

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12

1	OPOSICION A:	
☒	Patente de Invención	☐ Marca Colectiva
☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐ Marca de Certificación
☐	Diseño Industrial	☐ Lema Comercial
☐	Esquema de Trazado para Circuitos Integrados	
☐	Marcas de Productos o Servicios	
2	SOLICITUD PUBLICADA	
	Número del expediente: 02-084-188	
	Solicitante: Pfizer Products Inc.	
	Apoderado: Carlos R. Olarte	
	Título de la nueva creación o denominación del signo	
	"UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO, CRÓNICO Y/O EL DOLOR NEUROPÁTICO Y LAS MIGRAÑAS."	
	Gaceta 532 de 30/09/03, Página 336 Número de Publicación 49	
3	OPOSICION PRESENTADA POR:	
OPOSITOR	Nombre: Tecnoquímicas S.A. Dirección: Calle 23 No 17-39 Teléfono: (002) 882.65.55 Fax: (002) 883.65.59 Domicilio: Cali	IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☒ C E ☐ Otro ☐ Número: 890 300 486-5
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra 17 No. 88-23, Of 205 Teléfono: 821 26.31 E-mail: reyes_abogados@cable.net.co Fax: 821 26.42 Domicilio: Bogotá, D C	IDENTIFICACION C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655
4	FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION	
	Causal: Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I Decisión 486 de 2000) Violación De los artículos 14 16, 18 y 20 -d	
	Justificación: VER ANEXO	
5	Comprobante de pago No. 0394 650 (Oposición) Fecha: 26-12-2003 0394 662 (Próмога) Fecha: 26-12-2003	

140
135

6

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA

141
136**Señor****SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO****E.****S.****D.**

REF: EXPEDIENTE 02-084-188**TÍTULO SOLICITADO: "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO, CRÓNICO Y/O NEUROPÁTICO Y LAS MIGRAÑAS"****PUBLICACIÓN: Gaceta 532 de 30-09-2003, número de publicación 49****SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS, INC****APODERADO: CARLOS R. OLARTE****TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en desarrollo de lo dispuesto por los artículos 42 y siguientes de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **02-084-188**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

142
137

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mi cliente está interesado, por su misma condición de industria farmacéutica, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

3.1. La composición farmacéutica para el tratamiento del dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña conformada por:

- a) agonistas parciales de receptores de nicotina
- b) agentes analgésicos y
- c) un vehículo farmacéuticamente aceptable, carece de nivel inventivo en virtud del conocimiento previo de los constituyentes de dicha composición.

El solicitante en la memoria descriptiva de la solicitud colombiana en trámite, admite que los compuestos de NRPA (agonista parcial de receptores de nicotina) son conocidos y pueden ser obtenidos mediante procedimientos descritos en documentos como la WO 98/18798 o la WO 99/35131; de igual manera, estos compuestos pueden ser fácilmente sintetizados por expertos en la industria usando métodos convencionales de síntesis orgánica. Si partimos de este hecho, queda claro que, estos compuestos no suponen aporte novedoso alguno a la solicitud en curso, pues en el estado de la técnica se encuentran documentos que permiten llegar a ellos mediante técnicas de uso común.

Del mismo modo, los analgésicos que se incluyen en la composición descrita en la reivindicación 2, son seleccionados del grupo de analgésicos opioides, antagonistas de NMDA, inhibidores de la COX-2, inhibidores de la COX-1,

agentes para la migraña, entre muchos otros, que, son ampliamente conocidos y empleados en la industria farmacéutica.

Por ejemplo, los analgésicos opioides descritos en la reivindicación 3 como son la hidrocodona, meperidina, hidromorfona, codeína y tramadol, son compuestos cuyas primeras revelaciones datan de 1925, 1939, 1942, 1954 y 1965 respectivamente¹.

Los analgésicos inhibidores de la COX-2: Rofecoxib y Celecoxib mencionados en la Reivindicación 6, se revelan en las patentes US 5474995 de 1995 y US 5466823 también de 1995.

Los agentes analgésicos anestésicos descritos en la Reivindicación 7 como la lidocaína, etidocaína, ropivacaína, también se encuentran en el estado de la técnica en las patentes US 2441498 (1948), US 3812147 (1972), WO 8500599 (1985), respectivamente.

Los compuestos terapéuticos para la migraña como Eleptriptan, Rizatriptan - entre otros-, revelados en la reivindicación 10, se describen en las patentes US 5545644 y US 5298520.

Por lo anterior, queda más que demostrado el conocimiento de dichos principios activos y su revelación anterior a la fecha de publicación de la solicitud colombiana en trámite.

3.2. Los compuestos descritos en la reivindicación 15 al igual que su efecto carecen de novedad y nivel inventivo puesto que la solicitud internacional WO 98/18798 (publicada el 7 de mayo de 1998) en su página 6 revela compuestos azabíclicos piridona-fusionados como:

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

¹ The Merck Index. Twelfth Edition. Versión 12:3. 2000.

144
139

- 9- etil -1, 2, 3, 4, 5, 6- hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2a] [1,5] diazocin- 8-ona
- 9- fluoro -1, 2, 3, 4, 5, 6- hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2a] [1,5] diazocin- 8-ona, entre otros, que son idénticos a los consignados en la solicitud colombiana en curso.

Adicionalmente, entre los usos atribuidos a estos compuestos en la WO 98/18978 encontramos que son empleados en el tratamiento de hiperquinesia, manía, dislexia, esquizofrenia, analgesia, entre otras patologías. Esto significa que su uso en el tratamiento del dolor ya había sido revelado y que por ello su inclusión en una composición farmacéutica para ese fin carece de nivel inventivo.

En el mismo sentido, la patente europea EP 1 078 837 A2 publicada antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada, en la reivindicación 6 describe algunos compuestos agonistas parciales de la nicotina que se pretenden proteger en la reivindicación 15 de la solicitud CO 02-084-188, a saber:

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

Por otra parte, es interesante analizar cómo lo expuesto en la solicitud colombiana y en especial en sus reivindicaciones (1 a 34), carece de especificidad, en la medida en que pretende proteger un sinnúmero de posibles compuestos como consecuencia de las múltiples alternativas de combinación dentro de la composición farmacéutica y del método de tratamiento. La amplitud de lo invocado en la presente solicitud no permite precisar un único compuesto, ni mucho menos como se analizará más adelante, una combinación específica para el tratamiento de una enfermedad en particular.

no def

En virtud de lo anteriormente expuesto y de lo descrito en el artículo 30 de la Decisión 486, llamo la atención en cuanto a que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser

claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción" (negrita y subrayado fuera del texto.) De igual manera, el Manual del Inventor² dentro del subtítulo "Características de un capítulo reivindicatorio", menciona que **"Deben definir en forma clara, precisa y concisa las características novedosas de la invención"** (subrayado y negrilla fuera de texto).

3.3. La solicitud pretende el patentamiento de un método terapéutico

Las reivindicaciones 17, 18 y 33 revelan "un método para tratar el dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero, respectivamente una cantidad eficaz atenuante del dolor de una composición farmacéutica como la definida en la reivindicación principal".

Sea lo primero recordar que según el artículo 51 de la Decisión 486, el alcance de la protección conferida por la patente está determinado "por el tenor de las reivindicaciones". La clara e inequívoca redacción transcrita demuestra, sin más, que la protección solicitada en las reivindicaciones 17, 18 y 33 versa única y exclusivamente en el método de tratamiento en cuestión, sin que sea dado realizar interpretaciones diversas sobre el alcance pretendido. Una simple lectura de dichas reivindicaciones demuestra que el objeto de la solicitud es un método terapéutico para el tratamiento humano o animal, excluido expresamente de la posibilidad de obtener patente según el artículo 20 (d) de la Decisión 486.

