



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD -

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

02-84188

54. TÍTULO UNA COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO, CRONICO Y/O EL DOLOR
NEUROPATICO Y LAS MIGRAÑAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK 31/00, AGIK 45/06

71 SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC.

DOMICILIO

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CT 06340
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO CARLOS R. UARTE

22. BOGOTÁ, D. C., SEPTIEMBRE 18, 2002

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 084188

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 02084188 00000000

Folios: 139

Fecha (2001): 2002-03-19 17:21:40

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton, CT 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución New York, Estados Unidos de América.

Teléfono

Fax

E-Mail

IDENTIFICACION

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre CARLOS R OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono 634-1500

Fax 376-2211

E-Mail patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número 79 782 747 Bta TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre Jotham Wadsworth Coe, Edmund Patrick Harrigan, Brian Thomas O'Neil, Steven Bradley Sands, Eric Jacob Watsky

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América,

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No PCT/IB01/00391

Fecha Marzo 16, 2001

Publicación Internacional No WO 01/76576

Fecha Octubre 18, 2001

⑥ Título (84)

UNA COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO, CRONICO Y/O EL DOLOR NEUROPATICO Y LAS MIGRAÑAS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A 61K 31/00, A61K 45/06

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 7, 2000

(31) Número de Solicitud

60/195,738

⑨

Comprobante de pago No 2,388

Fecha 11-01-02

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

2

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

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS E. OLARTE

FIRMA:

[Signature]
C.C. 79.782.747 de Bti T.P. 74295



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 2,388
FECHA : ENERO 11 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02004100 00000000

Folios: 139

Fecha (MES): 2002-01-19 17:21:40

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC

Resolución: 011. PAGO SITUACION DE INVENTA. PRESENTACION

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			2380	11/01/2002	800,370.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			5593	02/02/2001	356,640.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			5594	02/02/2001	356,640.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			5595	02/02/2001	356,640.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			5596	02/02/2001	356,640.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			5597	02/02/2001	356,640.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			5598	02/02/2001	356,640.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			5599	02/02/2001	356,640.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			5600	02/02/2001	356,640.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			5601	02/02/2001	356,640.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			5602	02/02/2001	356,640.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			17947	20/03/2001	533,250.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			72667	20/11/2001	533,250.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			72668	20/11/2001	533,250.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			72669	20/11/2001	533,250.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			72670	20/11/2001	533,250.00

******* CONCEPTO ******

CANT	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50095-01-01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SON: CIENTO OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Nuevo
para

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1. compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. la compañía está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario Público - Horne Engall & Freedam- sello notarial en alto relieve.

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood en sus funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete
Inglés - Español inglés
Resolución No. 2117 del / Gr.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CERTEJO LAGO CONTRA QUE ESTA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
7 SET 2002
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
NOTARIO PUBLICO

5 2

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por PFIZER PRODUCTS INC., compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a **CARLOS R. OLARTE**.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

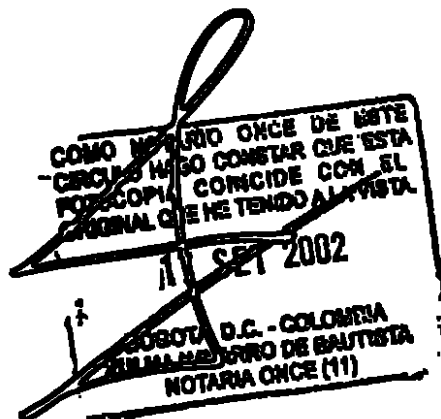
Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 15

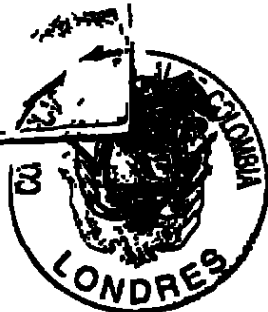


217010
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

201 FEB -11 11:03

**JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.**

2002
 17
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 18 19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE 020 7837 9803 TELEFAX 020 7837 8804
E-MAIL:CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

6

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA.

Que el Señor KENNETH GREENWOOD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por J. M. A. MASON, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General

Que PFIZER PRODUCTS INC. es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en New York, NY, Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país

Que el Señor J. TREVOR LUMB, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario KENNETH GREENWOOD

El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001)

Certificación No 01/0182

Derechos US\$106 00, CANCELADOS


JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
17 SET 2002
BOGOTA, D.E. COLOMBIA
GILMA NAVARRO LOPEZ NOTARIA PUBLICA (11)

COMO NOTARIO CANCE DE ESTE
CIRCULO HAY POSIBILIDAD QUE SEA
FOTOCOPIA. CONFIAR CON EL
ORIGINAL QUE SE ENVIÓ A LA VERA.
17 SET 2002
SANTO D.C. COLOMBIA
JEF. DE LEGALIZACIONES DE NOTARIA
NOTARIA CANCE (11)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
407608
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EN SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 FEB - 2 P 3 11
JEF. DE LEGALIZACIONES
SANTO D.C. COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of January

A los dias del mes de

19 2001, the undersigned Notary

de 19, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1 That J. Trevor Lumb

1 Que

of legal age and domiciled in U.S.A

mayor y domiciliado en

set his hand on the foregoing document.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

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

Assistant General Patent Counsel

de la persona jurídica

of the juridical person

Pfizer Inc.

4. Que la persona jurídica

4 That the juridical person

con sede en

Pfizer Inc

having its home office in

New York, NY.

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

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

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

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legítima

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

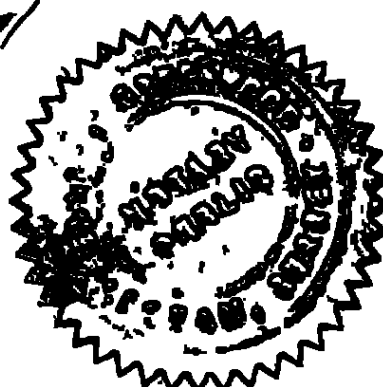
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Bogota In Surrey

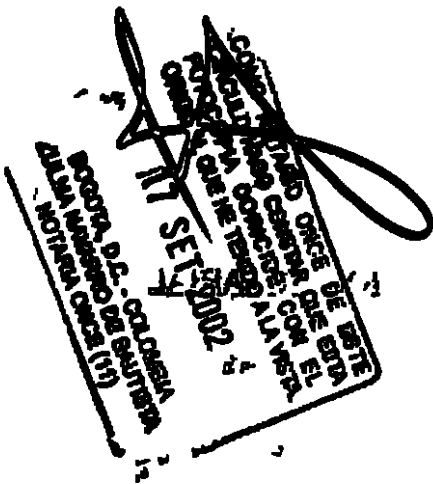
This

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN
Notary Public



El Notario Público



CERTIFICATION

day of 1999

in

CERT FIES

1991

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No D653464

Date 8 January, 2001

This document bears
the signature / seal of K Greenwood

Acting in the capacity of Notary Public

Signed by J M. A. Mason



[Handwritten signature]

For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

Corrected Verified And
in The Town Of Egham

THIS
KENNETH C. REE
NOTARY PUBLIC
HORNBY ENGLAND

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

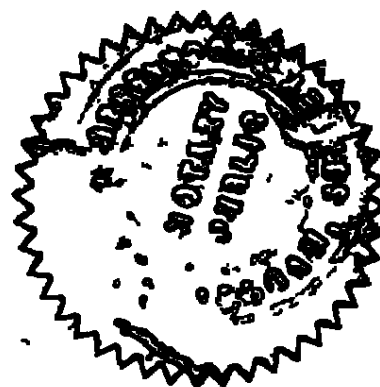
ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 288 1488

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA



POWER OF ATTORNEY

The undersigned

PFIZER PRODUCTS, INC.

located in
Eastern Point Road
Connecticut, United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

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

Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

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

Done and subscribed in New York, New York,
United States of America.

On the 2nd day of January 2001

10X

J. Trevor Lumb
Vice President

PODER

La abajo firmada.

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road
Connecticut, Estados Unidos de América

declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, cesiones, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de nombre

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones

Dado y firmado

A los

18

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO LADO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA CONCIERDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

17 SET 2002

BOGOTA D.C. - COLOMBIA
JUAN RAFAEL DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**, cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **UNA COMPOSICIÓN FARMACEUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO, CRÓNICO Y/O EL DOLOR NEUROPATICO Y LAS MIGRAÑAS**, cuanto hace a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente.

