

**SOLICITUD DE
PATENTE DE INVENCIÓN**



00 63870

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00063870 00000000

Folios: 221

Fecha (AMD): 2000-08-25 17:23:21

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Juridica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

COMPOSICION FARMACEUTICA PARA LA PREVENCION Y
TRATAMIENTO DE LA ADICCION A LA NICOTINA EN UN
MAMIFERO.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPOSICION FARMACEUTICA PARA LA PREVENCION Y
TRATAMIENTO DE LA ADICION A LA NICOTINA EN UN MAMIFERO.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Agosto 27, 1999

(31) No. Solicitud

60/151,089

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/435, 31/44, 31/445

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto** ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



3

M

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 80017608

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00063870 00000000

Folios: 221

Fecha (AMD): 2000-08-25 17:23:21

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,626
FECHA : JULIO 24 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2885674	27,860,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

4 #

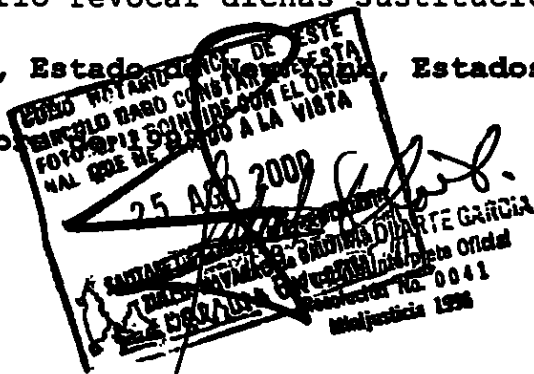
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDÓÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de Nueva York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre



5 h

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



ANTONIO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

6
f

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 en los siguientes documentos auténticos que exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 25 de febrero de 1997.



Roberto M. Olarte Cárdena
Roberto M. OLARTE CÁRDENA
Notario e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

7/1

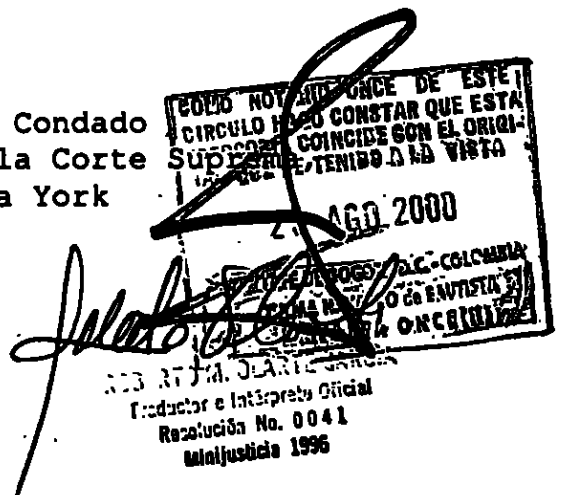
b.j.

No. 21320

JOHN ALPHONSO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de
octubre de 1997.

Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte
Condado de Nueva York



Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9:53

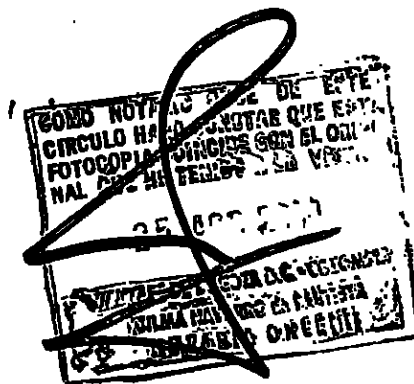
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173813-2-1

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET NUEVA YORK, NY 10017
TEL (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que el (la) Sr (a) NORMAN GOODMAN Clerk del Condado de New York Estados Unidos de America certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Publico del Estado de New York y que ejercia en la fecha las funciones alli expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales

Que el notario citado autentico el documento adjunto firmado por ALLEN SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCT INC compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su pais y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas

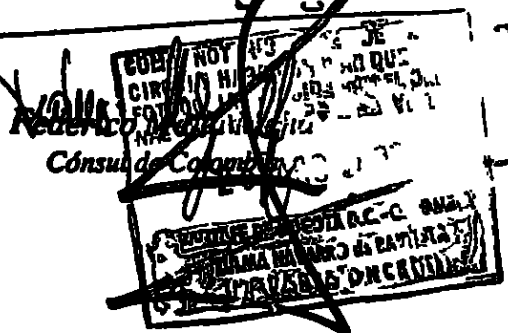
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Publico y el County Clerk de New York los cuales forman parte integral del presente documento

Se expide esta certificacion en concordancia con el articulo 259 delCodigo de Procedimiento Civil y 480 delCodigo de Comercio a solicitud del interesado a los 31 dias del mes de Julio de 1998

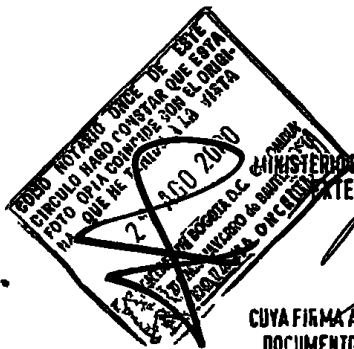
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS

PAGADO IMPUESTO DE TAREY DE LOS CONSULADOS

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US. \$ 56.00 RECIBO No 14881



31 JUL 1998
14881
EXTENSION 23001312 111



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
065418
CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPLE
LAS FUNCIONES INDICAR

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 9 15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



10
7

State of New York } ss
County of New York, }

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

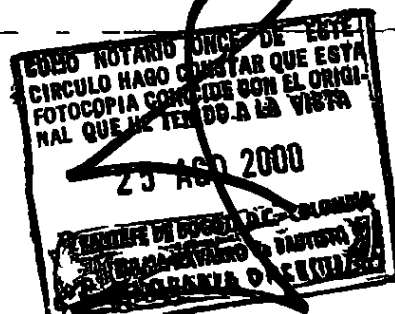
John Alphonso
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition certificate of acknowledgment or proof was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such that pursuant to law a commission or a certificate of his official character with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1991

FEE PAID \$1.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO 288 1408

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W F RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated to file petitions, prepare descriptions make protests, declarations appeals and objections pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary

Done and subscribed in New York New York USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC

domicilada en
Eastern Point Road Groton
Connecticut 06340
Estados Unidos de America

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W F RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan la obtención de Registro de marcas renovaciones fusiones cambios de nombre trasposos presentación y tramitación de oposiciones depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atrá a a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado elevar solicitudes formular descripciones protestas declaraciones apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios recibir documentos y valores, desistir y percibir Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de
New York Estados
Unidos de America

del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

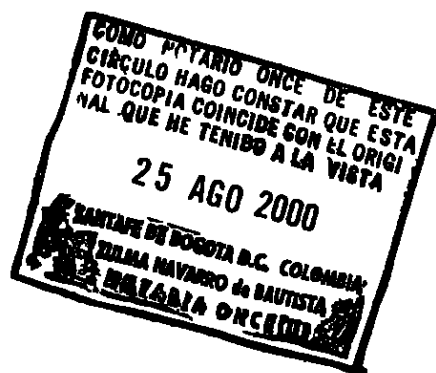
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
of October 1997

JOHN ALPHONSO
Notary Public State of New York
No 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19 1998



* Continuación

Registro de Patentes de Invencion
fusiones cambios de nombre
traspasos presentacion y
tramitacion de oposiciones
cambios de direccion



RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3748
TELEFONO 388 1488
SANTAFE DE BOGOTA D C
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October
1997 the undersigned Notary

CERTIFIES

1 That ALLEN J SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York
United States of America

set his hand on the foregoing document

2 That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3 That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC

4 That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC

having its home office in Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340 United States of America

is duly organized has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is within the scope of its corporate
purposes

5 That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal

6 That I have based certifications 3 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically giving their dates and their origin or source

Resolution of Pfizer Products Inc dated 24 February 1997

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
Notary No. 504859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre
de 19 97 el suscrito Notario

DA FE

1 Que ALLEN J SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York Estado de New York
Estados Unidos de America
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC

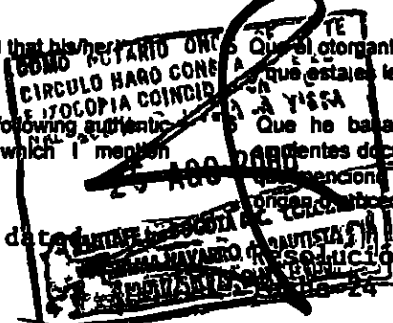
4 Que la persona jurídica
PFIZER PRODUCTS INC

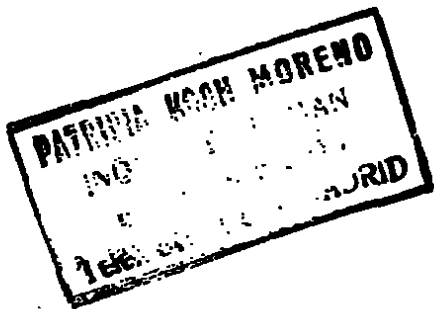
con sede en
Eastern Point Road Groton
Connecticut 06340 Estados Unidos de America
está legalmente constituida que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5 Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
que es legal

6 Que he basado las certificaciones 3 4 y 5 anteriores en los
documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc de
24 de febrero de 1997





13 7

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

4 de abril de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/151,089

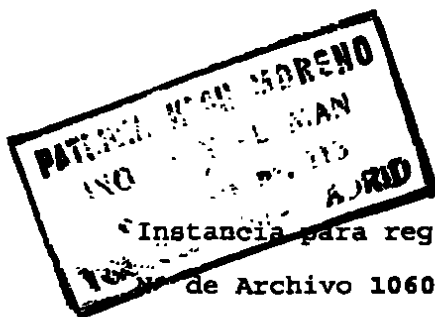
FECHA DE PRESENTACION: 27 de agosto de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

N. WOODSON

Oficial de certificaciones



14 #

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b)(2).

de Archivo 10603

Escriba una cruz (+) en esta casilla +

2º Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Harrigan	Edmund	P.	Old Lyme, CT
Coe	Jotham	W.	Niantic, CT
O'Neill	Brian	T.	Old Saybrook, CT
Sands	Steven	B.	Stonington, CT

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA EN UN MAMÍFERO

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

X Descripción, 22
X Reivindicaciones, 14
_ Dibujos Núm. hojas
X Otros (especificar) Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

_ Se adjunta cheque o pago en metálico IMPORTE TASAS
para cubrir tasas solicitud provisionalSOLICITUD
PROVISIONAL (\$) \$150
X El Comisionado está autorizado para
cargar las tasas de solicitud en la
Cuenta número 16-1445

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

X No

_ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
Jolene W. Appleman

FECHA 27 agosto 1999
N° DE REGISTRO 35,428
(si procede)

_ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EL1662817684US

-2-

La invención se refiere además a compuestos azapolicíclicos condensados con arilo que se unen a los sitios de receptores nicotínicos neuronales específicos de la acetilcolina y son útiles para modular la función colinérgica y que se describen en los documentos WO 9818798-A1, WO 9935131-A1 y en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos n° 60/083556, presentada el 29 de abril de 1998. Las anteriores solicitudes son del mismo solicitante que el de la presente solicitud y se incorporan en la presente solicitud como referencia en su totalidad.

Los compuestos NRPA que se unen a los sitios del receptor nicotínico neuronal se pueden usar en combinación con un antidepresivo como por ejemplo, un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina, imipramina), un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI), (por ejemplo, sertralina, paroxetina o fluoxetina), un antidepresivo atípico (bupropión, nefazodona) o un inhibidor de la monoamina oxidasa (por ejemplo, fenelzina, tranilcipromina) con el fin de tratar la depresión asociada a la adicción, tal como a la nicotina o al tabaco, o a la dependencia del alcohol, a la adicción a la cocaína o a la dependencia del tabaco o la nicotina independientemente de otras enfermedades psiquiátricas. Los compuestos que se unen a los sitios del receptor nicotínico neuronal se pueden usar en combinación con agentes ansiolíticos, como por ejemplo,



17

-3-

una benzodiazepina (por ejemplo, diazepam, alprazolam, clordiazepóxido) o ansiolíticos no benzodiazepínicos (por ejemplo, buspirona, hidroxizina, doxepina) con el fin de tratar la ansiedad asociada a la adicción tal como a la nicotina, o al tabaco, o a la dependencia del alcohol, a la adicción a la cocaína o a la dependencia del tabaco o la nicotina independientemente de otras enfermedades psiquiátricas.

La dependencia del tabaco representa la causa prevenible más importante de enfermedad y muerte en nuestra sociedad, responsable de más de 400.000 muertes al año. La mitad de todos los fumadores morirá de enfermedades directamente relacionadas con el uso del tabaco, y muchos fumadores sufrirán una morbilidad significativa.

La gente fuma debido a los efectos reforzadores de la nicotina. La nicotina es un poderoso agente psicoactivo que activa las mismas vías cerebrales que la cocaína y otros psicoestimulantes, produciendo una tolerancia asociada al agente y a los efectos de la deshabituación.

Para dejar de fumar se han usado terapias de sustitución de la nicotina (NRT). Estas están disponibles en forma de chicle, parche transdérmico e inhalador nasal. Los chicles Nicorette® (nicotina poliacrilix) liberan nicotina mediante absorción bucal después de mascarlos. También existen terapias farmacológicas sin nicotina para el tratamiento de



-4-

la adicción a la nicotina.

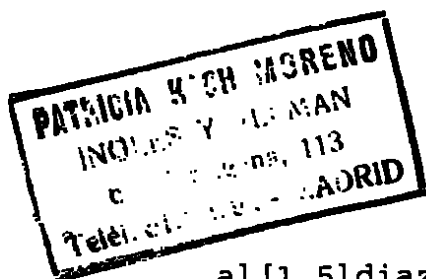
Sumario de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la dependencia o adicción a la nicotina, la
5 dependencia o adicción al tabaco, para reducir los síntomas de deshabituación a la nicotina o ayudar a dejar o reducir el uso del tabaco o sustancias de abuso. La combinación farmacéutica terapéuticamente eficaz está formada por un
10 antidepresivo o ansiolítico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización más específica de la invención, el antidepresivo se selecciona de un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de la serotonina
15 (SRI), un antidepresivo atípico o un inhibidor de la monoamina oxidasa, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos. En otra realización más específica de la invención, el antidepresivo se selecciona de amitriptilina, imipramina, sertralina, paroxetina, fluoxetina, bupropión,
20 nefazodona, fenelzina, tranilcipromina, moclobemida o una de sus sales o sus isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables. Un antidepresivo preferido es clorhidrato de bupropión o uno de sus isómeros ópticos.

En otra realización más específica de la invención, el
25 agonista parcial del receptor nicotínico se selecciona de:

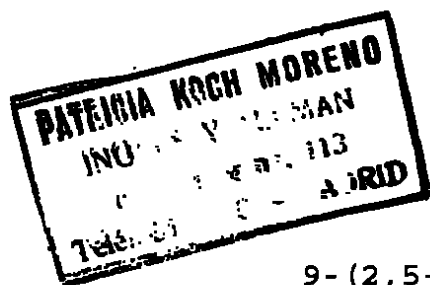
- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 " 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 " 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 15 " 9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 20 " 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 25 " 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-



20 \$

-6-

- a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
5 pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
10 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
15 a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
20 9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
25 pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;



21

17

-7-

9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
deca-2(10),3,8-trieno;

5 - 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

4,5-difluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
10 trieno;

5-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

4-etinil-5-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

15 5-etinil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

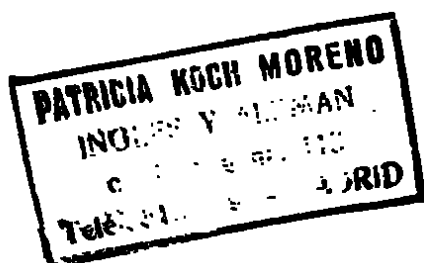
10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

20 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

25 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;



22 H

-8-

- 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
10 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 15 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 20 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
1-etanona;
- 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 25 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-



23 27

-9-

pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;

4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
5 carbonitrilo;-

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;

10 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

15 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

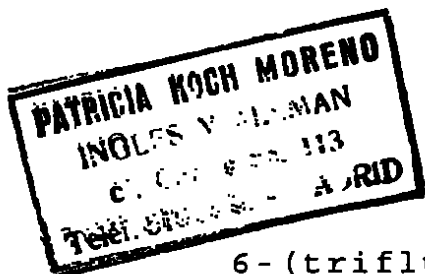
6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

20 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

25 5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;



24

77

-10-

6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5 ~ 7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
10 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

15 5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
20 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;

4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;

25 5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-

PATRICIA ROCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. C. 113
Teléf. 5193991 - MADRID

25 24

-11-

- 2(7),3,5-trieno;
4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
5 2(7),3,5-trieno;
5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
10 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
15 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
20 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno; y
6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno y sus sales farmacéuticamente aceptables y
sus isómeros ópticos.
25 Preferiblemente, el agonista parcial del receptor

nicotínico se selecciona de:

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-5 a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-15 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 20 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-25 [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

- 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 5 . 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 10 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- 15 pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-1-etanona;
- 20 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
- 25 il]-1-propanona;

- 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
- 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;
- 5 - 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] - hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] - hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
- 10 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] - hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] - hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 15 5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;
- 6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;
- 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
- 20 trieno;
- 6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno; y
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros
- 25 ópticos.