Lo expuesto supone que las reivindicaciones mencionadas son inaceptables a la luz del ordenamiento subregional andino, por la clara e inequívoca pretensión de obtener exclusiva sobre un método de tratamiento, cuyo patentamiento está expresamente prohibido por la norma citada.

De igual manera es importante resaltar en este punto de la solicitud que, si la novedad y el nivel inventivo están dados por la combinación de dos grupos de principios activos en una formulación farmacéutica, y a su administración

² Manual del Inventor, Oficina de Comunicaciones de la SIC, 1997, Página 19.

como parte de un método terapéutico, no hace falta ser un experto en la materia para saber que el efecto sinérgico pretendido está dado por el efecto combinado de los principios activos, orientado al logro de un resultado mayor al que produciría la suma del efecto de cada uno de ellos individualmente considerado.

En farmacología y en la industria farmacéutica son muy comunes y conocidas las combinaciones de varios fármacos, y para ello existen múltiples ejemplos que no viene al caso mencionar, debido a su amplia divulgación y uso. La combinación de un compuesto como el descrito en la solicitud colombiana con otro tipo de agente como los mencionados en dicha reivindicación tiene la misma finalidad que en lo expuesto anteriormente, esto es, hacer que el efecto en el tratamiento del dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña, sea mayor que aquel que se obtendría mediante la administración individual de los componentes. Para el caso en cuestión no sólo son conocidos tales componentes, sino que es absolutamente predecible la posibilidad de su combinación y la obtención del efecto sinérgico pretendido. Es bien sabido que la combinación de moléculas que tienen diferente mecanismo de acción puede ser utilizada para el tratamiento de una misma patología o de manifestaciones relacionadas, pues el efecto deseado se puede conseguir modificando el sistema biológico en diferentes niveles.

El despacho debería considerar, además del conocimiento individual de los componentes de la combinación farmacéutica pretendida, la predecibilidad del pretendido efecto sinérgico entre ambas sustancias por obra de la identidad de funciones, la compatibilidad y complementariedad de sus mecanismos de acción y del tratamiento de los síntomas o diversas manifestaciones para una patología determinada, razón por la cual la caracterización que nos ocupa carece de nivel inventivo.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14 a 20 (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2° de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI PRUEBAS

Ruego que se tenga como tal, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, la siguiente:

- 5.1. Copia de la solicitud internacional WO 98/18798.
- 5.2. Copia de la patente europea EP 1 078 637 A2.

VII. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

- 1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
- 2. Poder para actuar.
- 3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
- 4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2° de la Decisión 486.
- 5. Copia para correr traslado al solicitante.
- 6. El mencionado en el acápite de pruebas.

~~148~~
143**VIII NOTIFICACIONES**

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. TECNOQUÍMICAS las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en Calle 23 No. 7-39 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44655 de C.S.J.

149

144

RAMIREZ NARANJO
NOTARIA 144

AA 3286877



ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS
TREINTA Y NUEVE (No. 4.539)
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento del Valle del Cauca, República de
Colombia, a los VEINTITRES (23) días
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - -

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali,
identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: --

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y
representación de TECNOQUIMICAS S.A., sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida
mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de
junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali --

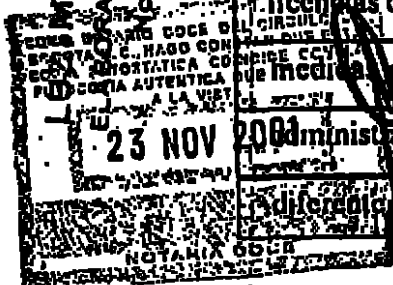
SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 e Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la P 44655 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección en Carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante
con poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad
industrial y para la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos
represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
cancelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de
naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO.

4539
0523

MERY CORREA
NOTARIA DE ESCRITURAS
Cali

23 NOV 2001



que en todos los asuntos arriba determinados, tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

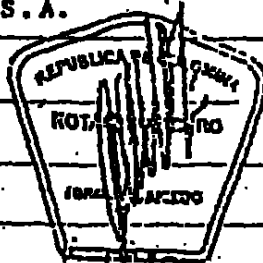
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No. 5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrigió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

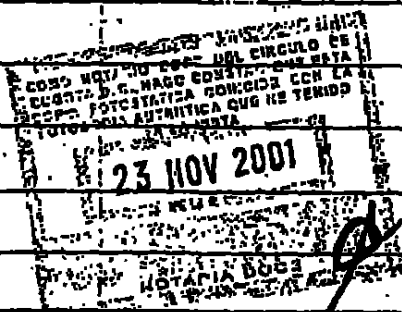
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO



150 159148 145
EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE
COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA
PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE
A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 8861339

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 1
0036226328

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:

TECNOQUIMICAS S A

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CL. 23 No. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 No. 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 007049-04

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,300,466 -5

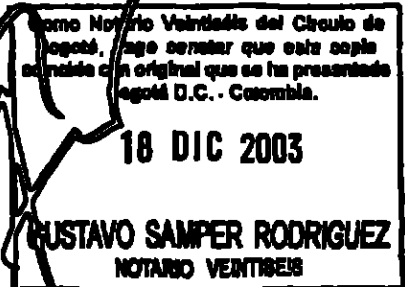
C E R T I F I C A :

CONSTITUCION: POR ESCRITURA NRO. 2670 DEL 12 DE
JUNIO DEL AÑO 1957, NOTARIA SEGUNDA CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 01 DE JULIO DEL AÑO
1957 BAJO EL NRO. 16627 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA
SOCIEDAD DENOMINADA:
COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 8438 DEL 30 DE DICIEMBRE
DEL AÑO 1970, NOTARIA SEGUNDA CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 07 DE ENERO DEL AÑO
1971 BAJO EL NRO. 42260 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRANS-
FORMO DE LIMITADA----- EN COMANDITA POR ACCIONES -----
BAJO EL NOMBRE DE:
COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES
(SIC)

C E R T I F I C A :



FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

159149

QUE POR LA ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21
DE ABRIL DEL AÑO 1972, NOTARIA SEGUNDA CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DEL AÑO
1972 BAJO EL NRO. 00794 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU
NOMBRE DE:
COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES
(SIC)
POR EL DE:
TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C.A.

C E R T I F I C A :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NRO. 3255 DEL 30 DE AGOSTO
DEL AÑO 1983, NOTARIA DECIMA DE CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AGOSTO DEL AÑO
1983 BAJO EL NRO. 62343 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRANS-
FORMO DE COMANDITA POR ACCIONES EN ANONIMA-----
BAJO EL NOMBRE DE:
TECNOQUIMICAS S A

C E R T I F I C A :

REFORMAS:

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No. INS	LIBRO
4075	05-09-1957	02 CALI	27-09-1957	16922	
5718	28-11-1957	02 CALI	30-12-1957	17242	
5507	31-12-1957	01 CALI	13-03-1958	17529	
3124	16-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18365	
3325	29-07-1958	01 CALI	17-10-1958	18366	
5726	17-12-1958	01 CALI	12-05-1959	19258	
2374	12-05-1959	01 CALI	03-06-1959	19368	
2793	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22616	
2794	20-06-1961	01 CALI	07-07-1961	22617	
6365	30-12-1961	01 CALI	23-01-1962	23489	
1383	21-03-1962	01 CALI	28-03-1962	23850	
3396	28-05-1963	01 CALI	11-06-1963	26016	
8853	30-12-1963	01 CALI	23-01-1964	27107	
5718	28-11-1957	02 CALI	10-02-1964	27181	
2743	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27681	
2744	29-04-1964	01 CALI	06-05-1964	27682	
7057	21-10-1964	01 CALI	22-10-1964	28591	
1693	26-04-1965	01 CALI	28-04-1965	29569	
1799	10-05-1966	01 CALI	11-05-1966	31623	
2498	18-11-1966	04 CALI	25-11-1966	32757	
2792	27-12-1966	04 CALI	05-01-1967	33009	
2209	25-09-1967	04 CALI	04-10-1967	34591	
6933	20-12-1967	02 CALI	28-12-1967	35082	
6363	14-11-1968	02 CALI	26-11-1968	37141	
7711	31-12-1968	02 CALI	04-02-1969	37615	
5597	30-09-1969	02 CALI	18-10-1969	39341	
5211	27-08-1970	02 CALI	04-09-1970	41379	
6576	07-10-1971	02 CALI	14-10-1971	44154	
7286	08-11-1971	02 CALI	10-11-1971	44367	
8042	03-12-1971	02 CALI	21-12-1971	44716	