<u>(Fdo.) Jotham Wadsworth Coe</u>	<u>7 Marzo 2001</u>
Lugar, fecha y firma – Jotham Wadsworth Coe	
<u>(Fdo.) Edmund Patrick Harrigan</u>	<u>3 Abril 2001</u>
Lugar, fecha y firma – Edmund Patrick Harrigan	
<u>(Fdo.) Brian Thomas O'Neill</u>	<u>2 Marzo 2001</u>
Lugar, fecha y firma – Brian Thomas O'Neill	
<u>(Fdo.) Steven Bradley Sands</u>	<u>2 Marzo 2001</u>
Lugar, fecha y firma – Steven Bradley Sands	

(Fdo.) Eric Jacob Watsky
Lugar, fecha y firma – Eric Jacob Watsky

14 Marzo 2001

Todos firmarán en Groton, Estado de Connecticut, USA.

Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

A los 9 días del mes de Abril de 2001

(Fdo.) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PÚBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, sello notarial)

APOSTILLE

Convención de la (Haya de Octubre 1961)

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. actuando en calidad de Notario Público

4. lleva el sello/estampilla de el antedicho Notario Público

Certificado

5. en Londres

6. el 10 de Abril de 2001

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para asuntos Exteriores y de la Commonwealth

8. Número G881605

9. Sello/Estampilla

10. Firma

(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y
De la Commonwealth)

(Fdo.) B. J. Clark

Por el Secretario de Estado

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF ACUTE, CHRONIC PAIN AND/OR NEUROPATHIC PAIN AND MIGRAINES so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Jotham Wadsworth Coe 07 March 2001
Place, date and signature - Jotham Wadsworth Coe

Edmund Patrick Harrigan 03 April 2001
Place, date and signature - Edmund Patrick Harrigan

Brian Thomas O'Neill 02 March 2001
Place, date and signature - Brian Thomas O'Neill

Steven Bradley Sands 02 March 2001
Place, date and signature - Steven Bradley Sands

Eric Jacob Wankly 14 March 2001
Place, date and signature - Eric Jacob Wankly

All signed at Groton, Connecticut, USA

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

9th Day Of April 2001

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

4688

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 10 April 2001
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G881605**

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: B. J. Clark

B. J. Clark

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 October 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/76576 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00

Jacob [US/US]: Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB01/00391

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; c/o Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
8ER (GB).

(22) International Filing Date: 16 March 2001 (16.03.2001)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, ZA, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/195,738 7 April 2000 (07.04.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COE, Jotham,
Wadsworth [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
HARRIGAN, Edmund, Patrick [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US). O'NEILL, Brian, Thomas [US/US];
Pfizer Global Research and Development, Eastern Point
Road, Groton, CT 06340 (US). SANDS, Steven, Bradley
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, East-
ern Point Road, Groton, CT 06340 (US). WATSKY, Eric,

Published:

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

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

(54) Title: A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF ACUTE, CHRONIC PAIN AND/OR
NEUROPATHIC PAIN AND MIGRAINES

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions are disclosed for the treatment of acute, chronic and/or neuropathic pain. The phar-
ma- ceutical compositions are comprised of a therapeutically effective combination of a nicotine receptor partial agonist and an analgesic
agent and a pharmaceutically acceptable carrier. The analgesic agent is selected from opioid analgesics, NMDA antagonists, sub-
stance P antagonists, COX 1 and COX 2 inhibitors, tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI),
capsaicin receptor agonists, anesthetic agents, benzodiazepines, skeletal muscle relaxants, migraine therapeutic agents, anti-con-
vulsants, anti-hypertensives, anti-arrhythmics, antihistamines, steroids, caffeine, and botulinum toxin. The method of using these
compounds and a method of treating acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine in a mammal including a human is also
disclosed.

WO 01/76576 A2

**A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF ACUTE, CHRONIC PAIN
AND/OR NEUROPATHIC PAIN AND MIGRAINES**

Background of the Invention

5 The present invention relates to pharmaceutical compositions for the treatment of acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine in a mammal (e.g. human) comprising a nicotine receptor partial agonist (NRPA) and analgesic agents, including opioid analgesics, NMDA antagonists, substance P antagonists, COX 1 and COX 2 inhibitors, tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), capsaicin receptor agonists, anesthetic agents, benzodiazepines, skeletal muscle relaxants, migraine therapeutic agents, anti-convulsants, anti-hypertensives, anti-arrhythmics, antihistamines, steroids, caffeine, N-type calcium channel antagonists and botulinum toxin. The term NRPA refers to all chemical compounds which bind at neuronal nicotinic acetylcholine specific receptor sites in mammalian tissue and elicit a partial agonist response. A partial agonist response is defined here to mean a partial, or incomplete functional effect in a given functional assay. 10 Additionally, a partial agonist will also exhibit some degree of antagonist activity by its ability to block the action of a full agonist (Feldman, R.S., Meyer, J.S. & Quenzer, L.F. Principles of Neuropsychopharmacology, 1997; Sinauer Assoc. Inc.). The present invention may be used to treat mammals (e.g. humans) for acute, chronic and/or neuropathic pain with a decrease in the severity of unwanted side effects such as causing nausea and/or stomach upset.

20 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 9816798-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.

25 Analgesic agents decrease pain perception. In animal models of pain states, the above compounds inhibit acute pain perception. These compounds also inhibit pain sensitization processes in which the perception of the painfulness of a given stimulus is increased without any change in stimulus intensity. In humans, analgesic agents have also been found to decrease both acute pain perception and sensitization. Opioid analgesic agents, in particular, remain the most effective means of alleviating severe pain across a broad spectrum, including inflammatory as well as neuropathic pain states. However, even though analgesic agents have therapeutic utility in the treatment of pain, there are significant liabilities to the use of analgesic compounds. Specifically, many of these compounds that have been tested in humans can cause potentially serious side effects such as 30 gastrointestinal complications including nausea, emesis, ulcers, and constipation, respiratory depression, and psychological and physical dependence. 35

Summary of Invention

The present invention relates to a pharmaceutical composition for the treatment of acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine comprising (a) a nicotine receptor partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) an analgesic agent or
5 pharmaceutically acceptable salt thereof and (c) a pharmaceutically acceptable carrier; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating acute, chronic and/or neuropathic pain, and migraine.

A nicotinic partial agonist combined with an analgesic agent may inhibit pain sensitization and pain perception while reducing the incidence of undesirable side effects. A
10 nicotinic partial agonist combined with an analgesic agent may inhibit pain sensitization and pain perception while reducing the incidence of undesirable side effects. Nicotine has long been appreciated to have antinociceptive properties, but its use has been limited by a poor spectrum of activity, side effects, and less efficacy than opioids. This may be due to a lack of specificity of nicotine for neuromuscular, ganglionic, and central nervous system receptors.
15 The development of nicotine partial agonists with specific receptor subtype affinities is an approach to potentially reduce side effects and enhance efficacy.

In a more specific embodiment of the invention the analgesic agent is selected from opioid analgesics, NMDA antagonists, substance P antagonists, COX 1 and COX 2 inhibitors, tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors, (SSRI), capsaicin
20 receptor agonists, anesthetic agents, benzodiazepines, skeletal muscle relaxants, migraine therapeutic agents, anti-convulsants, anti-hypertensives, anti-arrhythmics, antihistamines, steroids, caffeine, N-type calcium channel antagonists and botulinum toxin.

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

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

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

6,7-dimethyl-5,8,15-triazatetracyclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene:

- 7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 8-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 5 5-methyl-7-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 7-methyl-5-oxa-6,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 4,5-difluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 4-chloro-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 10 5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 4-(1-ethynyl)-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 5-(1-ethynyl)-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 15 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
 4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 20 5-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 5-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and
 6-hydroxy-5-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene and
 their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.
 Preferably, the nicotine receptor partial agonist is selected from
 25 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 30 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carboxyaldehyde-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-
 one;
 9-(2,6-difluorophenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-
 35 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[1,2a][1,5]diazocin-8-one;
- 6-methyl-5-thia-5-dioxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
- 5 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
4-nitro-10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
- 10 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
- 15 11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
- 20 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
- 25 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and
11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol; and
- 30 their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.