-15-

La invención también proporciona un procedimiento para tratar a un mamífero que tiene un trastorno que cursa con adicción al tabaco o a la nicotina, con síntomas de deshabituación a la nicotina, dependencia del alcohol o
5 adicción a la cocaína o a otra sustancia. Se administra al mamífero un agonista parcial del receptor nicotínico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente antidepresivo o ansiolítico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El agonista parcial del
10 receptor nicotínico y el agente antidepresivo o ansiolítico están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de la adicción al tabaco o a la nicotina, de síntomas de deshabituación a la nicotina, de la dependencia del alcohol o de la adicción a la cocaína o a
15 otra sustancia. En una realización más específica de la invención, el antidepresivo se selecciona de un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de la serotonina (SRI), un antidepresivo atípico y un inhibidor de la monoamina oxidasa. En otra realización más específica
20 de esta invención, el agente ansiolítico se selecciona de una benzodiazepina o un ansiolítico no benzodiazepínico. En otra realización más específica de esta invención, el agente ansiolítico es una benzodiazepina o un ansiolítico no benzodiazepínico. En una realización más específica de la
25 invención, el agente ansiolítico se selecciona de diazepam,

alprazolam, clordiazepóxido, buspirona, hidroxizina y doxepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ansiolítico preferido es doxepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o de sus isómeros ópticos.

5 En otra realización más específica de esta invención, el agonista parcial del receptor nicotínico se selecciona de:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

a) [1,5]diazocin-8-ona;

9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

10 a) [1,5]diazocin-8-ona;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

a) [1,5]diazocin-8-ona;

9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

a) [1,5]diazocin-8-ona;

15 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

a) [1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

a) [1,5]diazocin-8-ona;

9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

20 a) [1,5]diazocin-8-ona;

9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

25 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

- pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
5
9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
10 9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
15 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
20 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
25 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

-18-

9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

5 9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
10 deca-2(10),3,8-trieno;

5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

15 4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
20 2(7),3,5-trieno;

5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

25 10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

- 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
- 5 2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
- 2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
- 10 2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 15 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
- hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
- 2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
- 20 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
- 2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 25 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

- cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-1-etanona;
- 5 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;
- 4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 10 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;
- 15 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
- 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;
- 20 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- 25 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

- 5, 7, 14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] hexadeca-
2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 5, 6-dimetil-5, 7, 14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10), 3, 6, 8-tetraeno;
- 5 - 5-metil-5, 7, 14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-
2(10), 3, 6, 8-tetraeno;
- 6 - (trifluorometil) - 7-tia-5, 14-diazatetraciclo-
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 5, 8, 15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] heptadeca-
10 2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 7-metil-5, 8, 15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca-2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 6-metil-5, 8, 15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca-2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 15 6, 7-dimetil-5, 8, 15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca-2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 7-oxa-5, 14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] hexadeca-
2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 6-metil-7-oxa-5, 14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
20 hexadeca-2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 5-metil-7-oxa-6, 14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7, 14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10), 3, 6, 8-tetraeno;
- 25 7-metil-5-oxa-6, 14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -

hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;

4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
5 2(7),3,5-trieno;

5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;

4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;

10 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
15 trieno;

6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;

6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
20 trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;

4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;

5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
25 trieno;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno; y

6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

Preferiblemente, el agonista parcial del receptor nicotínico se selecciona de:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 a) 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 - 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;
- 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-10 2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-15 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 20 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-25 1-etanona;



39 ~~A~~

-25-

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;

5 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

10 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

15 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

20 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

25 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-



40 1/2

-26-

trieno;

6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno; y

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; y
5 las sales farmacéuticamente aceptables y los isómeros ópticos de los compuestos anteriores.

En otra realización más específica, el antidepresivo se selecciona de amitriptilina, imipramina, sertralina, paroxetina, fluoxetina, bupropión, nefazodona, fenelzina,
10 tranilcipromina, moclobemida y las sales farmacéuticamente aceptables y los isómeros ópticos. Un antidepresivo preferido es clorhidrato de bupropión o uno de sus isómeros ópticos.

El agente ansiolítico puede ser una benzodiazepina o un agente no benzodiazepínico y se selecciona de diazepam,
15 alprazolam, clordiazepóxido, buspirona, hidroxizina o doxepina o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros ópticos.

Un agente ansiolítico preferido es doxepina. El agonista parcial del receptor nicotínico y el agente antidepresivo o
20 ansiolítico se pueden administrar de forma prácticamente simultánea.

El procedimiento también comprende administrar a un mamífero un agonista parcial del receptor nicotínico o una sal farmacéuticamente aceptable, en cantidades que hagan que
25 la composición sea eficaz en el tratamiento de la adicción

- 42 \$
- a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
5 a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
[1,5]diazocin-8-ona;
10 9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
[1,5]diazocin-8-ona;
9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
[1,5]diazocin-8-ona;
9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
[1,5]diazocin-8-ona;
15 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
[1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
[1,5]diazocin-8-ona;
20 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
[1,5]diazocin-8-ona;
9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
[1,5]diazocin-8-ona;
9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
[1,5]diazocin-8-ona;
25

9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

5 9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
deca-2(10),3,8-trieno;

10 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

15 5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

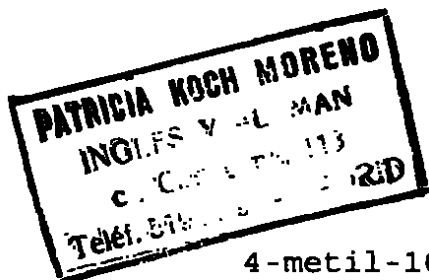
4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

20 5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

25 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;



- 4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 5 - 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 15 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 20 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;
- 25



-31-

- 1- (10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il) -
1-etanona;
- 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
5 pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;
- 4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
carbonitrilo;
- 10 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-etanona;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-propanona;
- 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
15 trieno-5-carbonitrilo;
- 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
- 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 20 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] hexadeca-
25 2(10),3,5,8-tetraeno;

- 5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5 6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] heptadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
10 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 15 7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
20 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 25 4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}] trideca-2(7),3,5-

- trieno;
- 4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
5 2(7),3,5-trieno;
- 4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 10 5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
- 6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
- 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
15 trieno;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
- 6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
- 20 4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
- 5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
- 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
25 trieno; y

6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno y sus sales farmacéuticamente aceptables y
sus isómeros ópticos.

Un agonista parcial del receptor nicotínico preferido
5 se selecciona de:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

5 - 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

10 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

15 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;

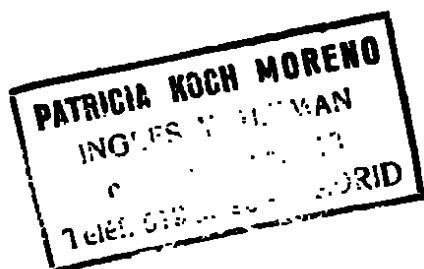
6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

20 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;

1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
1-etanona;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
25 carbonitrilo;

- 1- [11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}] trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;
- 1- [11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}] trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;
- 5 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}] trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
- 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}] trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;
- 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
10 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 15 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}] trideca-2,4,6-
20 trieno;
- 6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}] trideca-2,4,6-
trieno;
- 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}] trideca-2(7),3,5-
trieno;
- 25 6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}] trideca-2(7),3,5-



51 47

trieno; y

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

5 El término "tratar" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a invertir, aliviar, inhibir o ralentizar el progreso del trastorno o afección al que se aplica, o prevenirlo, o a invertir, aliviar, inhibir o ralentizar el progreso de uno o más síntomas de dicho trastorno o afección
10 o a prevenirlos. El término "tratamiento", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a la acción de tratar, siendo "tratar" como se acaba de definir.

El químico experto en la materia reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que
15 pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros y a isómeros conformacionales. Tales isómeros y sus mezclas se incluyen todos en esta invención. También se incluyen los hidratos de los compuestos de esta invención.

20 El químico experto en la materia reconocerá que ciertas combinaciones de sustituyentes que contienen heteroátomos citados en esta invención definen compuestos que serán menos estables en condiciones fisiológicas (por ejemplo, los que contienen enlaces acetal o aминаl). En consecuencia, tales
25 compuestos son menos preferidos.

Descripción detallada de la invención

En combinación con el NRPA, la invención incluye un agente antidepresivo o una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos tales como un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina, imipramina), un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI) (por ejemplo sertralina, paroxetina o fluoxetina) un antidepresivo atípico (bupropión, nefazodona) o una inhibidor de la monoamina oxidasa (por ejemplo, fenelzina, tranilcipromina) y
10 compuestos de la patente de los Estados Unidos n° 4.536.518 y se pueden usar en esta invención.

En combinación con el NRPA, la invención puede incluir un agente ansiolítico o una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos como benzodiazepina (por ejemplo, diazepam, alprazolam, clordiazepóxido) o ansiolíticos no benzodiazepínicos (por ejemplo, buspirona, hidroxizina, doxepina).

Los compuestos NRPA particulares enumerados antes, que se pueden emplear en el procedimiento y en las composiciones farmacéuticas de esta invención, se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica química, por ejemplo, por los procedimientos descritos en los documentos WO 9818798 A1, WO 9935131-A1 y en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos n° 60/083556, presentada el 29 de abril
25 de 1998. Algunos de los procedimientos de preparación útiles



53 7

para preparar los compuestos de esta invención pueden requerir protección de un grupo funcional remoto (es decir, amina primaria, amina secundaria, carboxilo). La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo funcional remoto y de las condiciones de los procedimientos de preparación. La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por un experto en la técnica y se describe en ejemplos descritos con detalle en las solicitudes antes citadas. Los materiales de partida y reactivos para los compuestos NRPA empleados en esta invención también están fácilmente disponibles o se pueden sintetizar fácilmente por los expertos en la técnica usando procedimientos convencionales de síntesis orgánica. Algunos de los compuestos usados en la presente memoria están relacionados con compuestos encontrados en la naturaleza, o que proceden de los mismos, y por consiguiente, muchos de tales compuestos están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias normalmente disponibles por procedimientos que se describen en la bibliografía.

Algunos de los compuestos NRPA empleados en esta invención son ionizables en condiciones fisiológicas. Así, por ejemplo, algunos de los compuestos de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales están todas dentro del alcance de esta

invención y se pueden preparar por procedimientos convencionales. Por ejemplo, las sales se pueden preparar simplemente poniendo en contacto las entidades ácida y básica, normalmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea lo más apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un medio no disolvente seguida de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea lo más apropiado.

Además, algunos de los compuestos NRPA empleados en esta invención son básicos y forman sales con un anión farmacéuticamente aceptable. Tales sales están todas dentro del alcance de esta invención y se pueden preparar por procedimientos convencionales. Por ejemplo, las sales se pueden preparar simplemente poniendo en contacto las entidades ácida y básica, normalmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea lo más apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un medio no disolvente seguida de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea lo más apropiado.

Además, cuando los compuestos NRPA empleados en esta invención forman hidratos o solvatos, éstos también están

dentro del alcance de la invención.

Algunos de los compuestos de esta invención son quirales y, como tales, se someten a preparación mediante rutas de síntesis quiral, o se pueden separar mediante medios de resolución cromatográficos convencionales. Las formas ópticas de los compuestos de esta invención están todas dentro del alcance de la invención.

La utilidad de los compuestos NRPA empleados en la presente invención como agentes médicos en el tratamiento de la dependencia de la nicotina (tal como dependencia o adicción al tabaco) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) se demuestra por la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos convencionales y, en particular, en los ensayos descritos a continuación. Estos incluyen la unión al receptor nicotínico neuronal, renovación de dopamina y modelos animales de depresión (conducta desesperada en el ratón) y ansiedad (anticonflicto de Vogel). Tales ensayos proporcionan también un medio mediante el cual se pueden comparar las actividades de los compuestos de esta invención entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo a un ser humano, para el tratamiento de dichas enfermedades.

25

Ensayos biológicos

Procedimientos

Ensayo de unión al receptor: La eficacia de los compuestos activos para suprimir la unión de la nicotina a los sitios de receptores específicos se determina por el

5 siguiente procedimiento que es una modificación de los procedimientos de Lippiello, P. M. and Fernandes, K. G. (en The Binding of L-[³H]Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)) y Anderson, D. J. and Arneric, S. P. (en

10 Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cystisine, ³H-Nicotine and ³H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261-67 (1994)). Se alojaron ratas Sprague-Dawley (200 a 300 g) de Charles River en grupos en jaulas de alambre de acero inoxidable suspendidas y se mantuvieron en un ciclo

15 lumínico de 12 horas de luz/oscuridad (período de luz de 7 a.m. a 7 p.m.). Las ratas recibieron una dieta convencional Purina Rat Chow y agua *ad libitum*. Las ratas se sacrificaron por decapitación. Inmediatamente después de la decapitación se extirparon los cerebros. Las membranas se prepararon a

20 partir de tejido cerebral conforme a los procedimientos de Lippiello and Fernandez (Molec Pharmacol, 29, 448-454 (1986) con ciertas modificaciones. Se extirparon los cerebros completos, se lavaron con tampón enfriado en hielo y se homogeneizaron a 0°C en 10 volúmenes de tampón (peso/volumen)

25 usando un homogeneizador Brinkmann Polytron™, en la posición

6 durante 30 segundos. El tampón consistía en Tris HCl 50 mM
a un pH de 7,5 a temperatura ambiente. El homogeneizado se
sedimentó por centrifugación (10 minutos; 50.000 x g; de 0°
a 4°C). Se separó el líquido sobrenadante por decantación y
5 las membranas se resuspendieron lentamente con el Polytron
y se centrifugaron de nuevo (10 minutos; 50.000 x g; de 0 a
4°C). Después de la segunda centrifugación, las membranas se
resuspendieron en tampón de ensayo a una concentración de 1,0
g/100 ml. La composición del tampón de ensayo convencional
10 fue Tris HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 2 mM, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂
2 mM y tenía un pH de 7,4 a temperatura ambiente.

Se llevaron a cabo ensayos de rutina en tubos de ensayo
de vidrio de borosilicato. La mezcla de ensayo estaba
compuesta típicamente de 0,9 mg de proteína de membrana en
15 un volumen de incubación final de 1,0 ml. Se prepararon tres
grupos de tubos, conteniendo los tubos en cada grupo 50 µl
de vehículo, de blanco o de solución de compuesto de ensayo,
respectivamente. A cada tubo se añadieron 200 µl de [³H]-
nicotina en tampón de ensayo, seguidos por 750 µl de la
20 suspensión de membrana. La concentración final de nicotina
en cada tubo fue de 0,9 nM. La concentración final de
citisina en el blanco fue de 1 µM. El vehículo estaba
compuesto por agua desionizada que contenía 30 µl de ácido
acético 1N por 50 ml de agua. Los compuestos de ensayo y
25 citisina se disolvieron en vehículo. Los ensayos se iniciaron

58 \$

agitando en un dispositivo Vortex después de la adición de la suspensión de membrana al tubo. Las muestras se incubaron a una temperatura de 0° a 4°C en un baño de agitación de agua con hielo. Las incubaciones se terminaron por filtración rápida a vacío a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B™ usando un recolector de tejido con varios colectores Brandel™. Después de la filtración inicial de la mezcla de ensayo, los filtros se lavaron dos veces con tampón de ensayo enfriado en hielo (5 ml cada vez). Los filtros se colocaron entonces en viales de recuento y se mezclaron vigorosamente con 20 ml de Ready Safe™ (Beckman) antes de cuantificar la radiactividad. El recuento de las muestras se realizó en un contador de centelleo líquido LKB Wallach Rackbeta™ con una eficacia del 40-50%. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.

