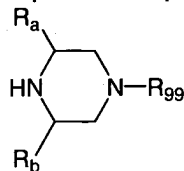
15

R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-

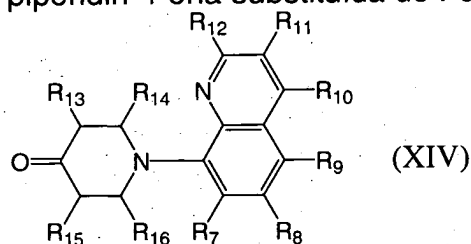
alquenila, ou (C₂-C₆-alquinil) linear ou ramificada;

preparada pelo método compreendendo:

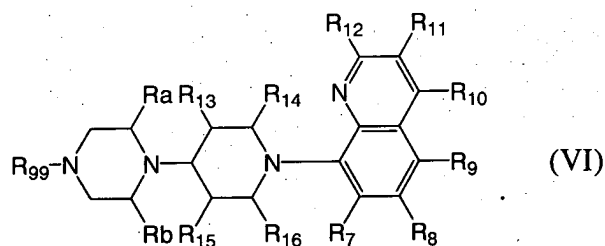
a) reagir um composto de piperazina substituída de Fórmula (V):



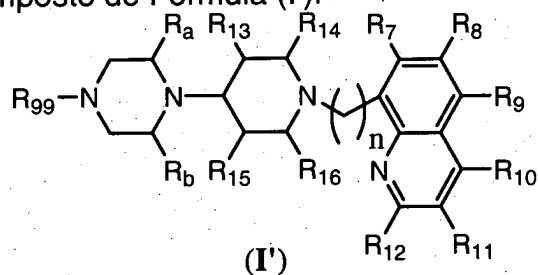
com um composto de piperidin-4-ona substituída de Fórmula (XIV):



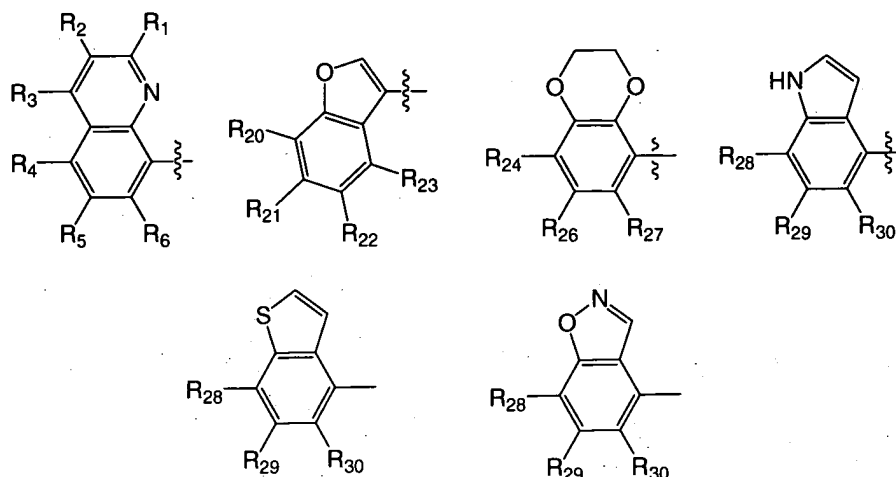
- 5 sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de piperidina, desse modo fornecendo um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (VI):



96. Composto de Fórmula (I'):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,



em que

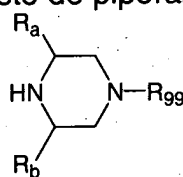
R_{99} é

- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16},$
 $R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29},$ e R_{30} , são cada qual indepen-
 5 dentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou
 (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅,
 -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅,
 -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; R_a e R_b são cada qual independentemente
 -H ou -CH₃; R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-
 10 alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada; e