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 3
0036226328

6209	05-10-1973	02 CALI	15-10-1973	05505 IX
8741	31-12-1973	02 CALI	08-03-1974	07636 IX
9270	31-12-1974	02 CALI	31-01-1975	11772 IX
9504	31-12-1974	02 CALI	04-04-1975	12441 IX
7566	05-12-1975	02 CALI	09-01-1976	15581 IX
2671	09-05-1980	02 CALI	22-10-1980	41529 IX
779	10-03-1982	10 CALI	03-08-1982	54655 IX
4324	10-11-1982	10 CALI	30-06-1983	61172 IX
1269	18-03-1986	10 CALI	01-04-1986	83730 IX
5089	24-09-1986	10 CALI	29-09-1986	87933 IX
7064	04-11-1987	10 CALI	19-11-1987	02552 IX
7065	04-11-1987	10 CALI	19-11-1987	02553 IX
5929	14-07-1989	10 CALI	26-07-1989	20225 IX
8569	29-09-1989	10 CALI	02-10-1989	22250 IX
10571	04-12-1992	10 CALI	15-12-1992	60929 IX
10249	18-12-1995	10 CALI	20-12-1995	10214 IX
2359	22-05-1997	03 CALI	27-05-1997	03813 IX
2624	30-06-2000	03 CALI	07-07-2000	04740 IX
3814	15-09-2000	03 CALI	18-09-2000	06381 IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES
HASTA EL 01 DE ENERO DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL. LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO: A) LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS Y ALIMENTOS NATURALES Y/O PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA Y SERVICIOS EN GENERAL. B) INVERTIR EN SOCIEDADES O EMPRESAS DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE DE LA SOCIEDAD MERCANTIL, NACIONAL O EXTRANJERA, QUE TENGAN COMO ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS. D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE

153 159151 2
148

EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION. PARA LOS FINES DE SU DIRECCION, ADMINISTRACION Y REPRESENTACION, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ORGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS.

LA DIRECCION DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE, EN PRIMER TERMINO A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y EN SEGUNDO LUGAR, A LA JUNTA DIRECTIVA COMO DELEGADA DE AQUELLA.

LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSION DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACION, LA ENAJENACION O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCION O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACION MODIFICACION DEL CONTRATO SOCIAL. 2) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERES DE LA SOCIEDAD.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRA ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS: C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS. E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL. F) FIJAR LAS POLITICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONOMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSION Y DE PRODUCCION; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCION Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMAS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACION Y EL FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD.

G) DETERMINAR LA APLICACION QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARACTER DE RESERVAS DE INVERSION, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO: 1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA, GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAICES CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE; 3) HACER INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTIA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL; 4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTIA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL (COLOMBIANA O A US\$300.000.00 L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPANIA A LA CELEBRACION DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES. M) SERVIR DE ORGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPANIA.

LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA COMPANIA, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRAN ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE CON IGUALDAD DE FUNCIONES Y CALIDADES. TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPANIA CON EXCEPCION DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL, SI LOS HUBIERE, ESTARAN SOMETIDOS EN EL DESEMPEÑO DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES.

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACION INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACION LEGAL DE LA COMPANIA, LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRAN CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECCION A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPANIA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO SOCIAL O QUE TENGAN CARACTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACION DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES;

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 6
0036226328

PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSAS ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPAÑIA TENGA INTERES E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CREDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

PARAGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACION Y SIN REQUERIR AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACION, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACION DE CUANTIA ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA, BIEN SEAN ELAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 393

FECHA: 1993/01/20

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

FECHA INSCRIPCION: 1993/01/26

NRO. 62203

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C. 14,445,880

PRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C. 14,949,561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN B. DE LOS RIOS GUTIERREZ

C.C. 17,108,621

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C. 14,434,582

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 38

FECHA: 1992/02/03

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1992/06/05

NRO. 54016

LIBRO: 09.

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 52

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

FECHA: 1999/03/26

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/05/10 NRO. 03193

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/24 NRO. 03622

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

SUPLENTES

FRANCISCO JOSE BARBERI O.

GUSTAVO SANCHEZ L.

C.C. 14,445,880

C.C. 16,625,960

JUAN MANUEL BARBERI O.

VICTOR ROSA G.

C.C. 14,949,561

C.C. 6,811,102

JUAN B. DE LOS RIOS G.

CARLOS ALBERTO JIMENEZ

C.C. 17,108,621

C.C. 16,702,695

EMILIO SARDI A.

ERNESTO TRUJILLO PEREZ

C.C. 14,434,582

C.C. 14,984,104

DIEGO QUIJANO REISSNER

ANA MARIA ALVAREZ

C.C. 16,615,708

C.C. 31,170,896

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 54

FECHA: 2000/03/31

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02989

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA

NIT. 860,039,453

REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO

NRO: S/N

FECHA: 2000/04/27

FECHA INSCRIPCION: 2000/05/03 NRO. 02990

LIBRO: 09

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

159155

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRE A:JUAN CARLOS GUTIERREZ GONZALEZ
C.C. 16,737,040
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO

NRO: S/N

FECHA: 2001/09/03

FECHA INSCRIPCION: 2001/10/25

NRO. 06933

LIBRO: 09

LA FIRMA ARTHUR ANDERSEN & CIA. LTDA
NOMBRE A:GLORIA CRISTINA BLANCO GIRALDO
C.C. 66,827,344
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

QUE EL 25 DE JULIO DEL AÑO 1996 BAJO EL NRO. 00144 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 5235 DEL 19 DE JULIO DEL AÑO 1996, NOTARIA DECIMA DE CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ALBERTO QUINTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO.

14.440.778 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA, EL REPRESENTANTE EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) PRESENTAR EN LA ADMINISTRACION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES O DEL ORGANISMO QUE HAGA SUS VECES Y FIRMAR EN REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, LAS DECLARACIONES DEL IMPUESTO SOBRE LA RENTA Y COMPLEMENTARIOS QUE CORRESPONDA A LA SOCIEDAD, Y TODAS LAS DEMAS DECLARACIONES QUE LA SOCIEDAD DEBA PRESENTAR ANTE DICHA ENTIDAD, TALES COMO LA DE VENTAS, RETENCION EN LA FUENTE, TIMBRE Y CUALESQUIER OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR.

B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D)

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 9
0036226328

53

PARA DAR RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION EN RELACION CON LOS IMPUESTOS ADMINISTRADOS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL. E) Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

C E R T I F I C A :

QUE EL 02 DE AGOSTO DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00323 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2719 DEL 15 DE JULIO DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPEGUI, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 16.633.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 23 NRO. 4-66, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJ R DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA

POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. R) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 05 DE OCTUBRE DEL AÑO 1999 BAJO EL NRO. 00356 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 3703 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 1999, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE AL SENOR A PIO CLAUDIO GUTIERREZ BOTERO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE MEDELLIN, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.238.529 DE MEDELLIN, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE

155

TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTO INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 06 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2001 BAJO EL NRO. 00213 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 2873 DEL 10 DE JULIO DEL AÑO 2001, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A MARIA TERESA CANON DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PENA NIETO IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.483.439 DE BOGOTA Y ANGELA MARIA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL Y EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CREDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LAS CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACION, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRESTAMO EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICION DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS O DECLARACIONES QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPUBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO. LOS APODERADOS SUSCRIBIRAN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARACTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE

PODER. LOS APODERADOS SE CENIRAN RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER NOTIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00298 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 307 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES; ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORQUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR,

157

CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO (CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACRENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACRENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS, HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00300 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 309 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BARRANQUILLA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL DE LA ZONA ATLANTICA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BARRANQUILLA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VENTILE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 13 DE FEBRERO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00301 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 310 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO MUTIS, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BUCARAMANGA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No.