In a more specific embodiment of the invention, the analgesic is selected from an opioid analgesic, such as propoxyphene (Darvon), meperidine (Demerol), hydromorphone (Dilaudid), hydrocodone (Lortab), morphine, codeine and tramadol; an NMDA antagonist such as dextromethorphan, 2-piperidinol-1-alkanol derivatives as described in the United States Patent No. 5,272,160 and incorporated herein by reference, eliprodil, and ifenprodil; a COX 2 inhibitor such as rofecoxib or celecoxib; a COX 1 inhibitor such as salicylic acid (aspirin),

diclofenac, oxicams, indomethacin, ibuprofen, and naproxen; an anticonvulsant, such as gabapentin (Neurontin), carbamazepine, pregabalin, topiramate and valproic acid; a migraine agent such as eliptriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, and naratriptan; a skeletal muscle relaxant, such as flexeril, carisoprodol (Soma), roxaxisal, norgesic and dantrium; benzodiazepines such as diazepam (Valium), chlordiazepoxide (Librium), alprazolam (Xanax) and lorazepam (Ativan); acetaminophen; anesthetic agents such as nitrous oxide, halothane, lidocaine, etidocaine, ropivacaine, chloroprocaine, sarapin and bupivacaine; capsaicin receptor agonists such as Arthricare[®]; and TCAs (tricyclic antidepressants) such as, desipramine, amitriptyline, doxepin, perphenazine, protriptyline and tranlycypromine. In another specific embodiment of this invention the analgesic agent is selected from anti-hypertensives such as clonidine; anti-arrhythmics such as mexilitene; antihistamines such as diphenhydramine and hydroxyzine, caffeine; and steroids such as prednisone, methylprednisone and decadron; serotonin uptake blockers such as paroxetine, sertraline and fluoxetine; and levodopa. In another specific embodiment of the invention the analgesic agents is selected from substance P antagonists and N-type calcium channel antagonists such as Ziconotide[®].

The invention also relates to a method of treating acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine in a mammal comprising administering to said mammal, respectively a pain attenuating effective amount of a pharmaceutical composition comprising: (a) a nicotine receptor partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) an analgesic agent or pharmaceutically acceptable salt thereof and (c) a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine.

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

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

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}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5-chloro-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 4-(1-ethynyl)-5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5-(1-ethynyl)-4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
- 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
- 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
- 4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
- 5-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene; and
- 6-hydroxy-5-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene and their pharmaceutically acceptable salts and their optical isomers.
- Preferably, the nicotine receptor partial agonist is selected from
- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
- 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[1,2a][1,5]diazocin-8-one;

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

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

30 acceptable salts and optical isomers of the foregoing compounds.

In a more specific embodiment the TCA analgesic agents are selected from doxepin, desipramine, trimipramine, perphenazine, protriptyline and tranlycypromine. In another more specific embodiment the anesthetic agents are selected from nitrous oxide, halothane, lidocaine, etidocaine, ropivacaine, chloro-procaine, sarapin and bupivacaine. In another more specific embodiment the benzodiazepine analgesic agents are selected from diazepam, chlordiazepoxide, alprazolam and lorazepam. In another more specific embodiment the

35

skeletal muscle relaxant analgesic agents are selected from flexeril, carisoprodol, robaxinal, norgesic and dantrium. In yet another more specific embodiment the migraine therapeutic agents are selected from eliotriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan and naratriptan. In yet another more specific embodiment the anticonvulsant analgesic agents are selected from

5 gabapentin, carbamazepine, topiramate, valproic acid and pregabalin. In yet another more specific embodiment the opioid analgesic agent is selected from propoxyphene, meperidine, hydro-morphone, hydrocodone, morphine, codeine and tramadol. In yet another more specific embodiment the NMDA antagonists are selected from dextromethorphan, 2-

10 piperidinol -1-alkanol derivatives as described in the United States Patent No. 5,272,160, eliprodil ifenprodil. In yet another more specific embodiment the COX 2 inhibitor analgesic agents are selected from rofecoxib and celecoxib. In yet another more specific embodiment the COX 1 inhibitor analgesic agents are selected from salicylic acid, acetaminophen, diclofenac, baclofen, piroxicam, indomethacin, ibuprofen, and naproxen. In yet another specific embodiment the analgesic agents are selected from clonidine, mexilitene,

15 diphenhydramine, hydroxyzine, caffeine, prednisone, methylprednisolone and decadron. In yet another specific embodiment the analgesic agents are selected from fluoxetine, sertraline and paroxetine. In yet another specific embodiment the analgesic agent is levodopa, Ziconotide® and substance P antagonists.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a

20 disorder or condition selected from the group consisting of diseases and conditions in which pain predominates, including acute pain, chronic pain, neuropathic pain and migraine, and including soft tissue and peripheral damage, such as acute trauma, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, musculo- skeletal pain, particularly after trauma, spinal pain, dental pain, myofascial pain syndromes, headache, episiotomy pain, and burns; deep and visceral pain, such as

25 heart pain, muscle pain, eye pain, orofacial pain, for example, odontalgia, abdominal pain, gynaecological pain, for example, dysmenorrhea, and labor pain; pain associated with nerve and root damage, such as pain associated with peripheral nerve disorders, for example, nerve entrapment and brachial plexus avulsions, amputation, peripheral neuropathies, tic douloureux, atypical facial pain, nerve root damage, and arachnoiditis; pain associated with

30 carcinoma, often referred to as cancer pain; central nervous system pain, such as pain due to spinal cord or brain stem damage; low back pain; sciatica; headache, including migraine, acute or chronic tension headache, cluster headache, temporomandibular pain and maxillary sinus pain; ankylosing spondylitis, gout; post operative pain; and scar pain, in a mammal, including a human, the method comprising administering to said mammal respectively a pain

35 attenuating effective amount of a pharmaceutical composition comprising: (a) a nicotine

receptor partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) an analgesic agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (c) a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine.

5 This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of diseases and conditions in which pain predominates, including acute pain, chronic pain, neuropathic pain and migraine, and including soft tissue and peripheral damage, such as acute trauma, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, musculo-
10 headache, episiotomy pain, and burns; deep and visceral pain, such as heart pain, muscle pain, eye pain, orofacial pain, for example, odontalgia, abdominal pain, gynaecological pain, for example, dysmenorrhea, and labor pain; pain associated with nerve and root damage, such as pain associated with peripheral nerve disorders, for example, nerve entrapment and brachial plexus avulsions, amputation, peripheral neuropathies, tic douloureux, atypical facial
15 pain, nerve root damage, and arachnoiditis; pain associated with carcinoma, often referred to as cancer pain; central nervous system pain, such as pain due to spinal cord or brain stem damage; low back pain; sciatica; headache, including migraine, acute or chronic tension headache, cluster headache, temporomandibular pain and maxillary sinus pain; ankylosing spondylitis, gout; post operative pain; and scar pain, in a mammal, including a human, the
20 method comprising administering to said mammal respectively a pain attenuating effective amount of a pharmaceutical composition comprising: (a) a nicotine receptor partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) an analgesic agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (c) a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in
25 treating acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine.

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

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

35 The chemist of ordinary skill will recognize that certain combinations of heteroatom-containing substituents listed in this invention define compounds which will be less stable

under physiological conditions (e.g., those containing acetal or animal linkages). According, such compounds are less preferred.

Detailed Description of the Invention

In combination with the NRPA, the invention includes an analgesic agent or a
5 pharmaceutically acceptable salt of compounds such as opioid analgesics, NMDA
antagonists, substance P antagonists, COX 1 and COX 2 inhibitors, tricyclic antidepressants
(TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), capsaicin receptor agonists, anesthetic
agents, benzodiazepines, skeletal muscle relaxants, migraine therapeutic agents, anti-
convulsants, anti-hypertensives, anti-arrhythmics, antihistamines, steroids, caffeine, N-type
10 calcium channel antagonists and botulinum toxin. The herein below references refer,
collectively, to quinuclidine, piperidine, ethylene diamine, pyrrolidine and azanorbornane
derivatives and related compounds that exhibit activity as substance P receptor antagonists
and that can be used, in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and
to methods of preparing the same: United States Patent 5,162,339, which issued on
15 November 11, 1992; United States Patent 5,232,929, which issued on August 3, 1993; World
Patent Application WO 92/20676, published November 26, 1992; World Patent Application
WO 93/00331, published January 7, 1993; World Patent Application WO 92/21677, published
December 10, 1992; World Patent Application WO 93/00330, published January 7, 1993;
World Patent Application WO 93/06099, published April 1, 1993; World Patent Application
20 WO 93/10073, published May 27, 1993; World Patent Application WO 92/06079, published
April 16, 1992; World Patent Application WO 92/12151, published July 23, 1992; World Patent
Application WO 92/15585, published September 17, 1992; World Patent Application WO
93/10073, published May 27, 1993; World Patent Application WO 93/19064, published
September 30, 1993; World Patent Application WO 94/08997, published April 28, 1994; World
25 Patent Application WO 94/04496, published March 3, 1994; World Patent Application WO
95/07908, published March 3, 1995; World Patent Application WO 94/20500, published
September 15, 1994; World Patent Application WO 94/13663, published June 23, 1994;
World Patent Application WO 95/16679, published June 22, 1995; World Patent Application
WO 97/08144, published March 6, 1997; World Patent Application WO 97/03066, published
30 January 30, 1997; World Patent Application WO 99/25714, published May 27, 1999; United
States Patent Application 988,653, filed December 10, 1992; United States Patent Application
026,382, filed March 4, 1993; United States Patent Application 123,306, filed September 17,
1993, and United States Patent Application 072,629, filed June 4, 1993. All of the foregoing
World Patent Applications designate the United States. The foregoing patents and patent
35 applications are incorporated herein by reference in their entirety.