Cálculos: La Unión específica (C) a la membrana es la diferencia entre la unión total en las muestras que contienen únicamente vehículo y membrana (A) y la unión no específica en las muestras que contienen la membrana y citisina (B), es decir,

$$\text{Unión específica} = (C) = (A) - (B)$$

La unión específica en presencia de compuesto de ensayo (E) es la diferencia entre la unión total en presencia de compuesto de ensayo (D) y la unión no específica (B), es decir, (E) = (D) - (B)

$$\% \text{ de Inhibición} = (1 - ((E)/(C))) \times 100$$

Los compuestos de la invención que se ensayaron en el ensayo anterior presentaron valores de IC_{50} inferiores a 10 μM .

- 5 - Renovación de dopamina: Se administró una dosis a las ratas por inyección subcutánea u oralmente (sonda nasogástrica) y luego se decapitaron 1 ó 2 horas después. Se diseccionó rápidamente el núcleo accumbens (rebanadas de 2 mm, a 4°C en sacarosa 0,32 M), se colocó en ácido perclórico
10 0,1N y luego se homogeneizó. Después de centrifugar, se ensayaron 10 μl de sobrenadante por HPLC-EDC. La renovación/utilización de dopamina (DA) se calculó como la relación de concentraciones en el tejido de los metabolitos ([DOPAC] + [HVA]) a DA y se expresó como porcentajes
15 respecto al control.

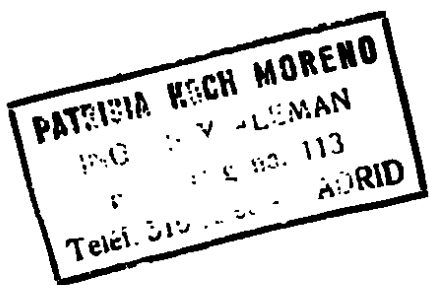
- Ensayo de comportamiento desesperado en el ratón: Se ensayó la capacidad de diversos agentes para retrasar el inicio del estado de inmovilidad en un ensayo de comportamiento desesperado (Porsolt RD; Bertin A; Jalfre M;
20 1979; Arch Int Pharmacodyn Ther; 229 (2), páginas 327-36. Como sujetos se usaron ratones macho CD-1 de Charles River, que pesaban 14 a 16 g a la llegada y 25-35 g en el momento del ensayo. Los ratones se alojaron de diez en diez en las jaulas en condiciones convencionales de laboratorio en un
25 ciclo lumínico de luz/oscuridad de 7 a.m. a 7 p.m. durante

al menos 7 días antes de la experimentación. El alimento y el agua estaban disponibles *ad libitum* hasta el momento del ensayo. Todos los compuestos se administraron en un volumen de 10 ml/kg. Los vehículos del agente dependían de la solubilidad del compuesto, aunque el ensayo puede realizarse típicamente usando solución salina o agua destilada como vehículo de la inyección.

El compuesto de ensayo se administró a los sujetos (por vía subcutánea (s.c.), intraperitoneal (i.p.) u oral (p.o.) en un momento predeterminado de pretratamiento. En el momento del ensayo, los grupos de diez ratones se colocaron individualmente en vasos de precipitados de 1000 ml llenos de agua hasta la marca de 700 ml a 22-23°C. Se inició un ensayo de cinco minutos después de colocar el último sujeto en el vaso, tomando puntuaciones cada treinta segundos. Las puntuaciones eran 1 para un baño inmóvil y 0 para un baño con movimiento. Para cada sujeto se sumaron las diez puntuaciones y los datos se analizaron mediante los ensayos U de Kruskall-Wallis y de Mann-Whitney.

Ensayo anticonflicto de Vogel: Se evaluó la capacidad de diversos agentes para aumentar la respuesta en condiciones de castigo usando una modificación del procedimiento descrito por Vogel, Beer and Clody (Psychopharmacologia 21(1); 1971). Las cámaras de ensayo comprendían unas cajas de Plexiglass transparentes (de 25 cm de longitud x 22 cm de anchura x 22

cm de altura) equipadas con un tubo de bebida de acero inoxidable y un suelo formado por barras de acero inoxidable, alojadas en armarios de madera con aislamiento acústico. El entrenamiento y el ensayo se llevaron a cabo en un intervalo 5 de 900 a 1600 horas. Después de 48 horas de privación de agua, las ratas (N=8 por grupo) se colocaron en las cámaras de ensayo durante un período de entrenamiento, en el que se dejó que exploraran la cámara y bebieron sin límite durante un período de hasta tres minutos. Los animales que no 10 localizaron la boquilla de bebida en 10 minutos se excluyeron del ensayo con agente. Se administró a los animales vehículo o agente (i.p.) y se colocaron de nuevo en las cámaras para el ensayo de conflicto después de 15 minutos de período de tratamiento previo con el agente. Después de cada 20 15 lametazos sin castigo, el lametazo posterior tenía como resultado una descarga de 0,5 mA (0,5 segundos de duración) aplicada entre el tubo de bebida y el suelo de rejilla. Se registró por ordenador el número de choques sufridos en un período de ensayo de 10 minutos y los datos se analizaron con 20 ANOVA seguido por los ensayos t de Dunnett para determinar las comparaciones múltiples respecto a un único control. Los animales que no comenzaron a beber en los cinco minutos siguientes después de colocarlos en la cámara se eliminaron del experimento y se presupuso que se había producido un 25 cambio en el comportamiento debido al tratamiento con el



b2

7

-48-

agente.

La administración de composiciones de esta invención puede realizarse por cualquier procedimiento que libere un compuesto de esta invención de forma sistémica y/o local.

5 Estos procedimientos incluyen las vías orales y las vías transdérmicas y vías similares. Por lo general, los compuestos de esta invención se administran oralmente, aunque se puede utilizar la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular). Los
10 dos compuestos diferentes de esta invención pueden administrarse conjuntamente de forma simultánea o secuencial en cualquier orden, o se puede administrar una composición farmacéutica que comprende un NRPA como los descritos antes y un antidepresivo o un ansiolítico como los descritos antes
15 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad y régimen de administración de los compuestos se basará, por supuesto, en el criterio del médico encargado. Así, debido a la variabilidad entre pacientes, las dosificaciones expuestas a continuación son una pauta y el
20 médico puede aumentar o reducir las dosis del agente para conseguir la actividad que considere apropiada para el paciente particular. Al considerar el grado de actividad deseado, el médico deberá valorar una serie de factores tales como la función cognitiva, la edad del paciente, la presencia
25 de una enfermedad previa, así como la presencia de otras

enfermedades (por ejemplo cardiovascular). Los siguientes párrafos proporcionan los intervalos de dosificación preferidos para los diversos componentes de esta invención (en base al peso de un ser humano medio de 70 kg).

5 En general, una dosificación eficaz para el NRPA varía en el intervalo de 0,01 a 200 mg/kg/día, preferiblemente de 0,05 a 10,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para sertralina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los
10 procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,01 a 1,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para paroxetina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de
15 0,1 a 7,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para fluoxetina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 1,1 mg/kg/día.

20 En particular, una dosificación eficaz para nefazodona, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 1,4 a 8,6 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para
25 amitriptilina, cuando se usa en las composiciones de

combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 3,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para imipramina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los
5 procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 1,5 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para bupropión, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los
10 procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 10,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para fenelzina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los
procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 1,0 a 4,3 mg/kg/día.

15 En particular, una dosificación eficaz para tranilcipromina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 0,9 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para diazepam,
20 cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,02 a 2,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para alprazolam, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los
25 procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de

0,003 a 0,2 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para clordiazepóxido, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía
5 en el intervalo de 0,07 a 1,4 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para bupropión, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 0,9 mg/kg/día.

10 En particular, una dosificación eficaz para hidroxizina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,14 a 6,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para doxepina,
15 cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,3 a 4,3 mg/kg/día.

Las composiciones de la presente invención se administran generalmente en forma de una composición
20 farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Así, los compuestos de esta invención se pueden administrar de forma individual o conjunta en cualquier forma de dosificación oral, parenteral
25 o transdérmica convencional.

Para administración oral, una composición farmacéutica puede adoptar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y formas similares. Los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como

5 citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato de calcio se emplean junto con diversos disgregantes como el almidón y, preferiblemente, el almidón de patata o tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes ligantes como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga.

10 Además, con frecuencia son muy útiles para la preparación de comprimidos agentes lubricantes como el estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y el talco. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina dura y blanda rellenas; los materiales

15 preferidos a este respecto incluyen también la lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se deseen suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, los compuestos de esta invención se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes, agentes

20 aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes como el agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral, se pueden emplear

25 soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete o en



67
7

-53-

propilenglicol acuoso, así como soluciones estériles de las sales solubles en agua correspondientes. Si es necesario, tales soluciones acuosas se pueden tamponar de forma adecuada, y el diluyente líquido hacerse en primer lugar isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En este sentido, los medios acuosos estériles empleados se pueden obtener fácilmente por técnicas convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia.

Para administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones acuosas o parcialmente acuosas estériles diluidas (normalmente en una concentración de aproximadamente de un 0,1% a un 5%), similares por otra parte a las soluciones parenterales anteriores.

Los procedimientos para preparar las diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos o serán evidentes a la luz de esta descripción para los técnicos en la materia. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa, 15ª Edición (1975).

Las composiciones farmacéuticas conforme a la invención pueden contener de un 0,1% a un 95% de compuesto o compuestos de esta invención, preferiblemente de un 1% a un 70%. En cualquier caso, la composición o formulación a administrar

PATRICIA K'CH MORENO
INGEN. S. Y ALERMAN
C. ALERMAN, 113
Teléf. 5190090 - MADRID

68
48

-54-

contendrá una cantidad de un compuesto o compuestos conforme a la invención en una cantidad eficaz para tratar la dependencia del sujeto que se trata.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para tratar la dependencia o adicción a la nicotina, la dependencia o adicción al tabaco, para reducir los síntomas de la deshabituación a la nicotina o para ayudar a dejar o reducir el uso del tabaco o de sustancias de abuso, que comprende una combinación terapéuticamente eficaz de un agonista parcial del receptor nicotínico y un agente antidepresivo o ansiolítico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho antidepresivo se selecciona de un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI), un antidepresivo atípico o un inhibidor de la monoamina oxidasa, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que dicho antidepresivo se selecciona de amitriptilina, imipramina, sertralina, paroxetina, fluoxetina, bupropión, nefazodona, tranilcipromina, moclobemida o fenelzina, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho agente ansiolítico se selecciona de una benzodiazepina, un ansiolítico no benzodiazepínico, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

70 77

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que dicho agente ansiolítico se selecciona de diazepam, alprazolam, hidroxizina o doxepina, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

5 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho agonista parcial del receptor nicotínico se selecciona de:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

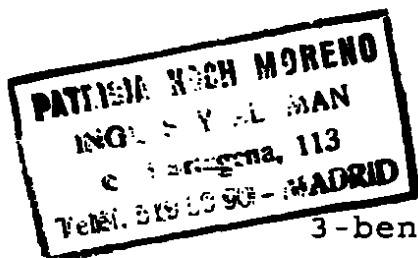
9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;



-57-

- 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
10 a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 15 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
20 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 25 9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-



72

-58-

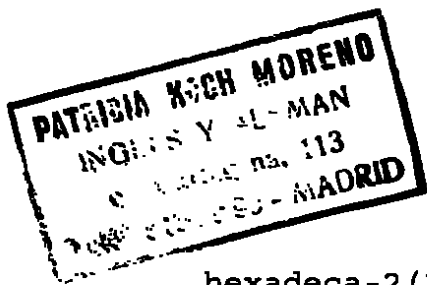
- pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
5 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
10 6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
deca-2(10),3,8-trieno;
5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;
6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
15 2(10),3,8-trieno;
4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;
5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
20 4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;
5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
25 [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;



-59-

- 10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 5 - 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 10 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- 15 pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 20 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- 25 pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

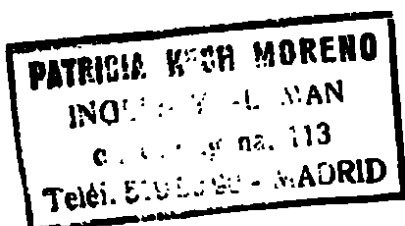
- 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;
1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
5 1-etanona;
10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;
4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
10 trieno;
11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
carbonitrilo;
1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-etanona;
15 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-propanona;
4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-5-carbonitrilo;
5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
20 trieno-4-carbonitrilo;
6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
25 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-



75
L

-61-

- hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
- 5 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 10 5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
- 15 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 20 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
- 25 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;



77
77

-63-

trieno;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno; y

sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

7. La composición según la reivindicación 6, en la que dicho agonista parcial del receptor nicotínico se selecciona de:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

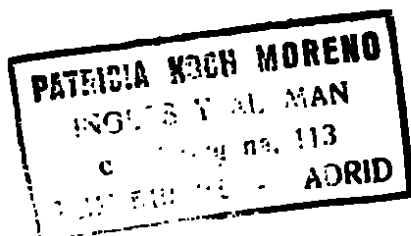
9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-



78
7/

-64-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
5 a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

10 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

15 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

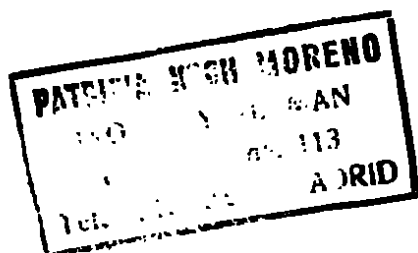
6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

20 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

25 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-



79

- trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
1-etanona;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
5 carbonitrilo;-
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-etanona;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-propanona;
- 10 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-5-carbonitrilo;
- 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
- 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
15 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 20 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
25 trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5 - 6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

10 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el antidepresivo es clorhidrato de bupropión o uno de sus isómeros ópticos.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el agente ansiolítico es doxepina.

15 10. Un procedimiento para tratar un mamífero que presenta adicción al tabaco o a la nicotina, síntomas de la deshabituación a la nicotina, dependencia del alcohol o adicción a la cocaína o a otra sustancia, que comprende administrar a dicho mamífero:

- 20 a. un agonista parcial del receptor nicotínico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- b. un agente antidepresivo o ansiolítico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estando presentes el agonista parcial del receptor
- 25 nicotínico y el agente antidepresivo o ansiolítico

en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de la adicción al tabaco o a la nicotina, síntomas de la deshabituación a la nicotina, de la dependencia del alcohol o de la adicción a la cocaína o a otra sustancia.

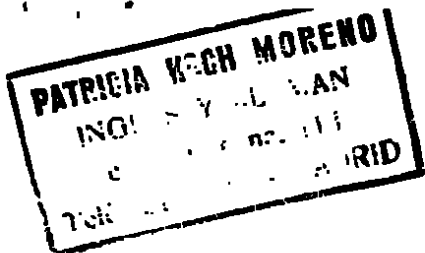
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el antidepresivo se selecciona de antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (SRI), antidepresivos atípicos o inhibidores de la monoamina oxidasa y sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

12. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el agente ansiolítico se selecciona de agentes ansiolíticos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos y sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

13. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el antidepresivo se selecciona de amitriptilina, imipramina, sertralina, paroxetina, fluoxetina, bupropión, nefazodona, moclobemida, fenelzina, tranilcipromina y sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el antidepresivo es clorhidrato de bupropión o uno de sus isómeros ópticos.

15. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el agente ansiolítico se selecciona de diazepam,



82

-68-

clordiazepóxido, buspirona, hidroxizina o doxepina o una de sus sales farmacéuticamente activas o uno de sus isómeros ópticos.

16. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho agonista parcial de la nicotina se selecciona de:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

5 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

- pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
5 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
deca-2(10),3,8-trieno;
10 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;
6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;
4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
15 trieno;
5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;
20 5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;
10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
25 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-

- trieno;
- 4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 5 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 10 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
- 15 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 20 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 25 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-

trien-4-ilo;

1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
1-etanona;

10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;

5 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;

4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
10 carbonitrilo;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-etanona;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-propanona;

15 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

20 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

25 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-

- 2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 5, 6-dimetil-5, 7, 14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10), 3, 6, 8-tetraeno;
- 5-metil-5, 7, 14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-
5 2(10), 3, 6, 8-tetraeno;
- 6-(trifluorometil)-7-tia-5, 14-diazatetraciclo-
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 5, 8, 15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] heptadeca-
2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 10 7-metil-5, 8, 15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca-2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 6-metil-5, 8, 15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca-2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 6, 7-dimetil-5, 8, 15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
15 heptadeca-2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 7-oxa-5, 14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] hexadeca-
2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 6-metil-7-oxa-5, 14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 20 5-metil-7-oxa-6, 14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7, 14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10), 3, 6, 8-tetraeno;
- 7-metil-5-oxa-6, 14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
25 hexadeca-2(10), 3, 6, 8-tetraeno;

- 4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 5 " 5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-10 2(7),3,5-trieno;
- 5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;
- 6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;
- 15 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
- 6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 20 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
- 4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 25 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno;

6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno; y

sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros
5 ópticos.