91.200.418 DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO, Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS - INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA

GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

QUE EL 04 DE MARZO DEL AÑO 2002 BAJO EL NRO. 00318 DEL LIBRO V, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO LA ESCRITURA NRO 308 DEL 31 DE ENERO DEL AÑO 2002, NOTARIA TERCERA CALI

MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A HERNANDO ANGULO MOYANO, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 19.322.139 DE BOGOTA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS

166 159164 20
161

LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$27,200,000,000.00	54,400,000	\$500.00
SUSCRITO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00
PAGADO		
\$27,123,804,000.00	54,247,608	\$500.00

C E R T I F I C A :

QUE EL 27 DE MARZO DE 2001 BAJO EL NRO. 1979 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO EN LA CAMARA DE COMERCIO UN DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA MARZO 21 DE 2001, EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A.

MATRIZ: TECNOQUIMICAS S.A.
DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS, QUÍMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIO Y AGRÍCOLAS, ALIMENTOS, COSMÉTICOS Y DE TOCADOR Y PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR.

SUBORDINADA: ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. - ADHINTER S.A.

SISTEMA DE INFORMACION NACIONAL EMPRESARIAL

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 19
0036226328

162

C E R T I F I C A :

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABLES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO, DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

C E R T I F I C A :

DADO EN CALI

A LOS 23 DIAS DEL MES DE MAYO

DE 2,002 HORA: 15:50:09

LA INFORMACION SUMINISTRADA EN LA PRESENTE CERTIFICACION, ES RESPONSABILIDAD EXCLUSIVA DE LA CAMARA DE ORIGEN.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

EL SECRETARIO

123456

[Signature] 12B
Como Notario Veintiseis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con el original que se ha presentado legatá D.C., Colombia.
18 DIC 2003
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

FECHA: 23 DE MAYO

DE 2,002

HORA: 15:50:09

PAGINA 18
0036226328

DOMICILIO: PALMIRA. VALLE DEL CAUCA
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE ADHINTER S.A. SE DESARROLLAN EXCLUSIVAMENTE EN LA ZONA FRANCA DEL PACIFICO CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ADHESIVOS MEDICINALES TALES COMO CIRAS, VENDITAS, ESPARADRAPOS, PARCHES, VENDAS; ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA TALES COMO CINTAS, PEGANTES, PAPELES ADHESIVOS Y CINTAS ADHESIVAS PARA USO INDUSTRIAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. ADHINTER S.A., LA CANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREINTA MIL (2.440.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.007050-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 7 39
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CR. 7 No. 22 122
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
TECNOQUIMICAS
UBICADO EN LA:
CL. 23 No. 4 66
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2002.

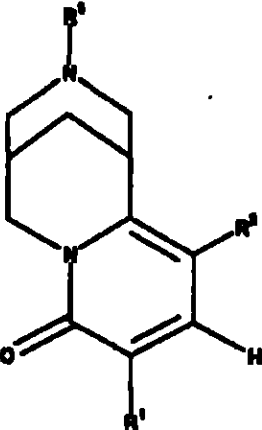
C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA-MERCANTIL EL 27 DE MARZO DE 2002.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: C07D 471/18, A61K 31/44, 31/445, 31/455 H (C07D 471/18, 221:00, 221:00, 221:00)	A1	(11) International Publication Number: WO 98/18798 (43) International Publication Date: 7 May 1998 (07.05.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/01282 (22) International Filing Date: 15 October 1997 (15.10.97) (30) Priority Date: 60/028,804 30 October 1996 (30.10.96) US (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. (US/US): 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): O'NEILL, Brian, Thomas (US/US): 18 Clapboard Hill Road, Old Saybrook, CT 06475 (US). (74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BR, BG, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KR, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NR, SN, TD, TO). Published With international search report.	
(54) Title: PYRIDONE-RELATED AZABICYCLIC- OR CYTIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN ADDICTION THERAPY (57) Abstract Pyridone-fused azabicyclic compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts and prodrugs, wherein R¹, R² and R³ are defined below, intermediates and methods for their preparation. Compositions and methods for using compounds of formula (I) in the treatment of neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function such as nicotine addiction, Huntington's Chorea, urdive dyskinesia, hyperkinesia, mania, dyslexia, schizophrenia, analgesia, attention deficit disorder (ADD), multi-infarct dementia, age related cognitive decline, epilepsy, neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function, senile dementia of the Alzheimer's type, Parkinson's disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety, obesity, Tourette's Syndrome and ulcerative colitis.  (I)		

130
165**PYRIDONE-FUSED AZABICYCLIC- OR CYTISINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN ADDICTION THERAPY****Background of the invention**

This invention relates to azabicyclic compounds. More particularly it relates to pyridone-fused azabicyclic compounds of the formula I below. Compounds of formula I are useful in the treatment of addictive disorders such as the use of tobacco or other nicotine containing products and also for the treatment or prevention of withdrawal symptoms caused by cessation of chronic or long term use of tobacco products. These compounds are also useful in the treatment of Huntington's Chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, mania, dyslexia, schizophrenia, analgesia, attention deficit disorder (ADD), multi-infarct dementia, age related cognitive decline, epilepsy, neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function such as Huntington's Chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, mania, dyslexia, schizophrenia, analgesia, attention deficit disorder (ADD), multi-infarct dementia, age related cognitive decline, epilepsy, neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function, senile dementia of the Alzheimer's type, Parkinson's disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety, obesity, Tourette's Syndrome and ulcerative colitis.

The compounds of this invention may also be used in combination with a anti-depressants such as imipramine in order to treat both the cognitive decline and depression associated with AD; in combination with serotonin uptake inhibitors such as Zoloft to treat both the cognitive decline and depression associated with AD; in combination with muscarinic agonists in order to stimulate both central muscarinic and nicotinic receptors; in combination with neurotrophic factors such as NGF in order to maximize cholinergic enhancement; in combination with agents which slow or arrest AD such as amyloid or tau inhibitors.

Substances which can deliver pharmacologically relevant amounts of nicotine to the central nervous system are among the most abused substances known. These include, but not are not limited to tobacco cigarettes, and "chewing tobacco" (see J. E. Henningfield, Ph.D, New England Journal of Med. 1196, 1995). Cigarette smoking has been tied to increased risk for lung cancer, emphysema and heart disease and it is estimated 400,000 people will die in 1995 from the combined effects of nicotine abuse in the United States (see J. A. Califano, Jr., New England Journal of Med. 1214, 1995). Nicotine is a highly addicting drug with 40% of those who try smoking later becoming physically dependent upon it. Attempts to quit the use of nicotine, such as in smoking, have been largely ineffective with > 80 % of such attempts ending in failure. Most attempts to quit end in failure in the first week due to intense withdrawal and craving symptoms. An effective therapy should aid in the cessation or lessening of tobacco use, prevent withdrawal, etc prevent withdrawal symptoms, relieve craving and, simultaneously, antagonize the reinforcing effects of nicotine obtained through smoking. Currently, few therapies are available for smoking cessation and most involve replacement of cigarettes with nicotine in the form of a patch