2A

31

Other substance P receptor antagonists that can be used, in the pharmaceutical compositions and methods of this invention are those compounds and pharmaceutically acceptable salts described in the following references: European Patent Application EP 499,313, published August 19, 1992; European Patent Application EP 520,555, published December 30, 1992; European Patent Application EP 522,808, published January 13, 1993, European Patent Application EP 528,495, published February 24, 1993, PCT Patent Application WO 93/14084, published July 22, 1993, PCT Patent Application WO 93/01189, published January 21, 1993, PCT Patent Application WO 93/01165, published January 21, 1993, PCT Patent Application WO 93/01159, published January 21, 1993, PCT Patent Application WO 92/20661, published November 26, 1992, European Patent Application EP 517,589, published December 12, 1992, European Patent Application EP 428,434, published May 22, 1991, and European Patent Application EP 360,390, published March 28, 1990, WO 94/13863 published June 23, 1994; WO 97/08144 published March 6, 1997; WO 97/03068 published January 30, 1997; WO 99/125714 published May 27, 1999; WO 94/20500 published Sept. 15, 1994; WO 93/003300 published Jan. 7, 1993; and United States Provisional Patent No. 60/164,692 application filed Nov. 10, 1999. All of the foregoing World Patent Applications designate the United States. The foregoing patents and patent applications are incorporated herein by reference in their entirety. The particular NRPA compounds listed above, which can be employed in the method and pharmaceutical compositions of this invention, can be made by processes known in the chemical arts, for example by the methods described in WO 9818798 A1, WO 9935131-A1 and United States Provisional Patent Application No. 60/083,556 filed April 29, 1998. Some of the preparation methods useful for making the compounds of this invention may require protection of remote functionality (i.e., primary amine, secondary amine, carboxyl). The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. The need for such protection is readily determined by one skilled in the art, and is described in examples carefully described in the above cited applications. The starting materials and reagents for the NRPA compounds employed in this invention are also readily available or can be easily synthesized by those skilled in the art using conventional methods of organic synthesis. Some of the compounds used herein are related to, or are derived from compounds found in nature and accordingly many such compounds are commercially available or are reported in the literature or are easily prepared from other commonly available substances by methods which are reported in the literature.

Some of the NRPA compounds employed in this invention are ionizable at physiological conditions. Thus, for example some of the compounds of this invention are acidic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable cation. All such salts are within the scope of this

invention and they can be prepared by conventional methods. For example, they can be prepared simply by contacting the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

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

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

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

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

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

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

Biological Assays

Procedures

Receptor binding assay: The effectiveness of the active compounds in suppressing nicotine binding to specific receptor sites is determined by the following procedure which is a modification of the methods of Lippiello, P. M. and Fernandes, K. G. (in The Binding of L-[³H]Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)) and Anderson, D. J. and Americ, S. P. (in Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cytisine, ³H-Nicotine and ³H-Methylcarbamylocholine In Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261-67 (1994)). Male Sprague-Dawley rats (200-300 g) from Charles River were housed in groups in hanging stainless steel wire cages and were maintained on a 12 hour light/dark cycle (7 a.m.-7 p.m. light period). They received standard Purina Rat Chow and water *ad libitum*. The rats were killed by decapitation. Brains were removed immediately following decapitation. Membranes were prepared from brain tissue according to the methods of Lippiello and Fernandez (Molec Pharmacol, 29, 448-454, (1986) with some modifications. Whole brains were removed, rinsed with ice-cold buffer, and homogenized at 0° in 10 volumes of buffer (w/v) using a Brinkmann PolytronTM, setting 6, for 30 seconds. The buffer consisted of 50 mM Tris HCl at a pH of 7.5 at room temperature. The homogenate was sedimented by centrifugation (10 minutes; 50,000 x g; 0° to 4°C). The supernatant was poured off and the membranes were gently resuspended with the Polytron and centrifuged again (10 minutes; 50,000 x g; 0 to 4°C. After the second centrifugation, the membranes were resuspended in assay buffer at a concentration of 1.0g/100mL. The composition of the standard assay buffer was 50 mM Tris HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂ and has a pH of 7.4 at room temperature.

Routine assays were performed in borosilicate glass test tubes. The assay mixture typically consisted of 0.9 mg of membrane protein in a final incubation volume of 1.0 mL. Three sets of tubes were prepared wherein the tubes in each set contained 50µL of vehicle, blank, or test compound solution, respectively. To each tube was added 200µL of [³H]-nicotine in assay buffer followed by 750µL of the membrane suspension. The final concentration of nicotine in

each tube was 0.9 nM. The final concentration of cytosine in the blank was 1 μ M. The vehicle consisted of deionized water containing 30 μ L of 1 N acetic acid per 50 mL of water. The test compounds and cytosine were dissolved in vehicle. Assays were initiated by vortexing after addition of the membrane suspension to the tube. The samples were incubated at 0° to 4° C in an iced shaking water bath. Incubations were terminated by rapid filtration under vacuum through Whatman GF/BTM glass fiber filters using a BrandelTM multi-manifold tissue harvester. Following the initial filtration of the assay mixture, filters were washed two times with ice-cold assay buffer (5 mL each). The filters were then placed in counting vials and mixed vigorously with 20 mL of Ready SafeTM (Beckman) before quantification of radioactivity. Samples were counted in a LKB Wallach RackbetaTM liquid scintillation counter at 40-50% efficiency. All determinations were in triplicate.

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

Specific binding = (C) = (A) - (B).

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

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

The compounds of the invention that were tested in the above assay exhibited IC₅₀ values of less than 10 μ M.

Assay methods for acute pain:

Tail flick

Tail-flick testing, which tests reflex nociceptive function, follows the procedure derived from D'Amour and Smith (D'Amour, F.E., and Smith, E., A method for determining loss of pain sensation, J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 72:74-79, 1941). The test is done with a standard apparatus obtained from Columbus instruments. A beam of radiant heat from a high intensity light is focussed on the tail while the animal is manually restrained. The response time is recorded, defined as the interval between the onset of the heat stimulus and the abrupt flick of the tail. As soon as the response occurs, the heat is removed from the tail. A cutoff time of 14 seconds (or less) is set to prevent damage to the tail of an animal with deficient sensory function. The test is administered to an animal three times in a session, varying the exact location of the heat spot on the tail to minimize sensitization and potential damage. Control animals have a tail flick response latency of approximately 4.5-5.0 seconds.

Hot plate

The hot-plate test, involving central as well as peripheral mechanisms of nociceptive responding, is conducted with an IITC model 39D Analgesia Meter. A rat is placed on a surface which is maintained at 55 degrees C. The surface is surrounded by a cylinder of clear plexiglass (10 in high). The latency between the time the rat is placed on the surface and the time it licks either hindpaw or attempts escape is the hot plate latency, and the animal is immediately removed from the apparatus at this time. One determination is recorded. To prevent tissue damage, tests of non-responsive animals are terminated after 40 sec., with that time assigned as the response latency. During the week prior to testing, the rats are given brief exposures to the non-functional hot-plate to adapt them to the testing situation. Control animals respond between 10-15 seconds.

Assay method for acute and chronic pain

Formalin test

This test does not allow escape from the stimulus, but is established as a standard means to test responses to a longer-duration nociceptive chemical stimulus. The response has two phases that appear to have separate mechanisms, distinct from one another and from the responses tested using the tests listed above, that can be independently investigated only by use of this test or similar tests (see (Tjolsen et al., 1992, cited below).