17. El procedimiento según la reivindicación 10, en el
que dicho agonista parcial de la nicotina se selecciona de:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

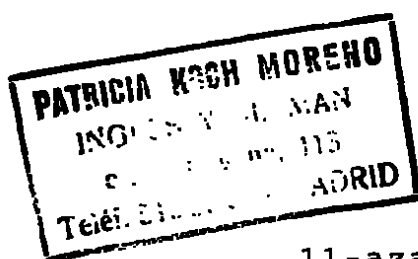
9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;
- 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-10 2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-15 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 20 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-25 1-etanona;



91 7

-77-

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;

5 - 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

10 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

15 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

20 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

25 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-



92

trieno;

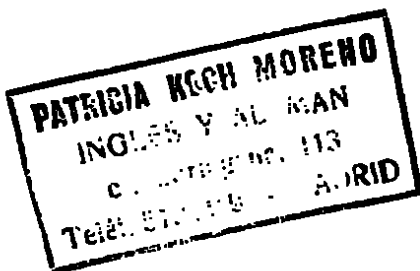
6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; y
5 sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

18. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el agonista parcial del receptor nicotínico y el agente antidepresivo o ansiolítico se administran sustancialmente
10 de forma simultánea.

19. Un procedimiento para tratar un mamífero que sufre un trastorno que cursa con adicción al tabaco o a la nicotina, síntomas de la deshabitación a la nicotina, dependencia del alcohol o adicciones a la cocaína o a otras
15 sustancias, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho mamífero un agonista parcial del receptor nicotínico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus isómeros ópticos, estando presente el agonista parcial del receptor nicotínico en cantidades que hacen que la
20 composición sea eficaz en el tratamiento de la adicción al tabaco o a la nicotina, de los síntomas de la deshabitación a la nicotina, de la dependencia del alcohol o de la adicción a la cocaína o a otras sustancias.

20. Un procedimiento según la reivindicación 19, en el
25 que el agonista parcial de la nicotina es:



93

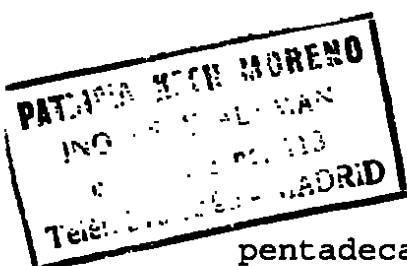
-79-

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 15 9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 20 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 25 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

- a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]
- a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
5 pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
- 15 a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
- 20 9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- 25 pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

- 9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
deca-2(10),3,8-trieno;
- 5 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;
- 6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;
- 4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
10 trieno;
- 5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
- 4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;
- 15 5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
- 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;
- 10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 20 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;
- 4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;
- 25 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

- 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5 - 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
10 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 15 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 20 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
1-etanona;
- 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 25 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-



97
#

pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;

4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
5 carbonitrilo;-

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;

10 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
15 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

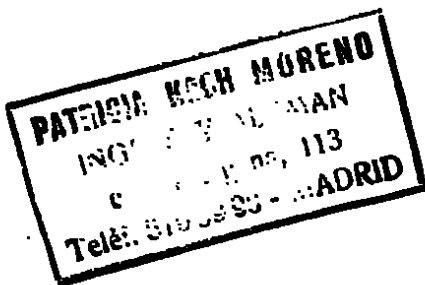
6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

20 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-
25 2(10),3,6,8-tetraeno;



98
98

-84-

6 - (trifluorometil) - 7 - tia - 5, 14 - diazatetraciclo -
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] - hexadeca - 2 (10), 3, 5, 8 - tetraeno;

5, 8, 15 - triazatetraciclo [11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] heptadeca -
2 (11), 3, 5, 7, 9 - pentaeno;

5 - 7 - metil - 5, 8, 15 - triazatetraciclo [11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca - 2 (11), 3, 5, 7, 9 - pentaeno;

6 - metil - 5, 8, 15 - triazatetraciclo [11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca - 2 (11), 3, 5, 7, 9 - pentaeno;

6, 7 - dimetil - 5, 8, 15 - triazatetraciclo [11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
10 heptadeca - 2 (11), 3, 5, 7, 9 - pentaeno;

7 - oxa - 5, 14 - diazatetraciclo [10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] hexadeca -
2 (10), 3, 5, 8 - tetraeno;

6 - metil - 7 - oxa - 5, 14 - diazatetraciclo [10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca - 2 (10), 3, 5, 8 - tetraeno;

15 5 - metil - 7 - oxa - 6, 14 - diazatetraciclo [10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca - 2 (10), 3, 5, 8 - tetraeno;

6 - metil - 5 - oxa - 7, 14 - diazatetraciclo [10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca - 2 (10), 3, 6, 8 - tetraeno;

7 - metil - 5 - oxa - 6, 14 - diazatetraciclo [10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
20 hexadeca - 2 (10), 3, 6, 8 - tetraeno;

4, 5 - difluoro - 11 - azatriciclo [7.3.1.0^{2,7}] trideca - 2 (7), 3, 5 -
trieno;

4 - cloro - 5 - fluoro - 11 - azatriciclo [7.3.1.0^{2,7}] trideca -
2 (7), 3, 5 - trieno;

25 5 - cloro - 4 - fluoro - 11 - azatriciclo [7.3.1.0^{2,7}] trideca -

- 2(7),3,5-trieno;
4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
5 2(7),3,5-trieno;
5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
10 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
15 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
20 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno; y una de sus sales farmacéuticamente
aceptables y uno de sus isómeros ópticos.
25 21. Un procedimiento según la reivindicación 20, en el

que dicho agonista parcial de la nicotina se selecciona de:

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-5 a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-15 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 20 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-25 [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

- 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 5 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 10 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- 15 pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-1-etanona;
- 20 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
- 25 il]-1-propanona;

- 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
- 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;
- 5 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- 10 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 15 5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;
- 6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;
- 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
- 20 trieno;
- 6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; y una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno de sus
- 25 isómeros ópticos.

UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO
DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA EN UN MAMÍFERO

Resumen

Se describen composiciones farmacéuticas para el
5 tratamiento de la dependencia o adicción a la nicotina, de
la dependencia o adicción al tabaco, para la reducción de los
síntomas de la deshabituación a la nicotina o para ayudar a
dejar o reducir el uso del tabaco o de sustancias de abuso.
Las composiciones farmacéuticas están compuestas por una
10 combinación terapéuticamente eficaz de un agonista parcial
del receptor nicotínico y un agente antidepresivo o
ansiolítico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
También se describe el procedimiento para usar estos
compuestos.

104
104

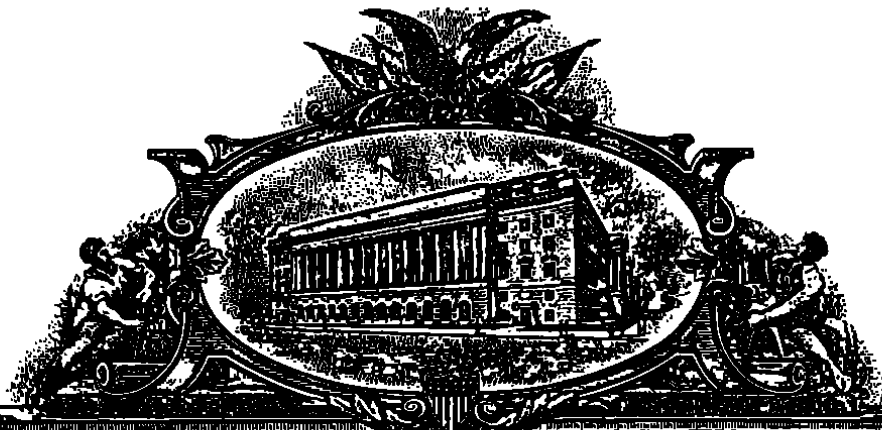
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Tel. 519 50 93 - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a **30 MAY 2000**

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Tel. 519 50 93 - MADRID

[Handwritten signature]



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

April 04, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/151,089

FILING DATE: August 27, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

N. Woodson

N. WOODSON

Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

106
A/PROV

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number		10603	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
Harrigan	Edmund	P.	Old Lyme, CT	
Coe	Jotham	W.	Niantic, CT	
O'Neill	Brian	T.	Old Saybrook, CT	
Sands	Steven	B.	Stonington, CT	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF NICOTINE ADDICTION IN A MAMMAL				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Paul H. Ginsburg Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York, NY 10017-5755				
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification	Number of Pages 22	☒ Claim(s)	Number of Pages 14 pages	
☐ Drawing(s)	Number of Sheets	☒ Other (specify)	Abstract 1 page	
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☐	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees		PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00
☒	The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.			

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE Jolene W. Appleman DATE: August 27, 1999

TYPED or PRINTED NAME Jolene W. Appleman REGISTRATION NO: 35,428
(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EL16281768445

**A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF
NICOTINE ADDICTION IN A MAMMAL**

Background of the Invention

5 The present invention relates to pharmaceutical compositions for the treatment of
nicotine dependence or addiction in a mammal (e.g. human) comprising a nicotine receptor
partial agonist (NRPA) and an anti-depressant or anxiolytic agent. The term NRPA refers to
all chemical compounds which bind at neuronal nicotinic acetylcholine specific receptor sites
in mammalian tissue and elicit a partial agonist response. A partial agonist response is
defined here to mean a partial, or incomplete functional effect in a given functional assay.
10 Additionally, a partial agonist will also exhibit some degree of antagonist activity by its ability
to block the action of a full agonist (Feldman, R.S., Meyer, J.S. & Quenzer, L.F. Principles of
Neuropsychopharmacology, 1997; Sinauer Assoc. Inc.). The present invention may be used
to treat mammals (e.g. humans) for tobacco dependence or addiction and nicotine
dependence or addiction; to palliate the effects of nicotine withdrawal and to enhance the
15 outcomes of other smoking cessation therapies.

The invention also relates to aryl fused azapolycyclic compounds that bind to neuronal
nicotinic acetylcholine specific receptor sites and are useful in modulating cholinergic function
and are referred to in WO 9818798-A1, WO 9935131-A1 and United States Provisional
Patent Application No. 60/083,556 filed on April 29, 1998. The foregoing applications are
20 owned in common with the present application and are incorporated herein by reference in
their entireties.

The NRPA compounds that bind to neuronal nicotinic receptor sites can be used in
combination with an anti-depressant such as for example, a tricyclic anti-depressant (e.g.
amitriptyline, imipramine), a serotonin reuptake inhibitor anti-depressant (SRI) (e.g.
25 sertraline, paroxetine, or fluoxetine), an atypical anti-depressant (bupropion, nefazodone), or
a monoamine oxidase inhibitor (e.g., phenelzine, tranylcypromine) in order to treat the
depression associated with addiction such as to nicotine or tobacco, alcohol dependence,
cocaine addiction or tobacco or nicotine dependence independently of other psychiatric
illness. The compounds that bind to neuronal nicotinic receptor sites can be used in
30 combination with anxiolytic agents, such as for example, a benzodiazepine (e.g. diazepam,
alprazolam, chlordiazepoxide) or non-benzodiazepine anxiolytics (e.g. buspirone,
hydroxyzine, doxepin) in order to treat the anxiety associated with addiction such as to
nicotine or tobacco, alcohol dependence, cocaine addiction or tobacco or nicotine
dependence independently of other psychiatric illness.

35 Tobacco dependence represents the most important preventable cause of illness and
death in our society, responsible for more than 400,000 deaths each year. Half of all smokers

USERS\DOCS\LA21932\PTWA\2X\PO1: DOC / 136609 / PC10603 JWA

Express Mail No. EL162817684US

60151089-082799

108

will die of diseases directly related to tobacco use, and many smokers will suffer significant morbidity.

People smoke because of the reinforcing effects of nicotine. Nicotine is a powerful psychoactive agent that activates the same brain pathways as cocaine and other psychostimulants, producing agent-associated tolerance and withdrawal effects.

Nicotine replacement therapies (NRTs) have been used for smoking cessation. These are available in the form of gum, the transdermal patch, and nasal inhaler. The gum Nicorette® (nicotine polacrilex) delivers nicotine through buccal absorption following chewing. There are also non-nicotine pharmacologic therapies for treating nicotine addiction.

Summary of Invention

The invention provides a pharmaceutical composition for treating nicotine dependence or addiction, tobacco dependence or addiction, reducing nicotine withdrawal symptoms or aiding in the cessation or lessening of tobacco use or substance abuse. The therapeutically effective pharmaceutical combination is comprised of a nicotine receptor partial agonist and an anti-depressant or anxiolytic agent and a pharmaceutically acceptable carrier.

In a more specific embodiment of the invention, the anti-depressant is selected from a tricyclic anti-depressant, a serotonin reuptake inhibitor anti-depressant (SRI), an atypical anti-depressant or a monoamine oxidase inhibitor, their pharmaceutically active salts and their optical isomers. In another more specific embodiment of the invention, the anti-depressant is selected from amitriptyline, imipramine, sertraline, paroxetine, fluoxetine, bupropion, nefazodone, phenelzine, tranylcypromine, moclobemide or a pharmaceutically acceptable salt or their optical isomers thereof. A preferred antidepressant is bupropion hydrochloride or one of its optical isomers.

In another more specific embodiment of this invention, the nicotine receptor partial agonist is selected from:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-flouro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-bromo-3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
3-benzyl-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

USER:DOCFLEA11955LJTW\XZ\WBI1 DOC / 134400 / PC10603 FWA

60151089.082799

- 3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 5 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-ethynyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2-propenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 10 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 15 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 20 9-(3,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2,4-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 25 9-(2,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 6-methyl-5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 6-oxo-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 30 4,5-difluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 4-ethynyl-5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 5-ethynyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 6-methyl-5-thia-5-dioxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 35 triene;
- 10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;

- 4-methyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-nitro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 7-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 5 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6,7-dimethyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-7-phenyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-
 tetraene;
 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 10 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 14-methyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 4-chloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 15 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
 1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
 7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2,4(8),6,9-tetraene;
 4,5-dichloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 20 11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
 5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 25 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 5,6-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 30 5-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 6-(trifluoromethyl)-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-
 tetraene;
 5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 7-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 35 6-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 6,7-dimethyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-
 pentaene;

111

60151089.082799

- 5 7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5-methyl-7-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
4,5-difluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
4-chloro-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
4-(1-ethynyl)-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
10 5-(1-ethynyl)-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
15 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and
20 6-hydroxy-5-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene and
their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

Preferably, the nicotine receptor partial agonist is selected from

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
25 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
30 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-
one;
9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-
one;
9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
35 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-
one;

6-methyl-5-thia-5-dioxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;

- 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 5 4-nitro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 10 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
- 1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
- 11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 1-(11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl)-1-ethanone;
- 15 1-(11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl)-1-propanone;
- 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 20 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 25 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and
- 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol and
- their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

- The invention also provides a method of treating a mammal having a condition which
- 30 presents with tobacco or nicotine addiction, nicotine withdrawal symptoms, alcohol dependence or cocaine or other substance addiction. The mammal is administered a nicotine receptor partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an antidepressant or anxiolytic agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The nicotine receptor partial agonist and the anti-depressant or anxiolytic agent are present in amounts that render the
- 35 composition effective in the treatment of tobacco or nicotine addiction, nicotine withdrawal symptoms, alcohol dependence or cocaine or other substance addiction. In a more specific embodiment of the invention, the anti-depressant is selected from a tricyclic anti-depressant,

a serotonin reuptake inhibitor anti-depressant, (SRI), an atypical anti-depressant, and a monoamine oxidase inhibitor. In another more specific embodiment of this invention anxiolytic agent is selected from a benzodiazepine or a non-benzodiazepine anxiolytic. In another more specific embodiment of this invention, the anxiolytic agent is a benzodiazepine or a non-benzodiazepine anxiolytic. In a more specific embodiment of the invention, the anxiolytic agent is selected from diazepam, alprazolam, chlordiazepoxide, buspirone, hydroxyzine and doxepin or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A preferable anxiolytic is doxepin or a pharmaceutically acceptable salt or optical isomers thereof.