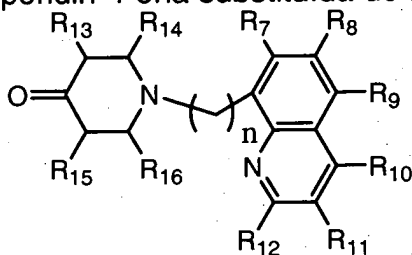
n é 1 ou 2;

preparado pelo método compreendendo:

a) reagir um composto de piperazina substituída de Fórmula (X):



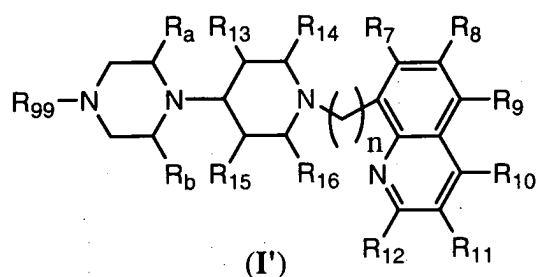
com um composto de piperidin-4-ona substituída de Fórmula (XIVb):



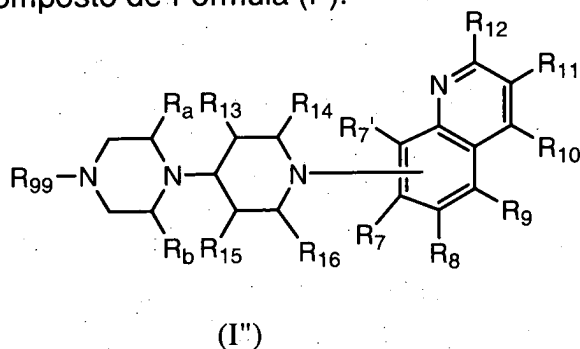
(XIVb)

- 15 sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de pipe-

ridina, desse modo fornecendo um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (I'):

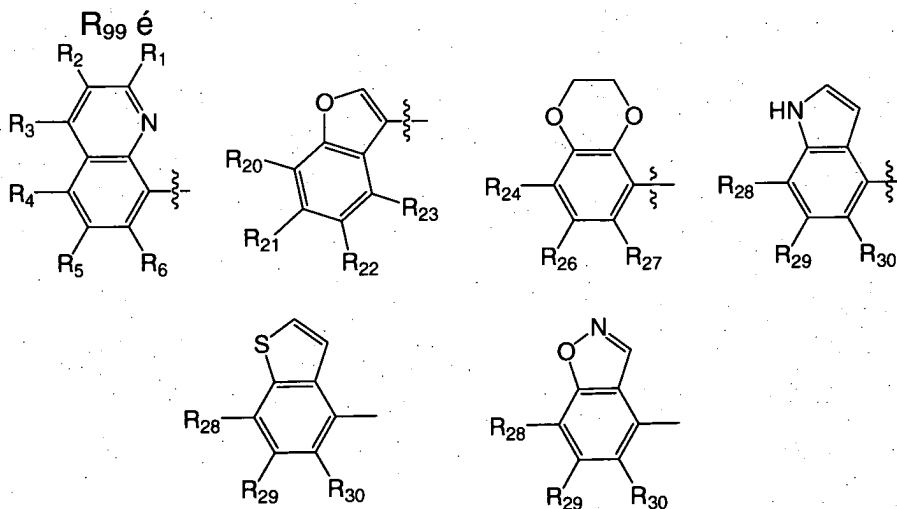


97. Composto de Fórmula (I''):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,

5 em que



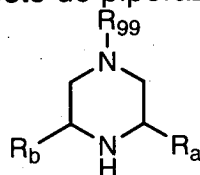
10 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_7', R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29},$ e R_{30} , são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂ exceto para o grupo R através do qual a piperidina é conectada; R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou

-CH₃; e R₂₅ é -H; ou linear ou ramificada (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila;

R_a e R_b são cada qual independentemente -H ou -CH₃; e

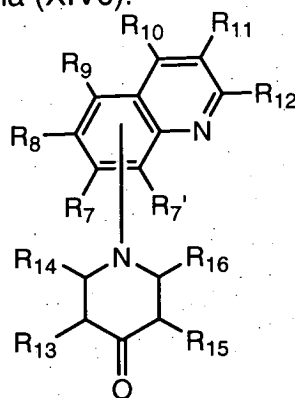
- 5 R₂₅ é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada;
preparado pelo método compreendendo:

a) reagir um composto de piperazina substituída de Fórmula (X):