Animals are adapted to the testing situation without formalin injection during the week before the test. Fifty µl of 5% formalin solution is injected subcutaneously into the dorsal surface of the right hind paw with a 30 gauge needle. The rat is then placed in an open plexiglass chamber to allow unhindered observation of the formalin-injected paw. Nociception-related behavior is quantified by counting the incidence of spontaneous flinching or shaking of the injected paw. Flinches are counted for each individual animal in periods of 1 minute starting at 1-2 min. after formalin injection, then at 5-minute intervals during the interval from 10-60 minutes. After the observation period of 1 hour, animals are sacrificed. Previous studies report that the duration of the painful stimulus in the formalin test is limited, and beyond one hour the pain is minimal (for review see Tjolsen, A., Berge, O-G., Hunskaar, S., Rosland, J.H., and Hole, K., The formalin test: an evaluation of the method, Pain, 51:5-17, 1992)

Assay method for neuropathic pain

Recently, several animal models of neuropathic pain have been developed in rats.

Bennett Model: [G. J. Bennett, Pain, 33, 87-107, 1988] Under anesthesia, the rat is placed in a prone position and an incision is made in the skin over the thigh. The fascia between the gluteus and biceps femoris muscle is dissected and the right common sciatic nerve is exposed at the level of the midthigh. Proximal to its trifurcation, the nerve is carefully dissected from its surrounding tissue over a distance of about 8 mm. In the experimental

group, ligatures are loosely tied around the common sciatic nerve. A similar dissection is performed on the contralateral side, except that the nerve is not ligated (sham surgery). A group of control animals with bilateral sham surgery is also included. Comparison of the results of the experimental and control sides of the experimental rats allows the detection of possible contralateral effects of the nerve ligation.

In general, an effective dosage for the NRPA in the range of 0.001 to 200 mg/kg/day, preferably 0.001 to 10.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for propoxyphene, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 5.7 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for meperidine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 2.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for hydromorphone, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 0.2 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for hydrocodone, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.04 to 0.6 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for morphine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 4.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for codeine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 0.3 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for 2-piperidinol-1-alkanol derivatives as described in United States Patent No.5, 272,160, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 20 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for aliprodil, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 0.4 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for ifenprodil, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 0.3 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for rofecoxib, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 0.35 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for celecoxib, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 5.7 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for salicylic acid (aspirin), when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 50.0 mg/kg/day.

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

In particular, an effective dosage for piroxicam, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 0.3 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for indomethacin, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 1.0 mg/kg/day.

5 In particular, an effective dosage for ibuprofen, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 15.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for naproxen, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 15.0 mg/kg/day.

10 In particular, an effective dosage for gabapentin, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 10.0 to 35.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for carbamazepine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 20.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for pregabalin, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 10.0 mg/kg/day.

15 In particular, an effective dosage for topiramate, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 6.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for valproic acid, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 60 mg/kg/day.

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

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

In particular, an effective dosage for rizatriptan, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.05 to 0.15 mg/kg/day.

25 In particular, an effective dosage for zolmitriptan, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 0.1 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for naratriptan, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 0.07 mg/kg/day.

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

In particular, an effective dosage for carisoprodol, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 20.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for robaxisal, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 70.0 mg/kg/day.

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

In particular, an effective dosage for dantrium, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 1.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for diazepam, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 0.5 mg/kg/day.

5 In particular, an effective dosage for chlordiazepoxide, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.05 to 1.4 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for alprazolam, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.001 to 0.05 mg/kg/day.

10 In particular, an effective dosage for lorazepam, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.005 to 0.15 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for acetaminophen, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 5.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for nitrous oxide, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 10% to 50% mg/kg/day.

15 In particular, an effective dosage for halothane, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1% to 3.0%.

In particular, an effective dosage for lidocaine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1% to 2.0%

20 In particular, an effective dosage for etidocaine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1% to 1.5%

In particular, an effective dosage for ropivacaine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1% to 1.0%

In particular, an effective dosage for chloroprocaine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1% to 2.0% mg/kg/day.

25 In particular, an effective dosage for sarapin, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 10 mls of a sterile aqueous solution of soluble salts of the volatile bases from Sarraceniaceae (Pitcher Plant).

In particular, an effective dosage for bupivacaine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1% to 0.75%

30 In particular, an effective dosage for capsaicin receptor agonists such as Arthricare, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01% to 0.1%

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

35 In particular, an effective dosage for amitriptyline, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 2.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for doxepin, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 2.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for perphenazine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 0.2 mg/kg/day.

5 In particular, an effective dosage for protriptyline, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.05 to 0.9 mg/kg/day.

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

10 In particular, an effective dosage for baclofen, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 0.5 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for clonidine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.001 to 0.03 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for mexelitine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 15.0 mg/kg/day.

15 In particular, an effective dosage for diphenhydramine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 4.0 mg/kg/day.

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

20 In particular, an effective dosage for caffeine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 15.0 mg/kg/day.

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

In particular, an effective dosage for methyl-prednisone, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 0.5 mg/kg/day.

25 In particular, an effective dosage for decadron, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.005 to 0.1 mg/kg/day.

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

30 In particular, an effective dosage for paroxetine, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 0.7 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for fluoxetine when used in combination composition and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 1.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for tramadol, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.5 to 5.0 mg/kg/day.

35 In particular, an effective dosage for levodopa, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1.0 to 15.0 mg/kg/day.

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

In particular, an effective dosage for substance P antagonists, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.01 to 15.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for Ziconotide®, when used in combination compositions and methods of this invention, is in the range of 0.1 to 1.0 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for botulinum toxin, when used in the combination compositions and methods of this invention, is in the range of 1 to 10 units/day.

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

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipient such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this 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.

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.

37 ~~40~~

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.

5 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, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

10 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 pain of the subject being treated.

38 ~~38~~Claims

1. A pharmaceutical composition for the treatment of acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine comprising (a) a nicotine receptor partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) an analgesic agent or pharmaceutically acceptable salt thereof and (c) a pharmaceutically acceptable carrier; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating acute, chronic and/or neuropathic pain, and migraine.

2. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein said analgesic agent is selected from opioid analgesics, NMDA antagonists, substance P antagonists, COX 1 and COX 2 Inhibitors, tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), capsaicin receptor agonists, anesthetic agents, benzodiazepines, skeletal muscle relaxants, migraine therapeutic agents, anti-convulsants, anti-hypertensives, anti-arrhythmics, antihistamines, steroids, caffeine, N-type calcium channel antagonists, and botulinum toxin.

3. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein said opioid analgesic agent is selected from propoxyphene (Darvon), meperidine (Demerol), hydromorphone (D udd), hydrocodone (Lortab), morphine, codeine and tramadol; their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

4. The pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein said NMDA antagonist analgesic agent is selected from 2-piperidino-1-alkanol derivatives, dextromethorphan, eliprodil, and ifenprodil, their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

5. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the substance P antagonist analgesic agent is selected from

(6-Methoxy-3-trifluoromethyl-benzo[d]isoxazol-5-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino]-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-6-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]decane;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[2-Methoxy-5-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethyl)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-

amine;

[5-(1,1-Dimethyl-prop-2-ynyl)-2-methoxy-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

7-Methoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[2-Methoxy-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

5 (7-Methoxy-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

[2-Methoxy-5-(1-methyl-1-trifluoromethyl-prop-2-ynyl)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

10 (6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethyl-isochroman-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

2-{3-[(2-Benzhydryl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-methyl]-4-methoxy-phenyl}-2-methyl-propan-1-ol;

(2S,3S)-N-[(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl]-2-(4-fluorophenyl)-3-(3,5-ditrifluoromethyl)benzyloxymorpholine;

15 3-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyloxy)-2-phenyl-piperidine;

5-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyloxy)-3-phenyl-morpholin-4-ylmethyl]-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one;

(2S, 3S)-3-(2-Methoxy-5-(trifluoromethoxy)benzyl)amino-2-phenylpiperidine;

20 (2S, 3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-amine;

(2S, 3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octane-3-amine;

(2S, 3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-amine; and

25 (2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octane-3-amine, their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

6. The pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein the COX 2 inhibitor analgesic agent is selected from rofecoxib and celecoxib their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

30 7. The pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein the anesthetic analgesic agent is selected from nitrous oxide, halothane, lidocaine, etidocaine, ropivacaine, chloroprocaine, sarapin and bupivacaine their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

8. The pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein the benzodiazepine analgesic agent is selected from diazepam, chlordiazepoxide, alprazolam, and lorazepam their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

35

40

9. The pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein the skeletal muscle relaxant analgesic agent is selected from flexeril, carisoprodol, robaxisal, norgesic and dantrium their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

10. The pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein the migraine therapeutic agent is selected from elitrriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, and naratriptan their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

11. The pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein the anticonvulsant analgesic agent is selected from gabapentin, pregabalin, carbamazepine, and topiramate and valproic acid their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

12. The pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein the COX 1 inhibitor analgesic agent is selected from salicylic acid, acetaminophen, diclofenac, piroxicam, indomethacin, ibuprofen, and naproxen their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

13. The pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein the tricyclic antidepressant analgesic agent is selected from amitriptyline, desipramine, perphenazine, protriptyline, and tranylcypromine their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

14. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the analgesic agent is chosen from baclofen, clonidine, mexilitene, diphenyl-hydramine, hydroxyzine, caffeine, prednisone, methylprednisone, decadron, paroxetine, sertraline, fluoxetine, tramadol, Ziconotide® and levodopa their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

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

- 25 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;
30 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;
35 3-benzyl-9-chloro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;

41

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

42

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

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

16. The pharmaceutical composition according to Claim 15 wherein said nicotine receptor partial agonist is selected from

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

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

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

30 acceptable salts and their optical isomers thereof.