171
166

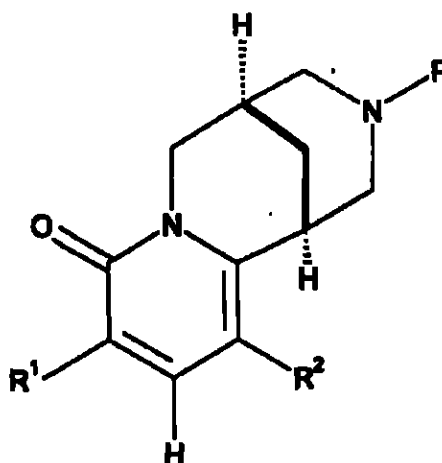
- 5 Most preferred compounds of the formula I are selected from:
- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 11-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 11-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 10 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 11-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9,11-difluoro-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;
 11-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 15 9,11-diethyl-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;
 11-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9,11-dimethyl-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;
 20 11-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9,11-diphenyl-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;
 11-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9,11-divinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 25 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;
 and
 3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one.
- Most preferred compounds of the formula I are selected from:
- 30 9-morpholino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-benzylamino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-pyrrolidino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-dimethylamino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-ecety-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 35 9-(2-tetrahydrofuranyl)-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;

172
169

-8-

- 5 9-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 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-fluoro-4-chlorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-
 8-one;
 10 9-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-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-one;
 9-(2-thiazoyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one.

The invention also relates to compounds of the formula



III

- 15 wherein P is defined as R³ or is selected from t-butoxycarbonyl (t-BOC), acetyl, benzoyl, trifluoroacetyl and carbobenzyloxy (CBZ) and R¹ and R² are each independently selected from H, halo, boronic acid, carboxy, carboxyaldehyde, cyano, ethynyl, acyl, 2-propenyl, amino, mono and dialkylamino, aryl and heteroaryl with the proviso that R¹ and R² are not both
 20 hydrogen.

- Preferred compounds of the formula III, as described above, are those wherein P is t-BOC, acetyl and trifluoroacetyl and each R¹ and R² is independently selected from hydrogen, fluoro, bromo, chloro, iodo, (C₁-C₆)alkyl, carboxy, carboxyaldehyde, cyano, acetyl, propanoyl, 2,2-dimethylpropanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl, pentanoyl, 2-propenyl, dimethylamino, with
 25 the proviso that R¹ and R² are not both hydrogen.

Most preferred compounds of formula III are selected from:

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 078 637 A2

473
168

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
28.02.2001 Bulletin 2001/09

(51) Int Cl.7: A61K 45/06

(21) Application number: 00307254.3

(22) Date of filing: 23.08.2000

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

- Harrigan, Edmund Patrick
Groton, Connecticut 06340 (US)
- O'Neill, Brian Thomas
Groton, Connecticut 06340 (US)
- Sando, Steven Bradley
Groton, Connecticut 06340 (US)

(30) Priority: 27.08.1999 US 181089 P

(71) Applicant: Pfizer Products Inc.
Groton, Connecticut 06340 (US)

(74) Representative:
Simpson, Alison Elizabeth Fraser et al
Urquhart-Dykes & Lord,
30 Welbeck Street
London W1G 8ER (GB)

(72) Inventors:
• Coe, Jetham Wadsworth
Groton, Connecticut 06340 (US)

(54) Composition for the treatment and prevention of nicotine addiction containing a nicotine receptor agonist and an anti-depressant or anti-anxiety drug

(57) 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 pharma-

ceutical 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.

EP 1 078 637 A2

174
169

Description

Background of the invention

[0001] 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. 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 outcomes of other smoking cessation therapies.

[0002] 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 WO 9955880-A1. The foregoing applications are owned in common with the present application and are incorporated herein by reference in their entireties.

[0003] 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. 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 combination with anxiolytic agents, such as for example, a benzodiazepine (e.g. diazepam, alprazolam, chlordiazepoxide) or non-benzodiazepine anxiolytics (e.g. buspirone, hydroxyzine, dexepin) 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.

[0004] 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 will die of diseases directly related to tobacco use, and many smokers will suffer sig-

nificant morbidity.

[0005] 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.

[0006] 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

[0007] 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.

[0008] 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, venlafaxine or a pharmaceutically acceptable salt or their optical isomers thereof. A preferred antidepressant is bupropion hydrochloride or one of its optical isomers.

[0009] 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-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;

175
170

and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 15 mg/kg/day

[0052] In particular, an effective dosage for venlafaxine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 5.0 mg/kg/day

[0053] 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

[0054] 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

[0055] 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

[0056] 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

[0057] 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

[0058] 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

[0059] 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 can be administered individually or together in any conventional oral, parenteral or transdermal dosage form.

[0060] 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 various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex allicates, 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 tabletting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this 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.

[0061] 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 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.

[0062] 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.

[0063] 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).

[0064] 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.

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, transylpromine, moclobemide, venlafaxine, 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 pharmaceutically composition according to Claim 1, wherein said nicotine receptor partial agonist is selected from

8-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;
 8-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;
 8-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-8-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 3-benzyl-8-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;
 8-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 8-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;
 8-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;
 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;
 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;
 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;
 6-oxo-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 4,6-difluoro-10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 5-fluoro-10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 4-ethynyl-5-fluoro-10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 5-ethynyl-10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{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;
 10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-fluoro-10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-methyl-10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-nitro-10-azatetracyclo[8.3.1.0^{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;
 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;
 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-oxo-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;

177
172

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-tri-
en-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-tri-
en-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; $\frac{1}{2}$
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-tri-
en-5-yl]-1-ethanone;
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-tri-
en-5-yl]-1-propanone;
4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
3,5-triene-5-carbonitrile; $\frac{1}{2}$
5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
3,5-triene-4-carbonitrile; $\frac{1}{2}$
8-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}]hexa-
deca-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),
3,5,8-tetraene;
5-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.
0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-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}]hepta-
deca-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;
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),
3,5,8-tetraene;
7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),
3,5,8-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}]tri-
deca-2(7),3,5-triene;
5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tri-
deca-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;
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}]tri-
deca-2,4,6-triene;
8-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-tri-
en-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-tri-
en-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;
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. 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 nicotine receptor partial agonist or a phar-
maceutically acceptable salt thereof; and
- 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 or nicotine
addiction, nicotine withdrawal symptoms, al-

178
173

cohol dependence or cocaine or other substance addiction.

8. The method of claim 7, 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.

9. The method according to claim 7 wherein the anxiolytic agent is selected from benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic agents and their pharmaceutically acceptable salts and optical isomers.

10. The method according to claim 8 wherein the anti-depressant is selected from amitriptyline, imipramine, sertraline, paroxetine, fluoxetine, bupropion, nefazodone, moclobemide, venlafaxine, phenazine, tranlycypromine, and the pharmaceutically acceptable salts and optical isomers thereof.

11. The method according to claim 9 wherein the anxiolytic agent is selected from diazepam, chlordiazepoxide, buspirone, hydroxyzine or doxepin or a pharmaceutically acceptable salt or an optical isomer thereof.

12. The method according to claim 8, wherein the nicotine partial agonist is selected from

6-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;
 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;
 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;
 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;
 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;
 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[9.3.1.0^{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[9.3.1.0^{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;
 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),

179
174

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-pen-
taene;
5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexa-
deca-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;
10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-tri-
en-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-tri-
en-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;
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-tri-
en-5-yl]-1-ethanone;
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-tri-
en-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^{4,9}]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}]hexa-
deca-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),
3,5,8-tetraene;
5-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.
0^{4,9}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-(trifluoromethyl)-7-thia-5,14-diazatetracyclo
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),
3,5,8-tetraene;
6,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hepta-

deca-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;
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;
6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),
3,5,8-tetraene;
7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,9}]hexadeca-2(10),
3,5,8-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}]tri-
deca-2(7),3,5-triene;
5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tri-
deca-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;
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}]tri-
deca-2,4,8-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-tri-
en-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-tri-
en-5-ol;
4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
3,5-triene;
5-nitro-1-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 op-
tical isomer thereof.