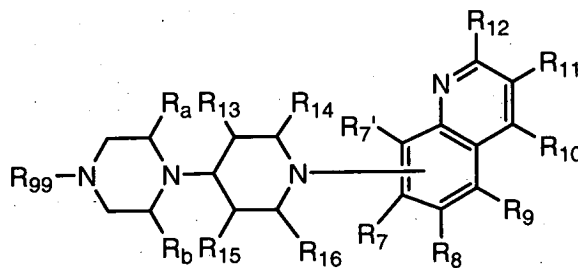
(X)

com um composto de fórmula (XIVc):



(XIVc)

- 10 sob condições eficazes para realizar aminação redutiva na carbonila de piperidina, desse modo fornecendo um composto de piperazina-piperidina tendo a Fórmula (I''):



(I'')

98. Método para tratar um distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} em um paciente em necessidade disto, o método compreendendo administrar ao

paciente uma quantidade eficaz de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (Ia''), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97.

5 99. Método de acordo com a reivindicação 98, em que o distúrbio relacionado com 5-HT_{1A} é um distúrbio relacionado com cognição ou um distúrbio relacionado com ansiedade.

100. Método de acordo com a reivindicação 99, em que o distúrbio relacionado com cognição é demência, Doença de Parkinson, Doença de Huntington, Doença de Alzheimer, déficits cognitivos associados com Doença de Alzheimer, déficits cognitivos associados com depressão, comprometimento cognitivo brando, ou esquizofrenia.

15 101. Método de acordo com a reivindicação 99, em que o distúrbio relacionado com ansiedade é distúrbio de déficit de atenção, distúrbio obsessivo compulsivo, vício de substância, abstinência de vício de substância, distúrbio disfórico pré-mestrual, distúrbio de ansiedade social, anorexia nervosa, ou bulimia nervosa.

20 102. Método para tratar uma doença de Alzheimer em um paciente em necessidade disto, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (Ia''), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97.

25 103. Método para tratar comprometimento cognitivo brando (MCI) em um paciente em necessidade disto, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fórmula (Ia''), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97.

30 104. Método para tratar depressão em um paciente em necessidade disto, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I''), Fór-

mula (Ia"), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97.

105. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 98 a 104, também compreendendo administrar um segundo agente terapêutico.

5 106. Método de acordo com a reivindicação 105, em que o segundo agente terapêutico é um agente antidepressivo, um agente anti-ansiedade, um agente anti-psicótico, ou um realçador cognitivo.

107. Método de acordo com a reivindicação 105, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor de recaptação de serotonina seletiva.

10 108. Método de acordo com a reivindicação 105, em que o segundo agente terapêutico é fluxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertalina, clonazepam, diazepam, buspirona, haloperidol, olanzapina, ou clozapina.

109. Método de acordo com a reivindicação 105, em que o segundo agente terapêutico é um inibidor de colinesterase.

15 110. Método de acordo com a reivindicação 105, em que o segundo agente terapêutico é tacrina, donepezil, rivastigmina ou galantamina.

111. Método para tratar disfunção sexual associada com tratamento de fármaco em um paciente em necessidade deste, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I"), Fórmula (Ia"), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97.

25 112. Método de acordo com a reivindicação 108, em que o tratamento de fármaco é tratamento de fármaco antidepressivo, tratamento de fármaco antipsicótico, ou tratamento de fármaco anticonvulsante.

113. Método de melhorar a função sexual em um paciente em necessidade deste, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de Fórmula (I), Fórmula (I'), Fórmula (I"), Fórmula (Ia"), Fórmula (II), Fórmula (III), ou Fórmula (IV) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97.

114. Composição farmacêutica para tratar um distúrbios relacio-

nados um distúrbios relacionado com 5-HT_{1A}, a composição compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97, ou um sal farmaceuticamente aceitável.