17. A method of treating acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine in a mammal comprising administering to said mammal, respectively a pain attenuating effective amount of a pharmaceutical composition comprising: (a) a nicotine receptor partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) an analgesic agent or pharmaceutically acceptable salt thereof and (c) a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the active

35

45

agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine.

18. The method according to claim 17 wherein the analgesics are selected from opioid analgesics, NMDA antagonists, substance P antagonists, COX 1 and COX 2 inhibitors, tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), capsaicin receptor agonists, anesthetic agents, benzodiazepines, skeletal muscle relaxants, migraine therapeutic agents, anti-convulsants, anti-hypertensives, anti-arrhythmics, antihistamines, steroids, caffeine, N-type calcium channel antagonists and botulinum toxin or their pharmaceutically acceptable salt or optical isomers.

19. The method according to claim 18 wherein said NMDA antagonist analgesic agent is selected from 2-piperidinol-1 alkanol derivatives, dextromethorphan, eliprodil, and ifenprodil, their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

20. The method according to claim 18 wherein the substance P antagonists are selected from

(6-Methoxy-3-trifluoromethyl-benzo[d]isoxazol-5-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-1-propyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

6-Methoxy-1-methyl-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

3-(2-Methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)-6-phenyl-1,7-dieza-spiro[4.5]decane;

6-Methoxy-1-methyl-7-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[2-Methoxy-5-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethyl)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

[5-(1,1-Dimethyl-prop-2-ynyl)-2-methoxy-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

7-Methoxy-1-methyl-6-[(2-phenyl-piperidin-3-ylamino)-methyl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one;

[2-Methoxy-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-

amine;

(7-Methoxy-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

[2-Methoxy-5-(1-methyl-1-trifluoromethyl-prop-2-ynyl)-benzyl]-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

(6-Methoxy-1-methyl-1-trifluoromethyl-isochroman-7-ylmethyl)-(2-phenyl-piperidin-3-yl)-amine;

2-{3-[(2-Benzhydryl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-methyl]-4-methoxy-phenyl}-2-methyl-propan-1-ol;

(2S,3S)-N-[(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)methyl]-2-(4-fluorophenyl)-3-(3,5-ditrifluoromethyl)benzyloxymorpholine;

5 3-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyloxy)-2-phenyl-piperidine;

5-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyloxy)-3-phenyl-morpholin-4-ylmethyl]-2,4-dihydro-[1.2.4]triazol-3-one;

(2S, 3S)-3-(2-Methoxy-5-(trifluoromethoxy)benzyl)amino-2-phenylpiperidine;

10 (2S, 3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-amine;

(2S, 3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octane-3-amine;

(2S, 3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-amine; and

15 (2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octane-3-amine or a pharmaceutically acceptable salt or an optical isomer thereof.

21. The method according to claim 18 wherein the COX 2 inhibitor analgesic agent is selected from rofecoxib and celecoxib their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

20 22. The method according to Claim 18 wherein the anesthetic analgesic agent is selected from nitrous oxide, halothane, lidocaine, etidocaine, ropivacaine, chloroprocaine, sarapin and bupivacaine their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

25 23. The method according to Claim 18 wherein the benzodiazepine analgesic agent is selected from diazepam, chlordiazepoxide, alprazolam, and lorazepam their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

24. The method according to Claim 18 wherein the skeletal muscle relaxant analgesic agent is selected from flexeril, carisoprodol, robaxisal, norgesic and dantrium their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

30 25. The method according to Claim 18 wherein the migraine therapeutic agent is selected from elitrriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, and naratriptan their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

35 26. The method according to Claim 18 wherein the anticonvulsant analgesic agent is selected from gabapentin, pregabalin, carbamazepine, and topiramate and valproic acid their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

47

27. The method according to Claim 18 wherein the COX 1 inhibitor analgesic agent is selected from salicylic acid, acetaminophen, diclofenac, piroxicam, indomethacin, ibuprofen, and naproxen, their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

28. The method according to Claim 18 wherein the tricyclic antidepressant analgesic agent is selected from amitriptyline, desipramine, perphenazine, protriptyline, and tranylcypromine, their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

29. The method according to Claim 18 wherein the analgesic agent is chosen from baclofen, clonidine, mexilitene, diphenylhydramine, hydroxyzine, caffeine, prednisone, methylprednisone, decadron, paroxetine, sertraline, fluoxetine, tramadol, Ziconotide, and levodopa, their pharmaceutically active salts and their optical isomers.

30. The method according to claim 17, 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;

48 *fi*

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

49 55

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

50

- 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
 4-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 5-nitro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 5-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 6-hydroxy-5-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene
 and a pharmaceutically acceptable salt and an optical isomer thereof.
31. The method according to claim 30, 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-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-iodo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-cyano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 9-carbomethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one;
 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;
 6-methyl-5-thia-5-dioxa-6,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-triene;
 4-fluoro-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-trifluoromethyl-10-aza-tricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 4-nitro-10-azatetracyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-triene;
 6-methyl-5,7,13-triazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene;
 5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,6,8-tetraene;

- 10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl cyanide;
 1-(10-azatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanone;
 11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-ethanone;
 5 1-[11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-yl]-1-propanone;
 4-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-5-carbonitrile;
 5-fluoro-11-azatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene-4-carbonitrile;
 6-methyl-7-thia-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 10 6,7-dimethyl-5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-7-oxa-5,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraene;
 6-methyl-5-oxa-7,14-diazatetracyclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,6,8-tetraene;
 5,6-difluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 6-trifluoromethyl-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene;
 15 6-methoxy-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 6-fluoro-11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-triene;
 11-aza-tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
 and the pharmaceutically acceptable salts and optical isomers thereof.
32. The method according to claim 17, wherein the nicotine receptor partial
 20 agonist and the analgesic agent are administered substantially simultaneously.
33. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected
 from the group consisting of diseases and conditions in which pain predominates, including
 acute pain, chronic pain, neuropathic pain and migraine, and including soft tissue and
 peripheral damage, such as acute trauma, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, musculo-
 25 skeletal pain, particularly after trauma, spinal pain, dental pain, myofascial pain syndromes,
 headache, episiotomy pain, and burns; deep and visceral pain, such as heart pain, muscle
 pain, eye pain, orofacial pain, for example, odontalgia, abdominal pain, gynaecological pain,
 for example, dysmenorrhea, and labor pain; pain associated with nerve and root damage,
 such as pain associated with peripheral nerve disorders, for example, nerve entrapment and
 30 brachial plexus avulsions, amputation, peripheral neuropathies, tic douloureux, atypical facial
 pain, nerve root damage, and arachnoiditis; pain associated with carcinoma, often referred to
 as cancer pain; central nervous system pain, such as pain due to spinal cord or brain stem
 damage; low back pain; sciatica; headache, including migraine, acute or chronic tension
 headache, cluster headache, temporomandibular pain and maxillary sinus pain; ankylosing
 35 spondylitis, gout; post operative pain; and scar pain. In a mammal, including a human, the
 method comprising administering to said mammal respectively a pain attenuating effective

52

amount of a pharmaceutical composition comprising: (a) a nicotine receptor partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) an analgesic agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (c) a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine.

34. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of diseases and conditions in which pain predominates, including acute pain, chronic pain, neuropathic pain and migraine, and including soft tissue and peripheral damage, such as acute trauma, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, musculo- skeletal pain, particularly after trauma, spinal pain, dental pain, myofascial pain syndromes, headache, episiotomy pain, and burns; deep and visceral pain, such as heart pain, muscle pain, eye pain, orofacial pain, for example, odontalgia, abdominal pain, gynaecological pain, for example, dysmenorrhea, and labor pain; pain associated with nerve and root damage, such as pain associated with peripheral nerve disorders, for example, nerve entrapment and brachial plexus avulsions, amputation, peripheral neuropathies, tic douloureux, atypical facial pain, nerve root damage, and arachnoiditis; pain associated with carcinoma, often referred to as cancer pain; central nervous system pain, such as pain due to spinal cord or brain stem damage; low back pain; sciatica; headache, including migraine, acute or chronic tension headache, cluster headache, temporomandibular pain and maxillary sinus pain; ankylosing spondylitis, gout; post operative pain; and scar pain, in a mammal, including a human, the method comprising administering to said mammal respectively a pain attenuating effective amount of a pharmaceutical composition comprising: (a) a nicotine receptor partial agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) an analgesic agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (c) a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine.

UNA COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR
AGUDO, CRONICO Y/O EL DOLOR NEUROPATICO Y LAS MIGRAÑAS

Antecedentes de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farma-
5 céuticas para el tratamiento del dolor agudo, crónico y/o
neuropático y la migraña en un mamífero (por ejemplo un ser
humano), que comprenden un agonista parcial de receptores de
nicotina (NRPA) y agentes analgésicos, incluyendo analgésicos
opioides, antagonistas de NMDA, antagonistas de la sustancia
10 P, inhibidores de COX 1 y COX 2, antidepresivos tricíclicos
(TCA), inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos
(SSRI), agonistas de receptores de capsaicina, agentes anes-
tésicos, benzodiazepinas, relajantes de los músculos esquelé-
ticos, agentes terapéuticos para la migraña, anti-
15 convulsionantes, anti-hipertensivos, anti-arritmicos, an-
tihistamínicos, esteroides, cafeína, antagonistas de los ca-
nales del calcio de tipo N y toxina botulínica. El término
NRPA se refiere a todos los compuestos químicos que se unen
en sitios receptores específicos para acetilcolina nicotínica
20 neuronales en tejido de mamífero y provocan una respuesta
agonista parcial. Una respuesta agonista parcial se define
aquí para referirse a un efecto funcional parcial o incomple-
to en un ensayo funcional dado. Adicionalmente, un agonista
parcial también exhibirá algún grado de actividad antagonista
25 por su capacidad para bloquear la acción de un agonista total
(Feldman, R.S., Meyer, J.S. & Quenzer, L.F. Principles of
Nueropsychopharmacology, 1997; Sinauer Assoc. Inc.). La pre-
sente invención puede usarse para tratar a mamíferos (por
ejemplo, seres humanos) de dolor agudo, crónico y/o neuropá-
30 tico con una disminución en la gravedad de los efectos secun-
darios no deseados tales como provocar náuseas y/o un tras-
torno estomacal.

La invención también se refiere a compuestos azapolicí-
clicos condensados con arilo que se unen a sitios receptores
35 específicos de acetilcolina nicotínica neuronales y son úti-
les para modular la función colinérgica y se mencionan en los

documentos WO 9818798-A1, WO 9935131-A1 y WO 9955680-A1. Las solicitudes precedentes tienen propietario común con la presente solicitud y se incorporan aquí mediante referencia en sus totalidades.

5 Los agentes analgésicos disminuyen la percepción del dolor. En modelos animales de estados de dolor, los compuestos activos inhiben la percepción del dolor agudo. Estos compuestos también inhiben procesos de sensibilización al dolor en los que la percepción de lo doloroso de un estímulo dado se
10 incrementa sin ningún cambio en la intensidad del estímulo. En los seres humanos también se ha encontrado que los agentes analgésicos disminuyen tanto la percepción del como la sensibilización al dolor agudo. Los agentes analgésicos opioides, en particular, siguen siendo el medio más eficaz para aliviar
15 el dolor intenso a lo largo de un amplio espectro, incluyendo estados de dolor inflamatorios así como neuropáticos. Sin embargo, aunque los agentes analgésicos tienen una utilidad terapéutica en el tratamiento del dolor, hay desventajas significativas en el uso de compuestos analgésicos. Específicamente,
20 te, muchos de estos compuestos que se han probado en seres humanos pueden provocar efectos secundarios potencialmente graves tales como complicaciones gastrointestinales incluyendo náuseas, émesis, úlceras y constipación, depresión respiratoria y dependencia psicológica y física.

25

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña, que comprende (a) un agonista parcial de receptores de nicotina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (b) un agente analgésico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen a la
30 composición eficaz para tratar el dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña.
35

Un agonista parcial nicotínico combinado con un agente analgésico puede inhibir la sensibilización al dolor y la percepción del dolor mientras reduce la incidencia de efectos secundarios no deseables. Un agonista parcial nicotínico combinado con un agente analgésico puede inhibir la sensibilización al dolor y la percepción del dolor mientras reduce la incidencia de efectos secundarios no deseables. Se ha apreciado desde hace mucho tiempo que la nicotina tiene propiedades antinociceptivas, pero su uso ha estado limitado por un escaso espectro de actividad, efectos secundarios y menos eficacia que los opioides. Esto puede deberse a una falta de especificidad de la nicotina para receptores neuromusculares, ganglionares y del sistema nervioso central. El desarrollo de agonistas parciales de nicotina con afinidades para subtipos de receptores específicos es un procedimiento para reducir potencialmente los efectos secundarios y mejorar la eficacia.

En una realización más específica de la invención el agente analgésico se selecciona de analgésicos opioides, antagonistas de NMDA, antagonistas de la sustancia P, inhibidores de COX 1 y COX 2, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos, (SSRI), agonistas de receptores de capsaicina, agentes anestésicos, benzodiazepinas, relajantes de los músculos esqueléticos, agentes terapéuticos para la migraña, anti-convulsionantes, anti-hipertensivos, anti-arritmicos, antihistamínicos, esteroides, cafeína, antagonistas de canales del calcio de tipo N y toxina botulínica.

En otra realización más específica de esta invención, el agonista parcial de receptores de nicotina se selecciona de:

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

56 68

- a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
5 a) [1,5]diazocin-8-ona;
9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
10 3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-
15 [1,5]diazocin-8-ona;
9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
20 9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
25 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-carboxialdehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido-[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
30 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido-[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
35 9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

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

- pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
5 pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;
10 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;
6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
15 pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;
1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
20 1-etanona;
10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;
4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
25 trieno;
11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
carbonitrilo;
1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-etanona;
30 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-propanona;
4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-5-carbonitrilo;
5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
35 trieno-4-carbonitrilo;
6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-

- hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 5 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
 2(10),3,5,8-tetraeno;
 5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
 10 5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
 6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-
 [10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-
 15 2(11),3,5,7,9-pentaeno;
 7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
 6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
 20 6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
 7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
 2(10),3,5,8-tetraeno;
 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 25 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
 30 7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
 4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 35 2(7),3,5-trieno;
 5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-

- 2(7),3,5-trieno;
 4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2(7),3,5-trieno;
 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 5 2(7),3,5-trieno;
 5,6-difluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
 trieno;
 6-trifluorometil-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2,4,6-trieno;
 10 6-metoxi-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
 6-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 15 11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
 4-nitro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 5-nitro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 20 5-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno; y
 6-hidroxi-5-metoxi-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2(7),3,5-trieno y
 sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópti-
 25 cos.
- Preferiblemente, el agonista parcial de receptores de
 nicotina se selecciona de:
- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a][1,5]diazocin-8-ona;
 30 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-
 35 [1,5]diazocin-8-ona;
 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-

- [1,5]diazocin-8-ona;
9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-
[1,5]diazocin-8-ona;
9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
5 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
9-carboxialdehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
10 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-
[1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
15 [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,8-trieno;
4-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;
4-trifluorometil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;
20 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
25 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;
5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;
6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
30 pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;
1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
1-etanona;
35 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
carbonitrilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 5,6-difluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;