In another more specific embodiment of this invention the nicotine receptor partial agonist is selected from

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-flouro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-bromo-3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
3-benzyl-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-ethynyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2-propenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

- one;
 9-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 5 9-(3,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 9-(2,4-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 10 9-(2,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 6-methyl-5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 6-oxo-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 4,5-difluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 15 5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 4-ethynyl-5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 5-ethynyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 6-methyl-5-thia-5-dioxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 triene;
 20 10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-methyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-nitro-10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 25 7-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6,7-dimethyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-7-phenyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 tetraene;
 30 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 14-methyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 35 4-chloro-10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
 1-(10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;

115

- 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2,4(8),6,9-tetraene;
4,5-dichloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
5 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
10 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5,6-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
5-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
15 6-(trifluoromethyl)-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-
tetraene;
5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
7-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
6-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
20 6,7-dimethyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-
pentaene;
7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5-methyl-7-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
25 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
4,5-difluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
4-chloro-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
30 4-(1-ethynyl)-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5-(1-ethynyl)-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
35 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;

5

10

15

one:

20

one:

25

30

35

60151089-082799

117

6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 5 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 5,8-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and
 10 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol and the pharmaceutically
 acceptable salts and optical isomers of the foregoing compounds.

In another more specific embodiment, the anti-depressant is selected from
 amitriptyline, imipramine, sertraline, paroxetine, fluoxetine, bupropion, nefazodone,
 phenelzine, tranylcypromine, moclobemide, and the pharmaceutically acceptable salts and
 15 optical isomers isomers. A preferred anti-depressant is bupropion hydrochloride or one of
 its optical isomers.

The anxiolytic agent can be a benzodiazepine or a non-benzodiazepine and are
 selected from diazepam, alprazolam, chlordiazepoxide, buspirone, hydroxyzine or doxepin or
 a pharmaceutically acceptable salt or their optical isomers thereof.

20 A preferable anxiolytic agent is doxepin. The nicotine receptor partial agonist and the
 anti-depressant or anxiolytic agent can be administered substantially simultaneously.

The method also comprises administering to a mammal a nicotine receptor partial
 agonist or a pharmaceutically acceptable salt in amounts that render the composition effective
 in the treatment of tobacco or nicotine addiction, nicotine withdrawal symptoms, alcohol
 25 dependence or cocaine or other substance addiction. The nicotine partial receptor agonist is
 selected from

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 30 9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-bromo-3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-
 35 one;
 3-benzyl-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-
 one;

60151089.082799

118

- one; 3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 5 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-ethynyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2-propenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 10 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- one; 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- one; 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 15 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- one; 9-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- one; 9-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 20 one; 9-(3,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- one; 9-(2,4-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- one; 9-(2,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 25 one; 6-methyl-5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
6-oxo-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 30 4,5-difluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
4-ethynyl-5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
5-ethynyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
6-methyl-5-thia-5-dioxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-
- 35 triene;
10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;

60151089.082799

119

- 4-methyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-nitro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 7-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 5 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-7-phenyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 10 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 14-methyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 4-chloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 15 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
- 1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
- 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2,4(8),6,9-tetraene;
- 4,5-dichloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 20 11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 1-(11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl)-1-ethanone;
- 1-(11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl)-1-propanone;
- 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 25 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 5,6-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 30 5-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 6-(trifluoromethyl)-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 7-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 35 6-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 6,7-dimethyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;

60151089.082799

120

- 7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 5-methyl-7-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 6 7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 4,5-difluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 4-chloro-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 4-(1-ethynyl)-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 10 5-(1-ethynyl)-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5,8-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
- 15 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
- 4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 20 6-hydroxy-5-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene and
their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

A preferable nicotine receptor partial agonist is selected from

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 26 9-flouro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 30 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
one;
- 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
one;
- 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 35 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
one;

60151089.082799

121

- 6-methyl-5-thia-5-dioxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 5 4-nitro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 10 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
- 1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
- 11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
- 15 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
- 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 20 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 25 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol and
- their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

The term "treating" as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting or slowing the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

The chemist of ordinary skill will recognize that certain compounds of this invention will contain one or more atoms which may be in a particular stereochemical or geometric configuration, giving rise to stereoisomers and configurational isomers. All such isomers and mixture thereof are included in this invention. Hydrates of the compounds of this invention are also included.

60151089: 082799

5

10

15

20

25

35

123

evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

In addition, some of the NRPA compounds employed in this invention are basic, and they form a salt with a pharmaceutically acceptable anion. All such salts are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional methods. For example, they can be prepared simply by contacting the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

In addition, when the NRPA compounds employed in this invention form hydrates or solvates they are also within the scope of the invention.

Some of the compounds of this invention are chiral, and as such are subject to preparation via chiral synthetic routes, or separable by conventional resolution or chromatographic means. All optical forms of the compounds of this invention are within the scope of the invention.

The utility of the NRPA compounds employed in the present invention as medicinal agents in the treatment of nicotine dependence (such as tobacco dependence or addiction) in mammals (e.g. humans) is demonstrated by the activity of the compounds of this invention in conventional assays and, in particular the assays described below. These include neuronal nicotinic receptor binding, dopamine turnover, and animal models of depression (mouse behavioral despair) and anxiety (Vogel anti-conflict). Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds of this invention can be compared between themselves and with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

Biological Assays

Procedures

Receptor binding assay. The effectiveness of the active compounds in suppressing nicotine binding to specific receptor sites is determined by the following procedure which is a modification of the methods of Lippello, P. M. and Fernandes, K. G. (In The Binding of L-[³H]Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)) and Anderson, D. J. and Americ, S. P. (In Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cytisine, ³H-Nicotine and ³H-Methylcambamylcholine In Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261-67 (1994)). Male Sprague-Dawley rats (200-300 g) from Charles River were housed in groups in hanging stainless steel wire cages and were maintained on a 12 hour light/dark cycle (7 a.m.-7 p.m. light period). They received standard Purina Rat Chow

US20050025121A1 20050201 11 DOC / 134609 / FC1683 JWA

60151089.082799

124

and water *ad libitum*. The rats were killed by decapitation. Brains were removed immediately following decapitation. Membranes were prepared from brain tissue according to the methods of Lippello and Fernandez (*Molec Pharmacol*, 29, 448-454, (1986) with some modifications. Whole brains were removed, rinsed with ice-cold buffer, and homogenized at 0° in 10 volumes of buffer (w/v) using a Brinkmann Polytron™, setting 6, for 30 seconds. The buffer consisted of 50 mM Tris HCl at a pH of 7.5 at room temperature. The homogenate was sedimented by centrifugation (10 minutes; 50,000 x g; 0° to 4°C). The supernatant was poured off and the membranes were gently resuspended with the Polytron and centrifuged again (10 minutes; 50,000 x g; 0 to 4°C. After the second centrifugation, the membranes were resuspended in assay buffer at a concentration of 1.0g/100mL. The composition of the standard assay buffer was 50 mM Tris HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂ and has a pH of 7.4 at room temperature.

Routine assays were performed in borosilicate glass test tubes. The assay mixture typically consisted of 0.9 mg of membrane protein in a final incubation volume of 1.0 mL. Three sets of tubes were prepared wherein the tubes in each set contained 50µL of vehicle, blank, or test compound solution, respectively. To each tube was added 200µL of [³H]-nicotine in assay buffer followed by 750µL of the membrane suspension. The final concentration of nicotine in each tube was 0.9 nM. The final concentration of cytosine in the blank was 1µM. The vehicle consisted of deionized water containing 30µL of 1 N acetic acid per 50 mL of water. The test compounds and cytosine were dissolved in vehicle. Assays were initiated by vortexing after addition of the membrane suspension to the tube. The samples were incubated at 0° to 4° C in an iced shaking water bath. Incubations were terminated by rapid filtration under vacuum through Whatman GF/B™ glass fiber filters using a Brandel™ multi-manifold tissue harvester. Following the initial filtration of the assay mixture, filters were washed two times with ice-cold assay buffer (5 mL each). The filters were then placed in counting vials and mixed vigorously with 20 mL of Ready Safe™ (Beckman) before quantification of radioactivity. Samples were counted in a LKB Wallach Rackbeta™ liquid scintillation counter at 40-50% efficiency. All determinations were in triplicate.

Calculations: Specific binding (C) to the membrane is the difference between total binding in the samples containing vehicle only and membrane (A) and non-specific binding in the samples containing the membrane and cytosine (B), i.e.,

$$\text{Specific binding} = (C) = (A) - (B).$$

Specific binding in the presence of the test compound (E) is the difference between the total binding in the presence of the test compound (D) and non-specific binding (B), i.e., (E) = (D) - (B).

$$\% \text{ Inhibition} = (1 - (E)/(C)) \text{ times } 100.$$

667280-68015109

125

The compounds of the invention that were tested in the above assay exhibited IC_{50} values of less than $10\mu M$.

Dopamine Turnover. Rats were injected s.c. or p.o. (gavage) and then decapitated either 1 or 2 hours later. Nucleus accumbens was rapidly dissected (2 mm slices, $4^{\circ}C$, in 0.32 M sucrose), placed in 0.1 N perchloric acid, and then homogenized. After centrifugation 10 μ L of the supernatant was assayed by HPLC-ECD. Turnover/ utilization of dopamine (DA) was calculated as the ratio of tissue concentrations of metabolites ([DOPAC]+[HVA]) to DA and expressed as percent of control.

10

Mouse behavioral despair test. The ability of various agents to delay the onset of immobility was assayed in a behavioral despair test (Porsolt RD; Bertin A; Jalfre MJ; 1979; Arch Int Pharmacodyn Ther; 229 (2) p327-36). Male CD-1 mice from Charles River, weighing 14-16 g on arrival and 25-35 g at the time of testing serve as subjects. Mice are housed 10/cage under standard laboratory conditions on a L:D/7a.m.:7p.m. lighting cycle of at least 7 days prior to experimentation. Food and water are available ad libitum until the time of testing. All compounds are administered in a volume of 10 ml/kg. Agent vehicles will depend on compound solubility, but testing will typically be done using saline or distilled water as the injection vehicle.

20

Subjects are administered test compound (sc, ip, or po) at a predetermined pretreatment time. At the test time, groups of ten mice are placed individually in 1000 ml beakers filled with water to the 700 ml mark at $22-23^{\circ}C$. A five minute test is started after the last subject is placed in the beakers with ratings taken every thirty seconds. Ratings were either 1 for immobile swim or 0 for mobile swim. The ten ratings were then totaled for each subject and the data was analyzed with Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests.

25

Vogel Anticonflict assay: The ability of various agents to increase punished responding was evaluated using a modification of the procedure described by Vogel, Beer and Clody (Psychopharmacologia 21(1); 1971). The test chambers consisted of clear plexiglass boxes (25 cm L x 22 cm W x 22 cm H) equipped with a stainless steel drinking tube and a floor of stainless steel bars, housed in sound-attenuating wooden cabinets. Training and testing were conducted between 900 and 1600 h. After 48 hours of water deprivation, rats (N=8/group) were placed into the test chambers for a training period, in which they were allowed to explore the chamber and drink water freely for up to three minutes. Animals that did not locate the drinking spout within 10 minutes were excluded from agent testing. Animals were then administered vehicle or agent (i.p.) and were placed back into the chambers for conflict testing after a 15 min agent pretreatment period. After every 20 unpunished licks, subsequent licking resulted in the presentation of a 0.5 mA current (0.5 sec

35

60151089-082799

126

duration) applied between the drinking tube and the grid floor. The number of shocks taken in a ten minute test period was recorded by computer and data were analyzed with ANOVA followed by Dunnett's t-tests for multiple comparisons to a single control. Animals that did not begin to drink within five minutes after placement in the chamber were eliminated from the experiment and behavioral disruption due to agent treatment was assumed to have occurred.

Administration of the compositions of this invention can be via any method which delivers a compound of this invention systemically and/or locally. These methods include oral routes and transdermal routes, etc. Generally, the compounds of this invention are administered orally, but parenteral administration may be utilized (e.g., intravenous, intramuscular, subcutaneous or intramedullary). The two different compounds of this invention can be co-administered simultaneously or sequentially in any order, or a single pharmaceutical composition comprising a NRPA as described above and an anti-depressant or anxiolytic as described above in a pharmaceutically acceptable carrier can be administered.

The amount and timing of compounds administered will, of course, be based on the judgement of the prescribing physician. Thus, because of patient to patient variability, the dosages given below are a guideline and the physician may titrate doses of the agent to achieve the activity that the physician considers appropriate for the individual patient. In considering the degree of activity desired, the physician must balance a variety of factors such as cognitive function, age of the patient, presence of preexisting disease, as well as presence of other diseases (e.g., cardiovascular). The following paragraphs provide preferred dosage ranges for the various components of this invention (based on average human weight of 70 kg).

In general, an effective dosage for the NRPA in the range of 0.01 to 200 mg/kg/day, preferably 0.05 to 10.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for sertraline, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 1.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for paroxetine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 7.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for fluoxetine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 1.1 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for nefazodone, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.4 to 8.6 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for amitriptyline, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 3.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for imipramine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 1.5 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for bupropion, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 10.0 mg/kg/day.

127

In particular, an effective dosage for phanelzine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 4.3mg/kg/day

In particular, an effective dosage for tranlycypromine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 0.9 mg/kg/day

5 In particular, an effective dosage for diazepam, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.02 to 2 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for alprazolam, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.003 to 0.2 mg/kg/day.

10 In particular, an effective dosage for chlordiazepoxide, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.07 to 1.4 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for bupropion, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 0.9 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for hydroxyzine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.14 to 6 mg/kg/day.

15 In particular, an effective dosage for doxepin, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.3 to 4.3 mg/kg/day.

The compositions of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent. Thus, the compounds of this invention
20 can be administered individually or together in any conventional oral, parenteral or transdermal dosage form.

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipient such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with
25 various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this
30 connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the compounds of this invention can be combined with various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents and/or suspending agents, as well as such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

35 For purposes of parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be suitably buffered, if

60151089-082799

128
721

necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well-known to those skilled in the art.

- 5 For purposes of transdermal (e.g., topical) administration, dilute sterile, aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration), otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared.

- 10 Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975).

- 15 Pharmaceutical compositions according to the invention may contain 0.1%-95% of the compound(s) of this invention, preferably 1%-70%. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of a compound(s) according to the invention in an amount effective to treat the dependence of the subject being treated.

60151089.082799

129

Claims

1. A pharmaceutical composition for treating nicotine dependence or addiction, tobacco dependence or addiction, reducing nicotine withdrawal symptoms or aiding in the cessation or lessening of tobacco use or substance abuse, comprising a therapeutically effective combination of a nicotine receptor partial agonist and an anti-depressant or anxiolytic agent, and a pharmaceutically acceptable carrier.

2. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein said anti-depressant is selected from tricyclic anti-depressant, a serotonin reuptake inhibitor anti-depressant (SRI), an atypical anti-depressant or a monoamine oxidase inhibitor, their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

3. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein said anti-depressant is selected from amitriptyline, imipramine, sertraline, paroxetine, fluoxetine, bupropion, nefazodone, transicypromine, moclobemide, or phenelzine, their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

4. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein said anxiolytic agent is selected from a benzodiazepine or a non-benzodiazepine anxiolytic, their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

5. The pharmaceutical composition according to Claim 4, wherein the anxiolytic agents are selected from diazepam, alprazolam, hydroxyzine or doxepin, their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

6. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein said nicotine receptor partial agonist is selected from

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-bromo-3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

3-benzyl-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

US5151069A21992-11-19 FWA/DOCS/13669/PC1043 FWA

Express Mail No. 6L16281768465

60151069-082799

130

- 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-ethynyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-(2-propenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-(2-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 5 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 10 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 9-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 16 9-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 9-(3,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 9-(2,4-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 20 one;
 9-(2,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 one;
 6-methyl-5-oxo-8,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 5-oxo-8,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 25 6-oxo-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 4,5-difluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 4-ethynyl-5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 5-ethynyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 30 6-methyl-5-thia-5-dioxo-8,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 triene;
 10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-methyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 35 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-nitro-10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 7-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;

131

- 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6,7-dimethyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-7-phenyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6 8,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
14-methyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 10 4-chloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
7-methyl-5-oxa-8,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2,4(8),6,9-tetraene;
- 15 4,5-dichloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 20 5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 25 5,8-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
5-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
6-(trifluoromethyl)-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 30 5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
7-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
6-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
6,7-dimethyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 35 7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5-methyl-7-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;

132

- 7-methyl-5-oxa-8,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 4,5-difluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 4-chloro-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 5
 4-(1-ethynyl)-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 5-(1-ethynyl)-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 10
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-8-ol;
 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
 4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 5-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 15
 5-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 6-hydroxy-5-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and

their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

7. The pharmaceutical composition according to Claim 6 wherein said nicotine receptor partial agonist is selected from

- 20
 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 25
 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-
 one;
 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-
 30
 one;
 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-
 one;
 6-methyl-5-thia-5-dioxo-8,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-
 35
 triene;
 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;

USERS DOCSLA2195ZLPPWA\ZUP011 DOC / 136609 / FC10403 IWA

60151089.082799

133

- 4-nitro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
- 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 5
5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
- 1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
- 11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 10
1-(11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl)-1-ethanone;
- 1-(11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl)-1-propanone;
- 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 15
6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 20
6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol, and their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers thereof.
- 25
8. The pharmaceutical composition according to Claim 3, wherein the anti-depressant is bupropion hydrochloride or an optical isomer thereof.
9. The pharmaceutically composition according to Claim 5, wherein the anxiolytic agent is doxapin.
10. A method of treating a mammal which presents with tobacco or nicotine addiction, nicotine withdrawal symptoms, alcohol dependence or cocaine or other substance addiction, comprising administering to said mammal:
 - a. a nicotine receptor partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - b. an anti-depressant or anxiolytic agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the nicotine receptor partial agonist and the anti-depressant or anxiolytic agent are present in amounts that render the composition effective in the treatment of tobacco
- 30
- 35

134

124

or nicotine addiction, nicotine withdrawals symptoms, alcohol dependence or cocaine or other substance addiction.