13. The method according to claim 7, wherein the nic-
otinic receptor partial agonist and the anti-depres-

ant or anxiolytic agent are administered substantially simultaneously.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

10

~~180~~ 40
175

#

181 176

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion : RESOLUCION 00000002 Folios: 42
Fecha (GUB): 2003-12-25 14:04:16
Remite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NTT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 94,650
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2003

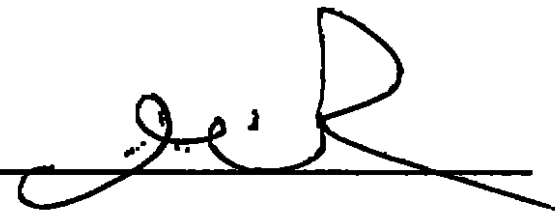
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21269862	26/12/2003	1,632,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	212,000.00
	TOTAL :	212,000.00

SOM: DOSCIENTOS DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

42

102,177

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02004100 00000002

Folios: 42

Fecha (AMD): 2003-12-26 14:04:16

NIT : 000176089

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPOSICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 -- 94,632

FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2003

******* CONSIGNACION *******

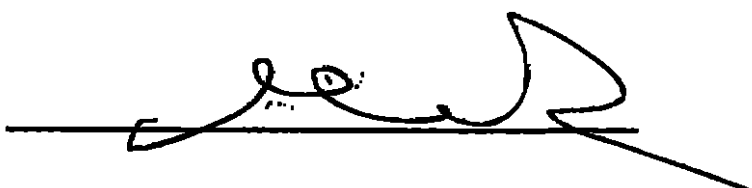
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21267862	26/12/2003	1,632,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-00	PRORROGA DE TERMINOS	60,000.00
31	PRORROGA DE TERMINOS	60,000.00
TOTAL :		60,000.00

SON: SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICANDO AL EXPEDIENTE No. _____

COPIA
TRASLADO
183

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

178

1 OPOSICION A:		
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Diseño Industrial ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados ☐ Marcas de Productos o Servicios	☐ Marca Colectiva ☐ Marca de Certificación ☐ Lema Comercial	
2 SOLICITUD PUBLICADA	Número del expediente: 02-084-188 Solicitante: Pfizer Products Inc. Apoderado: Carlos R. Olarte Título de la nueva creación o denominación del signo: "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO, CRÓNICO Y/O EL DOLOR NEUROPÁTICO Y LAS MIGRAÑAS." Gaceta: 532 de 30/09/03, Página 336 Número de Publicación: 49	
3 OPOSICION PRESENTADA POR:		
OPOSITOR	Nombre: Tecnoquímicas S.A. Dirección: Calle 23 No. 7-39 Teléfono: (092) 882.55.55 Fax: (092) 883.88.89 Domicilio: Cali	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890 300 466-5
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.28.31 E-mail: reyes_abogados@cable.net.co Fax: 621.28.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44855
4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION: Causa: Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Violación De los artículos 14, 16, 18 y 20 -d Justificación: VER ANEXO.		
5 Comprobante de pago No. <u>0394 650</u> (Oposición) Fecha <u>26-12-2003</u> <u>0394 652</u> (Prórroga) Fecha <u>26-12-2003</u>		

6

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**FIRMA:** 

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE 02-084-188

TÍTULO SOLICITADO: "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO, CRÓNICO Y/O NEUROPÁTICO Y LAS MIGRAÑAS"

PUBLICACIÓN: Gaceta 532 de 30-09-2003, número de publicación 49

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS, INC

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en desarrollo de lo dispuesto por los artículos 42 y siguientes de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **02-084-188**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mi cliente está interesado, por su misma condición de industria farmacéutica, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

3.1. La composición farmacéutica para el tratamiento del dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña conformada por:

- a) agonistas parciales de receptores de nicotina**
- b) agentes analgésicos y**
- c) un vehículo farmacéuticamente aceptable, carece de nivel inventivo en virtud del conocimiento previo de los constituyentes de dicha composición.**

El solicitante en la memoria descriptiva de la solicitud colombiana en trámite, admite que los compuestos de NRPA (agonista parcial de receptores de nicotina) son conocidos y pueden ser obtenidos mediante procedimientos descritos en documentos como la WO 98/18798 o la WO 99/35131; de igual manera, estos compuestos pueden ser fácilmente sintetizados por expertos en la industria usando métodos convencionales de síntesis orgánica. Si partimos de este hecho, queda claro que, estos compuestos no suponen aporte novedoso alguno a la solicitud en curso, pues en el estado de la técnica se encuentran documentos que permiten llegar a ellos mediante técnicas de uso común.

Del mismo modo, los analgésicos que se incluyen en la composición descrita en la reivindicación 2, son seleccionados del grupo de analgésicos opioides, antagonistas de NMDA, inhibidores de la COX-2, inhibidores de la COX-1,

agentes para la migraña, entre muchos otros, que, son ampliamente conocidos y empleados en la industria farmacéutica.

Por ejemplo, los analgésicos opioides descritos en la reivindicación 3 como son la hidrocodona, meperidina, hidromorfona, codeína y tramadol, son compuestos cuyas primeras revelaciones datan de 1925, 1939, 1942, 1954 y 1965 respectivamente¹.

Los analgésicos inhibidores de la COX-2: Rofecoxib y Celecoxib mencionados en la Reivindicación 6, se revelan en las patentes US 5474995 de 1995 y US 5466823 también de 1995.

Los agentes analgésicos anestésicos descritos en la Reivindicación 7 como la lidocaína, etidocaína, ropivacaína, también se encuentran en el estado de la técnica en las patentes US 2441498 (1948), US 3812147 (1972), WO 8500599 (1985), respectivamente.

Los compuestos terapéuticos para la migraña como Elepriptan, Rizatriptan - entre otros-, revelados en la reivindicación 10, se describen en las patentes US 5545644 y US 5298520.

Por lo anterior, queda más que demostrado el conocimiento de dichos principios activos y su revelación anterior a la fecha de publicación de la solicitud colombiana en trámite.

3.2. Los compuestos descritos en la reivindicación 15 al igual que su efecto carecen de novedad y nivel inventivo puesto que la solicitud internacional WO 98/18798 (publicada el 7 de mayo de 1998) en su página 6 revela compuestos azabíclicos piridona-fusionados como:

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

¹ The Merck Index. Twelfth Edition. Versión 12:3. 2000.

- 9- etil -1, 2, 3, 4, 5, 6- hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2a] [1,5] diazocin- 8-ona
- 9- fluoro -1, 2, 3, 4, 5, 6- hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2a] [1,5] diazocin- 8- ona, entre otros, que son idénticos a los consignados en la solicitud colombiana en curso.

Adicionalmente, entre los usos atribuidos a estos compuestos en la WO 98/18978 encontramos que son empleados en el tratamiento de hiperquinesia, manía, dislexia, esquizofrenia, analgesia, entre otras patologías. Esto significa que su uso en el tratamiento del dolor ya había sido revelado y que por ello su inclusión en una composición farmacéutica para ese fin carece de nivel inventivo.

En el mismo sentido, la patente europea EP 1 078 637 A2 publicada antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada, en la reivindicación 6 describe algunos compuestos agonistas parciales de la nicotina que se pretenden proteger en la reivindicación 15 de la solicitud CO 02-084-188, a saber:

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

Por otra parte, es interesante analizar cómo lo expuesto en la solicitud colombiana y en especial en sus reivindicaciones (1 a 34), carece de especificidad, en la medida en que pretende proteger un sinnúmero de posibles compuestos como consecuencia de las múltiples alternativas de combinación dentro de la composición farmacéutica y del método de tratamiento. La amplitud de lo invocado en la presente solicitud no permite precisar un único compuesto, ni mucho menos como se analizará más adelante, una combinación específica para el tratamiento de una enfermedad en particular.