5 115. Composição farmacêutica para tratar distúrbio relacionado com cognição, a composição compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97, ou um sal farmaceuticamente aceitável.

10 116. Composição farmacêutica para tratar distúrbio relacionado com ansiedade, a composição compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97, ou um sal farmaceuticamente aceitável.

15 117. Composição farmacêutica para tratar disfunção sexual associada com tratamento de fármaco, a composição compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97, ou um sal farmaceuticamente aceitável.

118. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 114, em que fármaco é um antidepressivo, um antipsicótico, ou um anticonvulsivante.

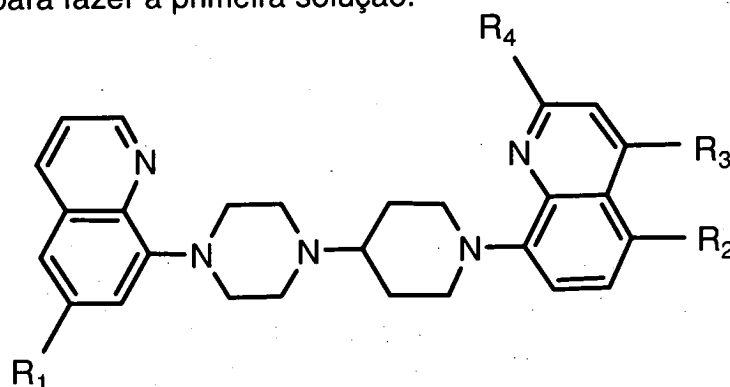
20 119. Composição farmacêutica para tratar uma doença de Alzheimer em um paciente em necessidade disto, a composição compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97, ou um sal farmaceuticamente aceitável.

25 120. Composição farmacêutica para tratar comprometimento cognitivo brando (MCI) em um paciente em necessidade disto, a composição compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97, ou um sal farmaceuticamente aceitável.

30 121. Composição farmacêutica para tratar depressão em um paciente em necessidade disto, a composição compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, 49 a 77, 79 a 84 e 94 a 97, ou um sal farmaceuticamente aceitável.

122. Processo para isolar um composto compreendendo:

a) misturar um composto de Fórmula A com um primeiro solvente orgânico para fazer a primeira solução:



A

em que R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 , são cada qual independentemente -H, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila, halogênio, -CF₃, -NO₂, -CN, -OR₂₅, -OSO₂R₂₅, -SR₂₅, -SO₂R₂₅, -SO₂N(R₂₅)₂, -N(R₂₅)₂, C(O), -COR₂₅, -CO₂R₂₅, -NR₂₅CO₂R₂₅, -NR₂₅COR₂₅, -NR₂₅CON(R₂₅)₂, ou -CON(R₂₅)₂; e

R_{25} é -H; ou (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-haloalquila, (C₂-C₆)-alquenila, ou (C₂-C₆)-alquinila linear ou ramificada;

b) misturar a primeira solução com uma segunda solução, a segunda solução compreendendo um segundo solvente orgânico e um ácido dicarboxílico; e

c) isolar o sal de adição de ácido dicarboxílico do composto de Fórmula A da mistura, em que a quantidade residual do primeiro solvente orgânico no sal de adição de ácido do composto de Fórmula A é menor do que cerca de 0,25 % em peso.

123. Processo de acordo com a reivindicação 122, em que a quantidade residual do segundo solvente orgânico é menor do que cerca de 0,25 % em peso.

P10613491-2

RESUMO

Patente de Invenção: "ANTAGONISTAS DE PIPERAZINA-PIPERIDINA E AGONISTAS DO RECEPTOR DE 5-HT_{1A}".

5 A presente invenção refere-se a novos compostos de piperazina-piperidina. Os compostos são úteis como agentes de ligação de 5-HT_{1A}, particularmente como antagonistas e agonistas de receptor de 5-HT_{1A}. Estes compostos são úteis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, tais como distúrbios cognitivos, distúrbios de ansiedade, depressão e disfunção sexual.