11. The method of claim 10, wherein the anti-depressant is selected from tricyclic anti-depressants, serotonin reuptake inhibitor anti-depressants, atypical anti-depressants, or monoamine oxidase inhibitors, and the pharmaceutically active salts and optical isomers thereof.

12. The method according to claim 10 wherein the anxiolytic agent is selected from benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic agents and their pharmaceutically acceptable salts and optical isomers.

13. The method according to claim 11 wherein the anti-depressant is selected from amitriptyline, imipramine, sertraline, paroxetine, fluoxetine, bupropion, nefazodone, moclobemide, phenelzine, tranylcypromine, and the pharmaceutically acceptable salts and optical isomers thereof.

14. The method according to claim 13 wherein the anti-depressant is bupropion hydrochloride or an optical isomer thereof.

15. The method according to claim 12 wherein the anxiolytic agent is selected from diazepam, chlordiazepoxide, buspirone, hydroxyzine or doxepin or a pharmaceutically acceptable salt or an optical isomer thereof.

16. The method according to claim 10, wherein the nicotine partial agonist is selected from

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-bromo-3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-

one;

3-benzyl-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-

one;

3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-

one;

9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

9-ethynyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

USERS/DOC/CLAS1197ZLP7WA/2XRP01/ DOC / 134609 / PC1080.JWA

60151089.082799

135

- 9-(2-propenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-(2-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
 5 one;
 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
 one;
 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
 10 one;
 9-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
 one;
 9-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
 one;
 15 9-(3,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
 one;
 9-(2,4-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
 one;
 9-(2,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-
 20 one;
 6-methyl-5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 6-oxo-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 4,5-difluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 25 5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 4-ethynyl-5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 5-ethynyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 6-methyl-5-thia-5-dioxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-
 triene;
 30 10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-methyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-nitro-10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 35 7-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6,7-dimethyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;

60151089-082799

136

6-methyl-7-phenyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;

- 5 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
14-methyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
4-chloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
- 10 1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2,4(8),6,8-tetraene;
4,5-dichloro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
- 15 1-{11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl}-1-ethanone;
1-{11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl}-1-propanone;
4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 20 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5,8-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
5-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 25 6-(trifluoromethyl)-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
7-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
6-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 30 6,7-dimethyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5-methyl-7-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
- 35 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
4,5-difluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;

死

6

10

15

20

26

30

35

138

60451089.082799

- 5 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
10 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
1-(11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl)-1-ethanone;
1-(11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl)-1-propanone;
10 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
15 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
20 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; and the pharmaceutically
acceptable salts and optical isomers thereof.

18. The method according to claim 10, wherein the nicotine receptor partial
agonist and the anti-depressant or anxiolytic agent are administered substantially
25 simultaneously.

19. A method for treating a mammal having a condition which presents with
tobacco or nicotine addiction, nicotine withdrawal symptoms, alcohol dependence or cocaine
or other substance addictions, the method comprising administering to said mammal a
nicotine receptor partial agonist, or a pharmaceutically acceptable salt or optical isomers
30 thereof, wherein the nicotine receptor partial agonist is present in amounts that render the
composition effective in the treatment of tobacco or nicotine addiction, nicotine withdrawal
symptoms, alcohol dependence or cocaine or other substance addiction.

20. A method as recited in claim 19 wherein the nicotine partial receptor agonist
is

- 35 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

USER:BDOSLA3193NLPFWAZDUP911 DOC / 136609 / PC10003 FWA

139

174

60151089.082799

- 9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 5 9-bromo-3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 3-benzyl-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 10 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-ethynyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 15 9-(2-propenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 20 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 25 9-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(3,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 30 9-(2,4-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-(2,5-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 35 6-methyl-5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 5-oxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 6-oxo-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;

- 4,5-difluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 4-ethynyl-5-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 5-ethynyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 5 6-methyl-5-thia-5-dioxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-
 triene;
 10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-methyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 10 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-nitro-10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 7-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 8-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6,7-dimethyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 15 6-methyl-7-phenyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-
 tetraene;
 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 14-methyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 20 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 4-chloro-10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
 1-(10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
 25 10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
 7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2,4(8),6,9-tetraene;
 4,5-dichloro-10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 11-azatetracyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
 1-(11-azatetracyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl)-1-ethanone;
 30 1-(11-azatetracyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl)-1-propanone;
 4-fluoro-11-azatetracyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
 5-fluoro-11-azatetracyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 35 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 5,6-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;

141

- 5-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
6-(trifluoromethyl)-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 5 5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
7-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
8-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
6,7-dimethyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 10 7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
5-methyl-7-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 15 4,5-difluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
4-chloro-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
4-(1-ethynyl)-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5-(1-ethynyl)-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 20 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
- 25 4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
5-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
6-hydroxy-5-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene and a pharmaceutically acceptable salt and an optical isomer thereof.
- 30 21. A method as recited in claim 20 wherein the nicotine partial receptor agonist is
- 35 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

60151089.082799

142 147

- 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-(2-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
6-methyl-5-thia-5-dioxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
4-nitro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,8-triene;
6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol and
a pharmaceutically acceptable salts and an optical isomers thereof.

60151089.082799

143

A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF
NICOTINE ADDICTION IN A MAMMAL

Abstract

5 Pharmaceutical compositions are disclosed for the treatment of nicotine dependence
or addiction, tobacco dependence or addiction, reduction of nicotine withdrawal symptoms or
aiding in the cessation or lessening of tobacco use or substance abuse. The pharmaceutical
compositions are comprised of a therapeutically effective combination of a nicotine receptor
partial agonist and an anti-depressant or anxiolytic agent and a pharmaceutically acceptable
carrier. The method of using these compounds is also disclosed.

10

60151089.082799

Express Mail No. EL 162 817 684 45

144 7/7

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO
DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA EN UN MAMÍFERO

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a composiciones
5 farmacéuticas para el tratamiento de la dependencia de la
nicotina o de la adicción a la misma en un mamífero (por
ejemplo, un ser humano) que comprende un agonista parcial del
receptor nicotínico (NRPA) y un agente antidepresivo o
ansiolítico. El término NRPA se refiere a todos los
10 compuestos químicos que se unen a los sitios de receptores
nicotínicos neuronales específicos de la acetilcolina en
tejidos de mamíferos y consiguen una respuesta agonista
parcial. Se define en la presente memoria una respuesta
agonista parcial para indicar un efecto funcional parcial o
15 incompleto en un ensayo funcional dado. Además, un agonista
parcial también mostrará cierto grado de actividad
antagonista por su capacidad para bloquear la acción de un
agonista completo (Feldman, R. S., Meyer, J. S. & Quenzer,
L. F. Principles of Neuropsychopharmacology, 1997; Sinauer
20 Assoc. Inc.). La presente invención se puede usar para tratar
mamíferos (por ejemplo, seres humanos) de su dependencia o
adicción al tabaco y su dependencia o adicción a la nicotina;
para paliar los efectos de la deshabituación a la nicotina
y potenciar los resultados de otras terapias para dejar de
25 fumar.

La invención se refiere además a compuestos azapolicíclicos condensados con arilo que se unen a los sitios de receptores nicotínicos neuronales específicos de la acetilcolina y son útiles para modular la función colinérgica y que se describen en los documentos WO 9818798-A1, WO 9935131-A1 y WO 9955680-A1. Las anteriores solicitudes son del mismo solicitante que el de la presente solicitud y se incorporan en la presente solicitud como referencia en su totalidad.

10 Los compuestos NRPA que se unen a los sitios del receptor nicotínico neuronal se pueden usar en combinación con un antidepresivo como por ejemplo, un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina, imipramina), un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina
15 (SRI), (por ejemplo, sertralina, paroxetina o fluoxetina), un antidepresivo atípico (bupropión, nefazodona) o un inhibidor de la monoamina oxidasa (por ejemplo, fenelzina, tranilcipromina) con el fin de tratar la depresión asociada a la adicción, tal como a la nicotina o al tabaco, o a la
20 dependencia del alcohol, a la adicción a la cocaína o a la dependencia del tabaco o la nicotina independientemente de otras enfermedades psiquiátricas. Los compuestos que se unen a los sitios del receptor nicotínico neuronal se pueden usar en combinación con agentes ansiolíticos, como por ejemplo,
25 una benzodiazepina (por ejemplo, diazepam, alprazolam,

clordiazepóxido) o ansiolíticos no benzodiazepínicos (por ejemplo, buspirona, hidroxizina, doxepina) con el fin de tratar la ansiedad asociada a la adicción tal como a la nicotina, o al tabaco, o a la dependencia del alcohol, a la adicción a la cocaína o a la dependencia del tabaco o la nicotina independientemente de otras enfermedades psiquiátricas.

La dependencia del tabaco representa la causa prevenible más importante de enfermedad y muerte en nuestra sociedad, responsable de más de 400.000 muertes al año. La mitad de todos los fumadores morirá de enfermedades directamente relacionadas con el uso del tabaco, y muchos fumadores sufrirán una morbilidad significativa.

La gente fuma debido a los efectos reforzadores de la nicotina. La nicotina es un poderoso agente psicoactivo que activa las mismas vías cerebrales que la cocaína y otros psicoestimulantes, produciendo una tolerancia asociada al agente y a los efectos de la deshabituación.

Para dejar de fumar se han usado terapias de sustitución de la nicotina (NRT). Estas están disponibles en forma de chicle, parche transdérmico e inhalador nasal. Los chicles Nicorette® (nicotina poliacrilix) liberan nicotina mediante absorción bucal después de mascarlos. También existen terapias farmacológicas sin nicotina para el tratamiento de la adicción a la nicotina.

147

Sumario de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica para tratar la dependencia o adicción a la nicotina, la dependencia o adicción al tabaco, para reducir los síntomas
5 de deshabituación a la nicotina o ayudar a dejar o reducir el uso del tabaco o sustancias de abuso. La combinación farmacéutica terapéuticamente eficaz está formada por un agonista parcial del receptor nicotínico y un agente antidepresivo o ansiolítico y un vehículo farmacéuticamente
10 aceptable.

En una realización más específica de la invención, el antidepresivo se selecciona de un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de la serotonina (SRI), un antidepresivo atípico o un inhibidor de la
15 monoamina oxidasa, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos. En otra realización más específica de la invención, el antidepresivo se selecciona de amitriptilina, imipramina, sertralina, paroxetina, fluoxetina, bupropión, nefazodona, fenelzina, tranilcipromina, moclobemida,
20 venlafaxina o una de sus sales o sus isómeros ópticos farmacéuticamente aceptables. Un antidepresivo preferido es clorhidrato de bupropión o uno de sus isómeros ópticos.

En otra realización más específica de la invención, el agonista parcial del receptor nicotínico se selecciona de:
25 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

- a) [1,5]diazocin-8-ona;
 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a) [1,5]diazocin-8-ona;
 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 5 a) [1,5]diazocin-8-ona;
 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a) [1,5]diazocin-8-ona;
 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a) [1,5]diazocin-8-ona;
 10 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a) [1,5]diazocin-8-ona;
 9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a) [1,5]diazocin-8-ona;
 9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 15 pirido[1,2-a) [1,5]diazocin-8-ona;
 3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2-a) [1,5]diazocin-8-ona;
 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2-a) [1,5]diazocin-8-ona;
 20 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a) [1,5]diazocin-8-ona;
 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a) [1,5]diazocin-8-ona;
 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 25 a) [1,5]diazocin-8-ona;

9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

5 9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

- pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
- deca-2(10),3,8-trieno;
- 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
- 5 2(10),3,8-trieno;
- 6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
- 2(10),3,8-trieno;
- 4,5-difluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
- trieno;
- 10 5-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
- trieno-4-carbonitrilo;
- 4-etinil-5-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
- 2(7),3,5-trieno;
- 5-etinil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
- 15 trieno-4-carbonitrilo;
- 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
- [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;
- 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
- 20 trieno;
- 4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
- 2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 25 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-

-8-

- 2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 6-metil-5, 7, 13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
- 2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 6, 7-dimetil-5, 7, 13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- 5 pentadeca-2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 6-metil-7-fenil-5, 7, 13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- pentadeca-2(10), 3, 5, 8-tetraeno;
- 6, 7-dimetil-5, 8, 14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
- hexadeca-2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 10 5, 8, 14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
- 2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 14-metil-5, 8, 14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
- hexadeca-2(11), 3, 5, 7, 9-pentaeno;
- 5-oxa-7, 13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
- 15 2(10), 3, 6, 8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7, 13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- pentadeca-2(10), 3, 6, 8-tetraeno;
- 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7), 3, 5-trieno;
- cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7), 3, 5-
- 20 trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7), 3, 5-trien-4-il)-
- 1-etanona;
- 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7), 3, 5-trien-4-ol;
- 7-metil-5-oxa-6, 13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- 25 pentadeca-2, 4(8), 6, 9-tetraeno;

-9-

4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

5 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

15 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

25 6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-

-10-

[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
5 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

10 7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
15 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

20 4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;

4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;

5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
25 2(7),3,5-trieno;

4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5 5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
10 trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;

6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;

15 4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
20 trieno; y

6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

Preferiblemente, el agonista parcial del receptor
25 nicotínico se selecciona de:

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 15 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 20 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;
- 25 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-

- trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 5 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 10 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 15 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-1-etanona;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
- 20 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;
- 25 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -

5 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-

2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -

hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

10 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -

hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -

hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-

15 trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-

trieno;

6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno;

20 6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno; y

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; y

sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

25 La invención también proporciona un procedimiento para

-15-

tratar a un mamífero que tiene un trastorno que cursa con adicción al tabaco o a la nicotina, con síntomas de deshabituación a la nicotina, dependencia del alcohol o adicción a la cocaína o a otra sustancia. Se administra al

5 mamífero un agonista parcial del receptor nicotínico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente antidepresivo o ansiolítico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El agonista parcial del receptor nicotínico y el agente antidepresivo o ansiolítico

10 están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de la adicción al tabaco o a la nicotina, de síntomas de deshabituación a la nicotina, de la dependencia del alcohol o de la adicción a la cocaína o a otra sustancia. En una realización más específica de la

15 invención, el antidepresivo se selecciona de un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de la serotonina (SRI), un antidepresivo atípico y un inhibidor de la monoamina oxidasa. En otra realización más específica de esta invención, el agente ansiolítico se selecciona de una

20 benzodiazepina o un ansiolítico no benzodiazepínico. En otra realización más específica de esta invención, el agente ansiolítico es una benzodiazepina o un ansiolítico no benzodiazepínico. En una realización más específica de la invención, el agente ansiolítico se selecciona de diazepam,

25 alprazolam, clordiazepóxido, buspirona, hidroxizina y

-16-

doxepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ansiolítico preferido es doxepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o de sus isómeros ópticos.