En virtud de lo anteriormente expuesto y de lo descrito en el artículo 30 de la Decisión 486, llamo la atención en cuanto a que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser

claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción" (negrita y subrayado fuera del texto.) De igual manera, el Manual del Inventor² dentro del subtítulo "Características de un capítulo reivindicatorio", menciona que "Deben definir en forma clara, precisa y concisa las características novedosas de la invención" (subrayado y negrilla fuera de texto).

3.3. La solicitud pretende el patentamiento de un método terapéutico

Las reivindicaciones 17, 18 y 33 revelan "un método para tratar el dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero, respectivamente una cantidad eficaz atenuante del dolor de una composición farmacéutica como la definida en la reivindicación principal".

Sea lo primero recordar que según el artículo 51 de la Decisión 486, el alcance de la protección conferida por la patente está determinado "por el tenor de las reivindicaciones". La clara e inequívoca redacción transcrita demuestra, sin más, que la protección solicitada en las reivindicaciones 17, 18 y 33 versa única y exclusivamente en el método de tratamiento en cuestión, sin que sea dado realizar interpretaciones diversas sobre el alcance pretendido. Una simple lectura de dichas reivindicaciones demuestra que el objeto de la solicitud es un método terapéutico para el tratamiento humano o animal, excluido expresamente de la posibilidad de obtener patente según el artículo 20 (d) de la Decisión 486.

Lo expuesto supone que las reivindicaciones mencionadas son inaceptables a la luz del ordenamiento subregional andino, por la clara e inequívoca pretensión de obtener exclusiva sobre un método de tratamiento, cuyo patentamiento está expresamente prohibido por la norma citada.

De igual manera es importante resaltar en este punto de la solicitud que, si la novedad y el nivel inventivo están dados por la combinación de dos grupos de principios activos en una formulación farmacéutica, y a su administración

² Manual del Inventor, Oficina de Comunicaciones de la SIC, 1997, Página 19.

como parte de un método terapéutico, no hace falta ser un experto en la materia para saber que el efecto sinérgico pretendido está dado por el efecto combinado de los principios activos, orientado al logro de un resultado mayor al que produciría la suma del efecto de cada uno de ellos individualmente considerado.

En farmacología y en la industria farmacéutica son muy comunes y conocidas las combinaciones de varios fármacos, y para ello existen múltiples ejemplos que no viene al caso mencionar, debido a su amplia divulgación y uso. La combinación de un compuesto como el descrito en la solicitud colombiana con otro tipo de agente como los mencionados en dicha reivindicación tiene la misma finalidad que en lo expuesto anteriormente, esto es, hacer que el efecto en el tratamiento del dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña, sea mayor que aquel que se obtendría mediante la administración individual de los componentes. Para el caso en cuestión no sólo son conocidos tales componentes, sino que es absolutamente predecible la posibilidad de su combinación y la obtención del efecto sinérgico pretendido. Es bien sabido que la combinación de moléculas que tienen diferente mecanismo de acción puede ser utilizada para el tratamiento de una misma patología o de manifestaciones relacionadas, pues el efecto deseado se puede conseguir modificando el sistema biológico en diferentes niveles.

El despacho debería considerar, además del conocimiento individual de los componentes de la combinación farmacéutica pretendida, la predecibilidad del pretendido efecto sinérgico entre ambas sustancias por obra de la identidad de funciones, la compatibilidad y complementariedad de sus mecanismos de acción y del tratamiento de los síntomas o diversas manifestaciones para una patología determinada, razón por la cual la caracterización que nos ocupa carece de nivel inventivo.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

191 136

IV FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14 a 20 (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI PRUEBAS

Ruego que se tenga como tal, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, la siguiente:

- 5.1. Copia de la solicitud internacional WO 98/18798.
- 5.2. Copia de la patente europea EP 1 078 637 A2.

VII. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

- 1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
- 2. Poder para actuar.
- 3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
- 4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
- 5. Copia para correr traslado al solicitante.
- 6. El mencionado en el acápite de pruebas.

192 187

VIII NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. TECNOQUÍMICAS las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada en Calle 23 No. 7-39 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44855 de C.S.J.

(51) International Patent Classification 6 : C07D 471/18, A61K 31/44, 31/445, 31/455 // (C07D 471/18, 221:00, 221:00, 221:00)	A1	(11) International Publication Number: WO 98/18798 (43) International Publication Date: 7 May 1998 (07.05.98)
(21) International Application Number: PCT/IB97/01282 (22) International Filing Date: 15 October 1997 (15.10.97) (30) Priority Date: 60/028,804 30 October 1996 (30.10.96) US (71) Applicant (for all designated States except US): Pfizer Inc. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventor; and (73) Inventor/Applicant (for US only): O'NEILL, Brian, Thomas [US/US]; 18 Clapboard Hill Road, Old Saybrook, CT 06475 (US). (74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IS, JP, KL, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, KT, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NI, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: PYRIDONE-FUSED AZABICYCLIC- OR CYTISINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN ADDICTION THERAPY		
(57) Abstract Pyridone-fused azabicyclic compounds of formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts and prodrugs, wherein R¹, R² and R³ are defined below, intermediates and methods for their preparation. Compositions and methods for using compounds of formula (I) in the treatment of neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function such as nicotine addiction, Huntington's Chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, mania, dyslexia, schizophrenia, analgesia, attention deficit disorder (ADD), multi-infarct dementia, age related cognitive decline, epilepsy, neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function, senile dementia of the Alzheimer's type, Parkinson's disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety, obesity, Tourette's Syndrome and ulcerative colitis. (I)		

194
189

PYRIDONE-FUSED AZABICYCLIC- OR CYTISINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN ADDICTION THERAPY

Background of the invention

This invention relates to azabicyclic compounds. More particularly it relates to pyridone-fused azabicyclic compounds of the formula I below. Compounds of formula I are useful in the treatment of addictive disorders such as the use of tobacco or other nicotine containing products and also for the treatment or prevention of withdrawal symptoms caused by cessation of chronic or long term use of tobacco products. These compounds are also useful in the treatment of Huntington's Chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, mania, dyslexia, schizophrenia, analgesia, attention deficit disorder (ADD), multi-infarct dementia, age related cognitive decline, epilepsy, neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function such as Huntington's Chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, mania, dyslexia, schizophrenia, analgesia, attention deficit disorder (ADD), multi-infarct dementia, age related cognitive decline, epilepsy, neurological and mental disorders related to a decrease in cholinergic function, senile dementia of the Alzheimer's type, Parkinson's disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety, obesity, Tourette's Syndrome and ulcerative colitis.

The compounds of this invention may also be used in combination with a anti-depressants such as Imipramine in order to treat both the cognitive decline and depression associated with AD; in combination with serotonin uptake inhibitors such as Zoloft to treat both the cognitive decline and depression associated with AD; in combination with muscarinic agonists in order to stimulate both central muscarinic and nicotinic receptors; in combination with neurotrophic factors such as NGF in order to maximize cholinergic enhancement; in combination with agents which slow or arrest AD such as amyloid or tau inhibitors.