En otra realización más específica de esta invención,
5 el agonista parcial del receptor nicotínico se selecciona de:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

10 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

15 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

20 9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

25 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

- 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 15 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 20 a)[1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 25 9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

5 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
deca-2(10),3,8-trieno;

10 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

15 4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

20 5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

25 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-

trieno;

4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

5 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

10 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

15 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

20 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

25 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-

trien-4-ilo;

1- (10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il) -
1-etanona;

10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;

5 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;

4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

10 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
carbonitrilo;

1- [11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il] -1-etanona;

1- [11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il] -1-propanona;

15 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

20 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

25 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] hexadeca-

164 167

-21-

2(10),3,5,8-tetraeno;

5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5 5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;

6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

10 7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

15 6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

20 5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

25 7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

165 #

-22-

4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5 5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

10 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

15 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;

6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

20 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;

4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

25 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

166 f

trieno; y

6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

5 Preferiblemente, el agonista parcial del receptor nicotínico se selecciona de:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

167 7/10

-24-

a) [1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
5 [9.3.1.0^{2.10}.0^{4.8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2.7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2.7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

10 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2.7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2.10}.0^{4.8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2.11}.0^{4.9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

15 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2.11}.0^{4.9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2.10}.0^{4.8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2.10}.0^{4.8}]-
20 pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2.7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;

1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2.7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
1-etanona;

25 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2.7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-

168 \$

-25-

carbonitrilo;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;

5 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

10 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

15 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

20 5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

25 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;

6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno; y

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; y las sales farmacéuticamente aceptables y los isómeros ópticos
5 de los compuestos anteriores.

En otra realización más específica, el antidepresivo se selecciona de amitriptilina, imipramina, sertralina, paroxetina, fluoxetina, bupropión, nefazodona, fenelzina, tranilcipromina, moclobemida y las sales farmacéuticamente
10 aceptables y los isómeros ópticos. Un antidepresivo preferido es clorhidrato de bupropión o uno de sus isómeros ópticos.

El agente ansiolítico puede ser una benzodiazepina o un agente no benzodiazepínico y se selecciona de diazepam, alprazolam, clordiazepóxido, buspirona, hidroxizina o
15 doxepina o una sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros ópticos.

Un agente ansiolítico preferido es doxepina. El agonista parcial del receptor nicotínico y el agente antidepresivo o ansiolítico se pueden administrar de forma prácticamente
20 simultánea.

El procedimiento también comprende administrar a un mamífero un agonista parcial del receptor nicotínico o una sal farmacéuticamente aceptable, en cantidades que hagan que la composición sea eficaz en el tratamiento de la adicción
25 al tabaco o a la nicotina, los síntomas de deshabituación a

170 17

-27-

la nicotina, la dependencia del alcohol o la adicción a la cocaína o a otras sustancias. El agonista del receptor parcial nicotínico se selecciona de:

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
5 a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a] [1,5]diazocin-8-ona;
10 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
15 a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
20 3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
25 a] [1,5]diazocin-8-ona;

171 27

-28-

9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

5 9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

192

-29-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

5 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
deca-2(10),3,8-trieno;

5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

10 6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

15 5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

20 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

25 4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
5 2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 10 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
15 2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;
- 20 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;
- 25 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-

124 #1

- 1-etanona;
- 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;
- 5 4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
carbonitrilo;
- 1- [11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
10 il]-1-etanona;
- 1- [11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-propanona;
- 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-5-carbonitrilo;
- 15 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
- 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-
20 2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 25 5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-

175 177

-32-

hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;

6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-
5 [10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

10 6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
15 2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

20 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
25 trieno;

- 4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 5 4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
10 trieno;
- 6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
- 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
- 15 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
20 trieno;
- 5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
- 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno; y
- 25 6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-

177 #

2(7),3,5-trieno y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

Un agonista parcial del receptor nicotínico preferido se selecciona de:

- 5 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
- 10 a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 15 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- 20 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 25 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
5 trieno;

4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
10 2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

15 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
20 trien-4-ilo;

1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
1-etanona;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
carbonitrilo;

25 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-

179

il]-1-etanona;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-

il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

5 trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-

hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

10 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-

2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-

hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-

15 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-

hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-

trieno;

20 6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-

trieno;

6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno;

6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

25 trieno; y

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

El término "tratar" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a invertir, aliviar, inhibir o ralentizar el progreso del trastorno o afección al que se aplica, o prevenirlo, o a invertir, aliviar, inhibir o ralentizar el progreso de uno o más síntomas de dicho trastorno o afección o a prevenirlos. El término "tratamiento", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a la acción de tratar, siendo "tratar" como se acaba de definir.

El químico experto en la materia reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros y a isómeros conformacionales. Tales isómeros y sus mezclas se incluyen todos en esta invención. También se incluyen los hidratos de los compuestos de esta invención.

El químico experto en la materia reconocerá que ciertas combinaciones de sustituyentes que contienen heteroátomos citados en esta invención definen compuestos que serán menos estables en condiciones fisiológicas (por ejemplo, los que contienen enlaces acetal o aминаl). En consecuencia, tales compuestos son menos preferidos.

Descripción detallada de la invención

181 2

-38-

En combinación con el NRPA, la invención incluye un agente antidepresivo o una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos tales como un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina, imipramina), un antidepresivo 5 inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI) (por ejemplo sertralina, paroxetina o fluoxetina) un antidepresivo atípico (bupropión, nefazodona) o una inhibidor de la monoamina oxidasa (por ejemplo, fenelzina, tranilcipromina) y compuestos de la patente de los Estados Unidos n° 4.536.518 10 y se pueden usar en esta invención.

En combinación con el NRPA, la invención puede incluir un agente ansiolítico o una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos como benzodiazepina (por ejemplo, diazepam, alprazolam, clordiazepóxido) o ansiolíticos no 15 benzodiazepínicos (por ejemplo, buspirona, hidroxizina, doxepina).

Los compuestos NRPA particulares enumerados antes, que se pueden emplear en el procedimiento y en las composiciones farmacéuticas de esta invención, se pueden preparar por 20 procedimientos conocidos en la técnica química, por ejemplo, por los procedimientos descritos en los documentos WO 9818798 A1, WO 9935131-A1 y en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos n° 60/083556, presentada el 29 de abril de 1998. Algunos de los procedimientos de preparación útiles 25 para preparar los compuestos de esta invención pueden

requerir protección de un grupo funcional remoto (es decir, amina primaria, amina secundaria, carboxilo). La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo funcional remoto y de las condiciones de los procedimientos de preparación. La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por un experto en la técnica y se describe en ejemplos descritos con detalle en las solicitudes antes citadas. Los materiales de partida y reactivos para los compuestos NRPA empleados en esta invención también están fácilmente disponibles o se pueden sintetizar fácilmente por los expertos en la técnica usando procedimientos convencionales de síntesis orgánica. Algunos de los compuestos usados en la presente memoria están relacionados con compuestos encontrados en la naturaleza, o que proceden de los mismos, y por consiguiente, muchos de tales compuestos están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias normalmente disponibles por procedimientos que se describen en la bibliografía.

Algunos de los compuestos NRPA empleados en esta invención son ionizables en condiciones fisiológicas. Así, por ejemplo, algunos de los compuestos de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales están todas dentro del alcance de esta invención y se pueden preparar por procedimientos

convencionales. Por ejemplo, las sales se pueden preparar simplemente poniendo en contacto las entidades ácida y básica, normalmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea lo más apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un medio no disolvente seguida de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea lo más apropiado.

10 Además, algunos de los compuestos NRPA empleados en esta invención son básicos y forman sales con un anión farmacéuticamente aceptable. Tales sales están todas dentro del alcance de esta invención y se pueden preparar por procedimientos convencionales. Por ejemplo, las sales se
15 pueden preparar simplemente poniendo en contacto las entidades ácida y básica, normalmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea lo más apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un medio no disolvente
20 seguida de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea lo más apropiado.

Además, cuando los compuestos NRPA empleados en esta invención forman hidratos o solvatos, éstos también están
25 dentro del alcance de la invención.

184 #

Algunos de los compuestos de esta invención son quirales y, como tales, se someten a preparación mediante rutas de síntesis quiral, o se pueden separar mediante medios de resolución cromatográficos convencionales. Las formas ópticas
5 de los compuestos de esta invención están todas dentro del alcance de la invención.

La utilidad de los compuestos NRPA empleados en la presente invención como agentes médicos en el tratamiento de la dependencia de la nicotina (tal como dependencia o
10 adicción al tabaco) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) se demuestra por la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos convencionales y, en particular, en los ensayos descritos a continuación. Estos incluyen la unión al receptor nicotínico neuronal, renovación de dopamina y
15 modelos animales de depresión (conducta desesperada en el ratón) y ansiedad (anticonflicto de Vogel). Tales ensayos proporcionan también un medio mediante el cual se pueden comparar las actividades de los compuestos de esta invención entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos.
20 Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo a un ser humano, para el tratamiento de dichas enfermedades.

Ensayos biológicos

25

Procedimientos

Ensayo de unión al receptor: La eficacia de los compuestos activos para suprimir la unión de la nicotina a los sitios de receptores específicos se determina por el siguiente procedimiento que es una modificación de los procedimientos de Lippiello, P. M. and Fernandes, K. G. (en The Binding of L-[³H]Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)) y Anderson, D. J. and Arneric, S. P. (en Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cystisine, ³H-Nicotine and ³H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261-67 (1994)). Se alojaron ratas Sprague-Dawley (200 a 300 g) de Charles River en grupos en jaulas de alambre de acero inoxidable suspendidas y se mantuvieron en un ciclo lumínico de 12 horas de luz/oscuridad (período de luz de 7 a.m. a 7 p.m.). Las ratas recibieron una dieta convencional Purina Rat Chow y agua *ad libitum*. Las ratas se sacrificaron por decapitación. Inmediatamente después de la decapitación se extirparon los cerebros. Las membranas se prepararon a partir de tejido cerebral conforme a los procedimientos de Lippiello and Fernandez (Molec Pharmacol, 29, 448-454 (1986) con ciertas modificaciones. Se extirparon los cerebros completos, se lavaron con tampón enfriado en hielo y se homogeneizaron a 0°C en 10 volúmenes de tampón (peso/volumen) usando un homogeneizador Brinkmann Polytron™, en la posición 6 durante 30 segundos. El tampón consistía en Tris HCl 50 mM

186 #

a un pH de 7,5 a temperatura ambiente. El homogeneizado se sedimentó por centrifugación (10 minutos; 50.000 x g; de 0° a 4°C). Se separó el líquido sobrenadante por decantación y las membranas se resuspendieron lentamente con el Polytron y se centrifugaron de nuevo (10 minutos; 50.000 x g; de 0 a 4°C). Después de la segunda centrifugación, las membranas se resuspendieron en tampón de ensayo a una concentración de 1,0 g/100 ml. La composición del tampón de ensayo convencional fue Tris HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 2 mM, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 2 mM y tenía un pH de 7,4 a temperatura ambiente.

Se llevaron a cabo ensayos de rutina en tubos de ensayo de vidrio de borosilicato. La mezcla de ensayo estaba compuesta típicamente de 0,9 mg de proteína de membrana en un volumen de incubación final de 1,0 ml. Se prepararon tres grupos de tubos, conteniendo los tubos en cada grupo 50 µl de vehículo, de blanco o de solución de compuesto de ensayo, respectivamente. A cada tubo se añadieron 200 µl de [³H]-nicotina en tampón de ensayo, seguidos por 750 µl de la suspensión de membrana. La concentración final de nicotina en cada tubo fue de 0,9 nM. La concentración final de citisina en el blanco fue de 1 µM. El vehículo estaba compuesto por agua desionizada que contenía 30 µl de ácido acético 1N por 50 ml de agua. Los compuestos de ensayo y citisina se disolvieron en vehículo. Los ensayos se iniciaron agitando en un dispositivo Vortex después de la adición de

la suspensión de membrana al tubo. Las muestras se incubaron a una temperatura de 0° a 4°C en un baño de agitación de agua con hielo. Las incubaciones se terminaron por filtración rápida a vacío a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/BTM usando un recolector de tejido con varios colectores BrandelTM. Después de la filtración inicial de la mezcla de ensayo, los filtros se lavaron dos veces con tampón de ensayo enfriado en hielo (5 ml cada vez). Los filtros se colocaron entonces en viales de recuento y se mezclaron vigorosamente con 20 ml de Ready SafeTM (Beckman) antes de cuantificar la radiactividad. El recuento de las muestras se realizó en un contador de centelleo líquido LKB Wallach RackbetaTM con una eficacia del 40-50%. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.

Cálculos: La Unión específica (C) a la membrana es la diferencia entre la unión total en las muestras que contienen únicamente vehículo y membrana (A) y la unión no específica en las muestras que contienen la membrana y citisina (B), es decir,

$$\text{Unión específica} = (C) = (A) - (B)$$

La unión específica en presencia de compuesto de ensayo (E) es la diferencia entre la unión total en presencia de compuesto de ensayo (D) y la unión no específica (B), es decir, $(E) = (D) - (B)$

$$\% \text{ de Inhibición} = (1 - ((E)/(C))) \times 100$$

Los compuestos de la invención que se ensayaron en el ensayo anterior presentaron valores de IC_{50} inferiores a 10 μM .

Renovación de dopamina: Se administró una dosis a las 5 ratas por inyección subcutánea u oralmente (sonda nasogástrica) y luego se decapitaron 1 ó 2 horas después. Se diseccionó rápidamente el núcleo accumbens (rebanadas de 2 mm, a 4°C en sacarosa 0,32 M), se colocó en ácido perclórico 0,1N y luego se homogeneizó. Después de centrifugar, se 10 ensayaron 10 μl de sobrenadante por HPLC-EDC. La renovación/utilización de dopamina (DA) se calculó como la relación de concentraciones en el tejido de los metabolitos ([DOPAC] + [HVA]) a DA y se expresó como porcentajes respecto al control.

15 Ensayo de comportamiento desesperado en el ratón: Se ensayó la capacidad de diversos agentes para retrasar el inicio del estado de inmovilidad en un ensayo de comportamiento desesperado (Porsolt RD; Bertin A; Jalfre M; 1979; Arch Int Pharmacodyn Ther; 229 (2), páginas 327-36. 20 Como sujetos se usaron ratones macho CD-1 de Charles River, que pesaban 14 a 16 g a la llegada y 25-35 g en el momento del ensayo. Los ratones se alojaron de diez en diez en las jaulas en condiciones convencionales de laboratorio en un ciclo lumínico de luz/oscuridad de 7 a.m. a 7 p.m. durante 25 al menos 7 días antes de la experimentación. El alimento y

el agua estaban disponibles *ad libitum* hasta el momento del ensayo. Todos los compuestos se administraron en un volumen de 10 ml/kg. Los vehículos del agente dependían de la solubilidad del compuesto, aunque el ensayo puede realizarse típicamente usando solución salina o agua destilada como vehículo de la inyección.

El compuesto de ensayo se administró a los sujetos (por vía subcutánea (s.c.), intraperitoneal (i.p.) u oral (p.o.) en un momento predeterminado de pretratamiento. En el momento del ensayo, los grupos de diez ratones se colocaron individualmente en vasos de precipitados de 1000 ml llenos de agua hasta la marca de 700 ml a 22-23°C. Se inició un ensayo de cinco minutos después de colocar el último sujeto en el vaso, tomando puntuaciones cada treinta segundos. Las puntuaciones eran 1 para un baño inmóvil y 0 para un baño con movimiento. Para cada sujeto se sumaron las diez puntuaciones y los datos se analizaron mediante los ensayos U de Kruskal-Wallis y de Mann-Whitney.

Ensayo anticonflicto de Vogel: Se evaluó la capacidad de diversos agentes para aumentar la respuesta en condiciones de castigo usando una modificación del procedimiento descrito por Vogel, Beer and Clody (Psychopharmacologia 21(1); 1971). Las cámaras de ensayo comprendían unas cajas de Plexiglass transparentes (de 25 cm de longitud x 22 cm de anchura x 22 cm de altura) equipadas con un tubo de bebida de acero

inoxidable y un suelo formado por barras de acero inoxidable, alojadas en armarios de madera con aislamiento acústico. El entrenamiento y el ensayo se llevaron a cabo en un intervalo de 900 a 1600 horas. Después de 48 horas de privación de agua, las ratas (N=8 por grupo) se colocaron en las cámaras de ensayo durante un período de entrenamiento, en el que se dejó que exploraran la cámara y bebieron sin límite durante un período de hasta tres minutos. Los animales que no localizaron la boquilla de bebida en 10 minutos se excluyeron del ensayo con agente. Se administró a los animales vehículo o agente (i.p.) y se colocaron de nuevo en las cámaras para el ensayo de conflicto después de 15 minutos de período de tratamiento previo con el agente. Después de cada 20 lametazos sin castigo, el lametazo posterior tenía como resultado una descarga de 0,5 mA (0,5 segundos de duración) aplicada entre el tubo de bebida y el suelo de rejilla. Se registró por ordenador el número de choques sufridos en un período de ensayo de 10 minutos y los datos se analizaron con ANOVA seguido por los ensayos t de Dunnett para determinar las comparaciones múltiples respecto a un único control. Los animales que no comenzaron a beber en los cinco minutos siguientes después de colocarlos en la cámara se eliminaron del experimento y se presupuso que se había producido un cambio en el comportamiento debido al tratamiento con el agente.