Substances which can deliver pharmacologically relevant amounts of nicotine to the central nervous system are among the most abused substances known. These include, but not are not limited to tobacco cigarettes, and "chewing tobacco" (see J. E. Henningfield, Ph.D, New England Journal of Med., 1198, 1995). Cigarette smoking has been tied to increased risk for lung cancer, emphysema and heart disease and it is estimated 400,000 people will die in 1995 from the combined effects of nicotine abuse in the United States (see J. A. Califano, Jr., New England Journal of Med. 1214, 1995). Nicotine is a highly addicting drug with 40% of those who try smoking later becoming physically dependent upon it. Attempts to quit the use of nicotine, such as in smoking, have been largely ineffective with > 80 % of such attempts ending in failure. Most attempts to quit end in failure in the first week due to intense withdrawal and craving symptoms. An effective therapy should aid in the cessation or lessening of tobacco use, prevent withdrawal, etc prevent withdrawal symptoms, relieve craving and, simultaneously, antagonize the reinforcing effects of nicotine obtained through smoking. Currently, few therapies are available for smoking cessation and most involve replacement of cigarettes with nicotine in the form of a patch

- 5 Most preferred compounds of the formula I are selected from:
- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
11-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;
11-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
10 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
11-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9,11-difluoro-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;
11-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
15 9,11-diethyl-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;
11-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9,11-dimethyl-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;
20 11-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9,11-diphenyl-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;
11-vinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
9,11-divinyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
25 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;

and

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

Most preferred compounds of the formula I are selected from:

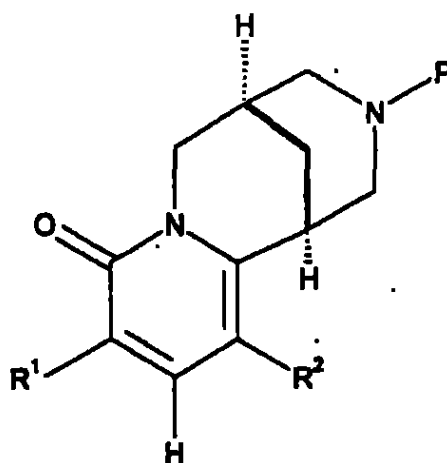
- 30 9-morpholino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-benzylamino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-pyrrolidino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-dimethylamino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
35 9-(2-tetrahydrofuranyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one
- 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-ethynyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;

196
191

-8-

- 5 9-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
 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-fluoro-4-chlorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-
 8-one;
 10 9-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-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-one;
 9-(2-thiazoyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one.

The invention also relates to compounds of the formula



III

- 15 wherein P is defined as R³ or is selected from t-butoxycarbonyl (t-BOC), acetyl, benzoyl, trifluoroacetyl and carbobenzyloxy (CBZ) and R¹ and R² are each independently selected from H, halo, boronic acid, carboalkoxy, carboxyaldehyde, cyano, ethynyl, acyl, 2-propenyl, amino, mono and dialkylamino, aryl and heteroaryl with the proviso that R¹ and R² are not both
 20 hydrogen.

- Preferred compounds of the formula III, as described above, are those wherein P is t-BOC, acetyl and trifluoroacetyl and each R¹ and R² is independently selected from hydrogen, fluoro, bromo, chloro, iodo, (C₁-C₄)alkyl, carboalkoxy, carboxyaldehyde, cyano, acetyl, propanoyl, 2,2-dimethylpropanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl, pentanoyl, 2-propenyl, dimethylamino, with
 25 the proviso that R¹ and R² are not both hydrogen.

Most preferred compounds of formula III are selected from:



197
192

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication:
28.02.2001 Bulletin 2001/09

(51) Int Cl.: A61K 45/06

(21) Application number: 00307254.3

(22) Date of filing: 23.08.2000

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

- Harrigan, Edmund Patrick
Groton, Connecticut 06340 (US)
- O'Neill, Brian Thomas
Groton, Connecticut 06340 (US)
- Sanda, Steven Bradley
Groton, Connecticut 06340 (US)

(30) Priority: 27.08.1999 US 151089 P

(71) Applicant: Pfizer Products Inc.
Groton, Connecticut 06340 (US)

(74) Representative:
Simpson, Alison Elizabeth Fraser et al
Urquhart-Dykes & Lord,
30 Welbeck Street
London W1G 8ER (GB)

(72) Inventors:
• Coe, Jotham Wadsworth
Groton, Connecticut 06340 (US)

(54) **Composition for the treatment and prevention of nicotine addiction containing a nicotine receptor agonist and an anti-depressant or anti-anxiety drug**

(57) **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 pharma-**

ceutical 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.

Description

Background of the invention

[0001] 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. 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. & Cuenzer, 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 outcomes of other smoking cessation therapies.

[0002] 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 WO 9955680-A1. The foregoing applications are owned in common with the present application and are incorporated herein by reference in their entireties.

[0003] 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. 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 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.

[0004] 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 will die of diseases directly related to tobacco use, and many smokers will suffer sig-

nificant morbidity.

[0005] 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.

[0006] 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

[0007] 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.

[0008] 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, venlafaxine or a pharmaceutically acceptable salt or their optical isomers thereof. A preferred antidepressant is bupropion hydrochloride or one of its optical isomers.

[0009] 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-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;

199 194

and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 15 mg/kg/day

[0052] In particular, an effective dosage for venlafaxine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 5.0 mg/kg/day

[0053] 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

[0054] 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

[0055] 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

[0056] 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

[0057] 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

[0058] 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

[0059] 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 can be administered individually or together in any conventional oral, parenteral or transdermal dosage form.

[0060] 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 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 tabletting purposes. Solid compositions of a similartype are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this 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.

[0061] 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 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.

[0062] 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.

[0063] 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).

[0064] 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.

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, tranylcypromine, moclobemide, venlafaxine, or phenelzine.

200
195

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 pharmaceutically 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-8-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;
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;
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;
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;
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;
4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
4-nitro-10-aza-tricyclo[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;
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;
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;

201
196

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-tri-
en-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-tri-
en-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; $\frac{1}{2}$
1-(11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-tri-
en-5-yl)-1-ethanone;
1-(11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-tri-
en-5-yl)-1-propanone;
4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
3,5-triene-5-carbonitrile; $\frac{1}{2}$
5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
3,5-triene-4-carbonitrile; $\frac{1}{2}$
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}]hexa-
deca-2(10),3,5,8-tetraene;
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;
5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hepta-
deca-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;
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}]tri-
deca-2(7),3,5-triene;
5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tri-
deca-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;
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}]tri-
deca-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-tri-
en-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-tri-
en-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;
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. 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 nicotine receptor partial agonist or a phar-
maceutically acceptable salt thereof; and
- 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 or nicotine
addiction, nicotine withdrawal symptoms, al-

202

197

cohol dependence or cocaine or other substance addiction.

8. The method of claim 7, 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.

9. The method according to claim 7 wherein the anxiolytic agent is selected from benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic agents and their pharmaceutically acceptable salts and optical isomers.

10. The method according to claim 8 wherein the anti-depressant is selected from amitriptyline, imipramine, venlafaxine, paroxetine, fluoxetine, bupropion, nefazodone, moclobemide, venlafaxine, phenelzine, tranylcypromine, and the pharmaceutically acceptable salts and optical isomers thereof.

11. The method according to claim 9 wherein the anxiolytic agent is selected from diazepam, chlordiazepoxide, buspirone, hydroxyzine or doxepin or a pharmaceutically acceptable salt or an optical isomer thereof.

12. The method according to claim 8, 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;
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;
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;
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;
8-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;
8-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;
8-methyl-5-thio-5-dioxo-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
10-aza-tricyclo[8.3.1.0^{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;
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).

203
198

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-pen-
taene;
5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexa-
deca-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;
8-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-tri-
en-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-tri-
en-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;
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-tri-
en-5-yl]-1-ethanone;
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-tri-
en-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^{4,9}]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}]hexa-
deca-2(10),3,5,8-tetraene;
5,6-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;
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}]hepta-

deca-2(11),3,5,7,8-pentaene;
7-methyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.
0^{4,9}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
8-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;
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-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}]tri-
deca-2(7),3,5-triene;
5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tri-
deca-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;
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}]tri-
deca-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-tri-
en-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-tri-
en-5-ol;
4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),
3,5-triene;
5-nitro-1-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 op-
tical isomer thereof.

13. The method according to claim 7, wherein the nic-
otine receptor partial agonist and the anti-depres-

sanro and/or agent are administered substantially simultaneously.

~~204~~
-199

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

18