La administración de composiciones de esta invención puede realizarse por cualquier procedimiento que libere un compuesto de esta invención de forma sistémica y/o local. Estos procedimientos incluyen las vías orales y las vías transdérmicas y vías similares. Por lo general, los compuestos de esta invención se administran oralmente, aunque se puede utilizar la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular). Los dos compuestos diferentes de esta invención pueden administrarse conjuntamente de forma simultánea o secuencial en cualquier orden, o se puede administrar una composición farmacéutica que comprende un NRPA como los descritos antes y un antidepresivo o un ansiolítico como los descritos antes en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad y régimen de administración de los compuestos se basará, por supuesto, en el criterio del médico encargado. Así, debido a la variabilidad entre pacientes, las dosificaciones expuestas a continuación son una pauta y el médico puede aumentar o reducir las dosis del agente para conseguir la actividad que considere apropiada para el paciente particular. Al considerar el grado de actividad deseado, el médico deberá valorar una serie de factores tales como la función cognitiva, la edad del paciente, la presencia de una enfermedad previa, así como la presencia de otras enfermedades (por ejemplo cardiovascular). Los siguientes

párrafos proporcionan los intervalos de dosificación preferidos para los diversos componentes de esta invención (en base al peso de un ser humano medio de 70 kg).

En general, una dosificación eficaz para el NRPA varía en el intervalo de 0,01 a 200 mg/kg/día, preferiblemente de 0,05 a 10,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para sertralina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,01 a 1,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para paroxetina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 7,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para fluoxetina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 1,1 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para nefazodona, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 1,4 a 8,6 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para amitriptilina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía

en el intervalo de 0,1 a 3,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para imipramina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 1,5 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para bupropión, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 10,0 mg/kg/día.

10 En particular, una dosificación eficaz para fenelzina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 1,0 a 4,3 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para tranilcipromina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 0,9 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para moclobemida, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 1,0 a 15 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para venlafaxina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 5,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para diazepam, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,02 a 2,0 mg/kg/día.

5 En particular, una dosificación eficaz para alprazolam, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,003 a 0,2 mg/kg/día.

10 En particular, una dosificación eficaz para clordiazepóxido, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,07 a 1,4 mg/kg/día.

15 En particular, una dosificación eficaz para bupropión, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,1 a 0,9 mg/kg/día.

20 En particular, una dosificación eficaz para hidroxizina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,14 a 6,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para doxepina, cuando se usa en las composiciones de combinación y en los procedimientos de esta invención, varía en el intervalo de 0,3 a 4,3 mg/kg/día.

25 Las composiciones de la presente invención se

administran generalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Así, los compuestos de esta
5 invención se pueden administrar de forma individual o conjunta en cualquier forma de dosificación oral, parenteral o transdérmica convencional.

Para administración oral, una composición farmacéutica puede adoptar la forma de soluciones, suspensiones,
10 comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y formas similares. Los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato de calcio se emplean junto con diversos disgregantes como el almidón y, preferiblemente, el almidón de patata o tapioca y ciertos
15 silicatos complejos, junto con agentes ligantes como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, con frecuencia son muy útiles para la preparación de comprimidos agentes lubricantes como el estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y el talco. También se emplean
20 composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina dura y blanda rellenas; los materiales preferidos a este respecto incluyen también la lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se deseen suspensiones acuosas y/o elixires
25 para la administración oral, los compuestos de esta invención

se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes como el agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones
5 de los mismos.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones estériles de las sales solubles en agua correspondientes. Si es necesario,
10 tales soluciones acuosas se pueden tamponar de forma adecuada, y el diluyente líquido hacerse en primer lugar isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e
15 intraperitoneal. En este sentido, los medios acuosos estériles empleados se pueden obtener fácilmente por técnicas convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia.

Para administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones acuosas o parcialmente acuosas
20 estériles diluidas (normalmente en una concentración de aproximadamente de un 0,1% a un 5%), similares por otra parte a las soluciones parenterales anteriores.

Los procedimientos para preparar las diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de
25 ingrediente activo son conocidos o serán evidentes a la luz

197

de esta descripción para los técnicos en la materia. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa, 15ª Edición (1975).

Las composiciones farmacéuticas conforme a la invención
5 pueden contener de un 0,1% a un 95% de compuesto o compuestos
de esta invención, preferiblemente de un 1% a un 70%. En
cualquier caso, la composición o formulación a administrar
contendrá una cantidad de un compuesto o compuestos conforme
a la invención en una cantidad eficaz para tratar la
10 dependencia del sujeto que se trata.

198

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica [para tratar la
5 dependencia o adicción a la nicotina, la dependencia o
adicción al tabaco, para reducir los síntomas de la
deshabitación a la nicotina o para ayudar a dejar o reducir
el uso del tabaco o de sustancias de abuso,] que comprende una
combinación terapéuticamente eficaz de un agonista parcial
10 del receptor nicotínico y un agente antidepresivo o
ansiolítico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

very General.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación
1, en la que dicho antidepresivo se selecciona de un
antidepresivo tricíclico, un antidepresivo inhibidor de la
15 recaptación de serotonina (SRI), un antidepresivo atípico o
un inhibidor de la monoamina oxidasa, sus sales
farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

3. La composición farmacéutica según la reivindicación
2, en la que dicho antidepresivo se selecciona de
20 amitriptilina, imipramina, sertralina, paroxetina,
fluoxetina, bupropión, nefazodona, tranilcipromina,
moclobemida, venlafaxina o fenelzina, sus sales
farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación
25 1, en la que dicho agente ansiolítico se selecciona de una

benzodiazepina, un ansiolítico no benzodiazepínico, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que dicho agente ansiolítico se selecciona de diazepam, alprazolam, hidroxizina o doxepina, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho agonista parcial del receptor nicotínico se selecciona de:

10 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

200 187

-57-

3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

5 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

15 9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

20 9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;

25 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

201 202

-58-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

5 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

10 9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
deca-2(10),3,8-trieno;

15 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

20 5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

25 5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

- 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;
- 10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
5 trieno;
- 4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 10 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
15 pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 20 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
25 2(10),3,6,8-tetraeno;

203 102

-60-

6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

5 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;

1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
1-etanona;

10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;

7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
10 pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;

4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
carbonitrilo;

15 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-etanona;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
20 trieno-5-carbonitrilo;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

25 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -hexadeca-

204 72

-61-

- 2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
- 5 2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-
- 2(10),3,6,8-tetraeno;
- 10 6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-
- [10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-
- 2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
- 15 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 20 7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
- 2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- 25 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

205 207

-62-

- 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5 4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
- 4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
10 2(7),3,5-trieno;
- 4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 15 5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
- 6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
- 6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
20 trieno;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
- 6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
- 25 4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

206 202

trieno;

5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

5 trieno;

6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-

2(7),3,5-trieno; y

sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros
ópticos. / 6x

10 7. Un procedimiento para tratar un mamífero que
presenta adicción al tabaco o a la nicotina, síntomas de la
deshabitación a la nicotina, dependencia del alcohol o
adicción a la cocaína o a otra sustancia, que comprende
administrar a dicho mamífero:

- 15 a. un agonista parcial del receptor nicotínico o una
de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- b. un agente antidepresivo o ansiolítico o una de sus
sales farmacéuticamente aceptables, estando
20 presentes el agonista parcial del receptor
nicotínico y el agente antidepresivo o ansiolítico
en cantidades que hacen que la composición sea
eficaz en el tratamiento de la adicción al tabaco
o a la nicotina, síntomas de la deshabitación a
la nicotina, de la dependencia del alcohol o de la
25 adicción a la cocaína o a otra sustancia.

8. ^{OK} El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el antidepresivo se selecciona de antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (SRI), antidepresivos atípicos o inhibidores de la monoamina oxidasa y sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

9. ^{OK} El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el agente ansiolítico se selecciona de agentes ansiolíticos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos y sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

10. ^{OK} El procedimiento según la reivindicación 8, en el que el antidepresivo se selecciona de amitriptilina, imipramina, sertralina, paroxetina, fluoxetina, bupropión, nefazodona, moclobemida, venlafaxina, fenelzina, tranilcipromina y sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

11. ^{OK} El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el agente ansiolítico se selecciona de diazepam, clordiazepóxido, buspirona, hidroxizina o doxepina o una de sus sales farmacéuticamente activas o uno de sus isómeros ópticos.

12. ^{OK} El procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho agonista parcial de la nicotina se selecciona de:

9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

208 270

-65-

- 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 15 3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 20 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 25 9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-

209 212

-66-

- a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
5 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-carboxaldehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
10 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
15 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
20 9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
25 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;

210 272

-67-

6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]penta-
deca-2(10),3,8-trieno;

5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

5 6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;

4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
10 trieno-4-carbonitrilo;

4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;

15 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;

10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-fluoro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;

20 4-metil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

4-trifluorometil-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;

4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
25 2(10),3,5,8-tetraeno;

211 272

-68-

6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

10 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;

15 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;

cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;

20 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
1-etanona;

10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;

7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;

25 4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-

212 1/2

-69-

trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

5 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;

1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;

4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;

10 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;

6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

15 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

20 5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

25 6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

213 4

-70-

5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

5 6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}] -
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
10 2(10),3,5,8-tetraeno;

6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

15 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}] -
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
20 trieno;

4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;

5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;

25 4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-

214 2/6

-71-

2(7),3,5-trieno;

5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-

2(7),3,5-trieno;

5,6-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-

5 trieno;

6-trifluorometil-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-

trieno;

6-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno;

10 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;

6-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno;

11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;

4-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

15 trieno;

5-nitro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno;

5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

trieno;

20 6-hidroxi-5-metoxi-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-

2(7),3,5-trieno; y

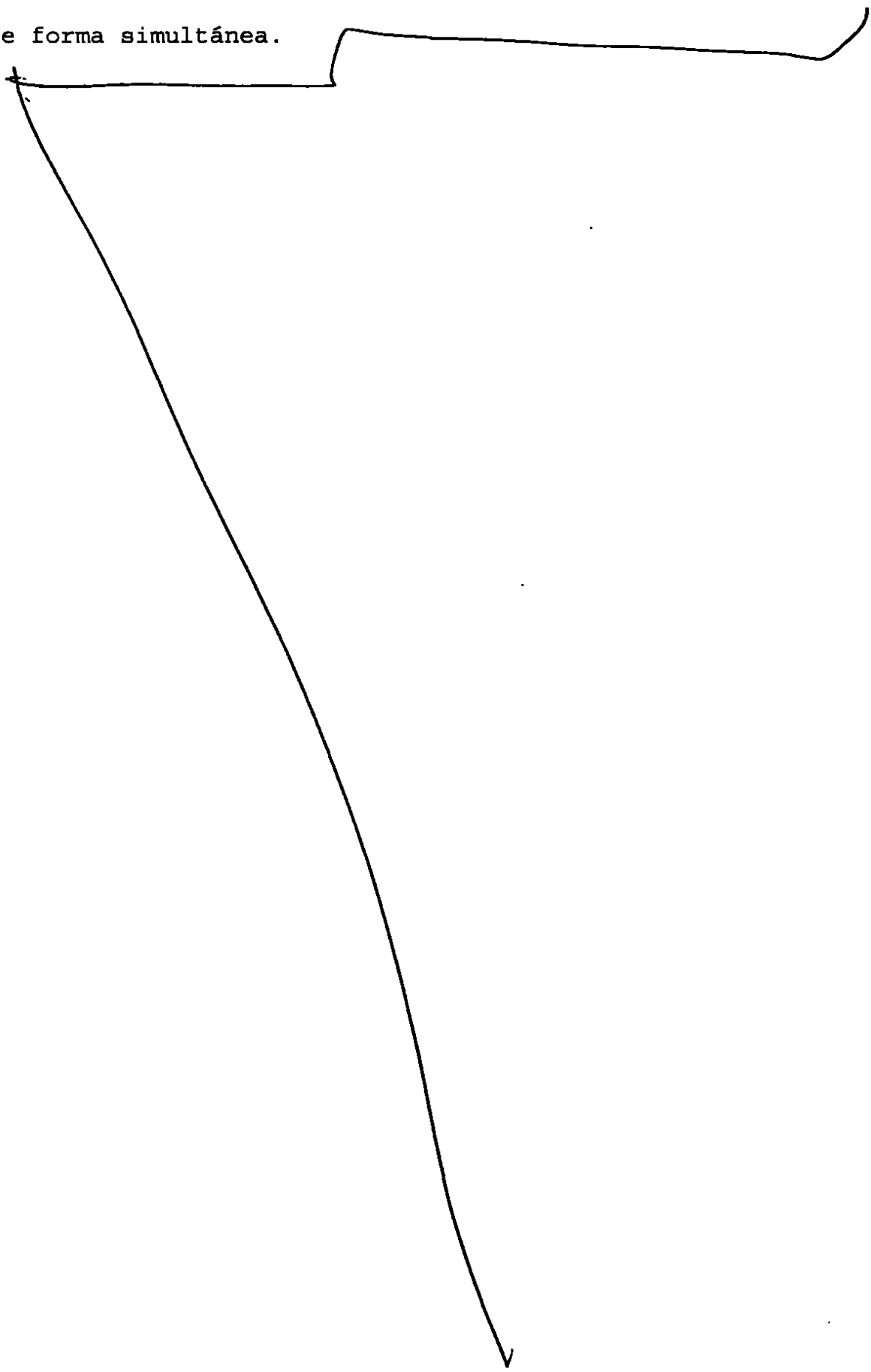
sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

13. ⁶⁴ El procedimiento según la reivindicación 7, en el
25 que el agonista parcial del receptor nicotínico y el agente

215 #12

-72-

antidepressivo o ansiolítico se administran sustancialmente de forma simultánea.



Resumen

Se describen composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la dependencia o adicción a la nicotina, de la dependencia o adicción al tabaco, para reducción de los
5 síntomas de la deshabituación a la nicotina o para ayudar a dejar o reducir el uso del tabaco o de sustancias de abuso. Las composiciones farmacéuticas están compuestas por una combinación terapéuticamente eficaz de un agonista parcial del receptor nicotínico y un agente antidepresivo o
10 ansiolítico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe el procedimiento para usar estos compuestos.

217 22

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:	(51) INT. CL.
(22) FECHA DE PRESENTACION:	(71) SOLICITANTE : PFIZER PRODUCTS INC.
(30) PRIORIDAD:	
(31) No. DE SOLICITUD: 60/151,089	(72) INVENTOR/ES : JOTHAM WADSWORTH, EDMUND PATRICK HARRIGAN, BRIAN THOMAS O'NEILL, STEVEN BRADLEY SAND.
(32) FECHA DE PRESENTACION: 27-08-99	(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE
(33) PAIS: US	

(54) TITULO : COMPOSICION FARMACEUTICA PARA LA PREVENCION Y TRATAMIENTO DE LA ADICCION A LA NICOTINA EN UN MAMIFERO.

(57) RESUMEN :

Se describen composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la dependencia o adicción a la nicotina, de la dependencia o adicción al tabaco, para reducción de los síntomas de la deshabituación a la nicotina o para ayudar a dejar o reducir el uso del tabaco o de sus sustancias de abuso. Las composiciones farmacéuticas están compuestas por una combinación terapéuticamente eficaz de un agonista parcial del receptor nicotínico y un agente antidepresivo o ansiolítico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe el procedimiento para usar estos compuestos.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1
- Nombre e identificación del Inventor 1
- Título o nombre de la Invención 1
- Descripción 182
- Reivindicaciones 200
- Resumen 218
- Comprobante de Pago 3

[]

[]

[]

[]

[]

[]

[]

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

[]

[]

[]

[]

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02063870 00000000 Folios: 221
Fecha (AMD): 2008-08-25 17:23:21
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTADO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-63870

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES: * Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES Indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 28 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-63870

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1906Clasificación Internacional Patentes: A61K³¹/44⁵, 31/44, 31/44⁵.

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|---|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

* El título debe estar acorde con capítulo reivindicatorio y descriptivo

Bogotá, D.C., 20 de noviembre de 2000.

202012

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-63870

AUTO 3036

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 23 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022