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

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

25 6-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno; y

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

30 En una realización más específica de la invención, el analgésico se selecciona de un analgésico opioide, tal como propoxifeno (Darvon), meperidina (Demerol), hidromorfona (Dilaudid), hidrocodona (Lortab), morfina, codeína y tramadol; y un antagonista de NMDA tal como dextrometorfano, derivados de 2-piperidinol-1-alcohol como los descritos en la Pa-
35 tente de Estados Unidos N° 5.272.160 e incorporados aquí me-

diante referencia, eliprodil e ifenprodil; un inhibidor de COX 2 tal como rofecoxib o celecoxib; un inhibidor de COX 1 tal como ácido salicílico (aspirina), diclofenaco, oxicams, indometacina, ibuprofeno y naproxeno; un anticonvulsionante, tal como gabapentina (Neurontin), carbamazepina, pregabalina, topiramato y ácido valproico; un agente para la migraña tal como elitriptán, sumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán y naratriptán; un relajante de los músculos esqueléticos, tal como flexeril, carisoprodol (Soma), robaxisal, norgesic y dantrio; benzodiazepinas tales como diazepam (Valium), clordiazepóxido (Librium), alprazolam (Xanax) y lorazepam (Ativan); acetominofeno; agentes anestésicos tales como óxido nitroso, halotano, lidocaína, etidocaína, ropivacaína, cloroprocaína, sarapina y bupivacaína; agonistas de receptores de capsaicina tales como Arithricare[®]; y TCAs (antidepresivos tricíclicos) tales como desipramina, amitriptilina, doxepina, perfenazina, protriptilina y tranilcipromina. En otra realización específica de esta invención el agente analgésico se selecciona de anti-hipertensivos tales como clonidina, anti-arritmicos tales como mexiliteno; antihistamínicos tales como difenhidramina e hidroxizina; cafeína; y esteroides tales como prednisona, metil-prednisona y decadrón; bloqueadores de la absorción de serotonina tales como paroxitina, sertralina y fluoxetina; y levodopa. En otra realización específica de la invención los agentes analgésicos se seleccionan de antagonistas de la sustancia P y antagonistas de los canales del calcio de tipo N tales como Ziconotide[®].

La invención también se refiere a 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 que comprende: (a) un agonista parcial de receptores de nicotina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (b) un agente analgésico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que los agentes activos "a" y "b"

anteriores están presentes en cantidades que hacen a la composición eficaz para tratar el dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña.

- En otra realización más específica de esta invención el
- 5 agonista parcial de receptores de nicotina se selecciona de:
- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
- 15 a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 20 9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- 25 pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
- 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
- 30 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
- 9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- 35 pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

- pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-carboxialdehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 5 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-
 [1,5]diazocin-8-ona;
 10 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 15 pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 20 9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 pentadeca-2(10),3,8-trieno;
 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
 25 2(10),3,8-trieno;
 6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
 2(10),3,8-trieno;
 4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 trieno;
 30 5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 trieno-4-carbonitrilo;
 4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
 2(7),3,5-trieno;
 5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 35 trieno-4-carbonitrilo;
 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-

- diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,8-trieno;
 10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
 4-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 5 4-metil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
 4-trifluorometil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 10 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 15 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 20 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 25 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 30 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;
 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-1-etanona;
 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
- 35 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;
 4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-

trieno;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 5 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
 7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
 4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 10 4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2(7),3,5-trieno;
 5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2(7),3,5-trieno;
 4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 15 2(7),3,5-trieno;
 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2(7),3,5-trieno;
 5,6-difluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
 trieno;
 20 6-trifluorometil-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2,4,6-trieno;
 6-metoxi-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
 25 6-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
 4-nitro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 30 5-nitro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 5-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno; y
 6-hidroxi-5-metoxi-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 35 2(7),3,5-trieno y
 sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópti-

cos.

Preferiblemente, el agonista parcial de receptores de nicotina se selecciona de:

- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- 15 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carboxialdehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 20 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-[1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- 25 pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,8-trieno;
- 4-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 30 4-trifluorometil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 35 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trien-4-ilo;
- 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
10 1-etanona;
- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
carbonitrilo;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-etanona;
- 15 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
il]-1-propanona;
- 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno-5-carbonitrilo;
- 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
20 trieno-4-carbonitrilo;
- 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 25 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
30 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5,6-difluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
- 6-trifluorometil-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2,4,6-trieno;
- 35 6-metoxi-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;

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

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

En una realización más específica los agentes analgésicos de TCA se seleccionan de doxepina, desipramina, trimitamina, perfenazina, protriptilina y tranilcipromina. En otra realización más específica los agentes analgésicos se seleccionan de óxido nitroso, halotano, lidocaína, etidocaína, ropivacaína, cloro-procaína, sarapina y bupivacaína. En otra realización más específica los agentes analgésicos de benzodiazepina se seleccionan de diazepam, clordiazepóxido, alprazolam y lorazepam. En otra realización más específica los
10 agentes analgésicos relajantes de los músculos esqueléticos se seleccionan de flexenil, carisoprodol, robaxisal, norgesic y dantrio. En otra realización más específica adicional los agentes terapéuticos para la migraña se seleccionan de elitriptán, sumatriptán, rizatriptán, zomitriptán y naratriptán.
20 En otra modalidad más específica adicional los agentes analgésicos anticonvulsionantes se seleccionan de gabapentina, carbamazepina, topiramato, ácido valproico y pregabalina. En otra realización más específica adicional el agente analgésico opioide se selecciona de propoxifeno, meperidina, hidromorfona, hidrocodona, morfina, codeína y tramadol. En otra
25 realización más específica adicional los antagonistas de NMDA se seleccionan de dextrometorfano, derivados de 2-piperidinol-1-alcohol como los descritos en la Patente de EE.UU. N° 5.272.160, eliprodil e ifenprodil. En otra realización más específica adicional los agentes analgésicos inhibidores de COX 2 se seleccionan de rofecoxib y celecoxib. En otra realización específica adicional los agentes analgésicos inhibidores de COX 1 se seleccionan de ácido salicílico, acetaminofeno, diclofenaco, baclofeno, piroxicam, indometacina,
30 ibuprofeno y naproxeno. En otra realización específica adicional los agentes analgésicos se seleccionan de clonidina,

mexiliteno, difenhidramina, hidroxizina, cafeína, prednisona, metilprednisolona y decadrón. En otra realización más específica adicional los agentes analgésicos se seleccionan de fluoxetina, sertralina y paroxetina. En otra realización específica más el agente analgésico es levodopa, Ziconotide® y antagonistas de la sustancia P.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o estado seleccionado del grupo que consiste en enfermedades y estados en los que predomina el dolor, incluyendo el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático y la migraña, e incluyendo daño a los tejidos blandos y periférico, tal como un trauma agudo, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor músculo-esquelético, particularmente después de un trauma, dolor espinal, dolor dental, síndromes de dolor miofascial, cefalea, dolor por episiotomía, y quemaduras; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial, por ejemplo odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo dismenorrea, y dolor de parto; dolor asociado con daño nervioso y radicular, tal como dolor asociado con trastornos nerviosos periféricos, por ejemplo atrapamiento de un nervio y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso, dolor facial atípico, daños radiculares nerviosos y aracnoiditis; dolor asociado con un carcinoma, a menudo denominado dolor canceroso; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a daño en la médula espinal o en el bulbo cerebral; dolor lumbar; ciática; cefalea, incluyendo migraña, cefalea de tensión aguda o crónica, cefalea en racimo, dolor temporomandibular y dolor del seno maxilar; espondilitis anquilosante, gota; dolor postoperatorio; y dolor en cicatrices, en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el método administrar a dicho mamífero, respectivamente, una cantidad eficaz atenuante del dolor de una composición farmacéutica que comprende:

(a) un agonista parcial de receptores de nicotina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (b) un agente analgésico

sico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen a la composición eficaz para tratar el dolor
5 agudo, crónico y/o neuropático y la migraña.

La invención también se refiere a un método para tratar un trastorno o un estado seleccionado del grupo que consiste en enfermedades y estados en los que predomina el dolor, incluyendo el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropá-
10 tico y la migraña, e incluyendo daño a los tejidos blandos y periférico, tal como un trauma agudo, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor músculo-esquelético, particularmente después de un trauma, dolor espinal, dolor dental, síndromes de dolor miofascial, cefalea, dolor por episiotomía, y quemadu-
15 ras; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial, por ejemplo odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo dismenorrea, y dolor de parto; dolor asociado con daño nervioso y radicular, tal como dolor asociado con trastornos
20 nerviosos periféricos, por ejemplo atrapamiento de un nervio y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso, dolor facial atípico, daños radicales nerviosos y aracnoiditis; dolor asociado con un carcinoma, a menudo denominado dolor canceroso cáncer; dolor del
25 sistema nervioso central, tal como dolor debido a daño en la médula espinal o en el bulbo cerebral; dolor lumbar; ciática; cefalea, incluyendo migraña, cefalea de tensión aguda o crónica, cefalea en racimo, dolor temporomandibular y dolor del seno maxilar; espondilitis anquilosante, gota; dolor postope-
30 ratorio; y dolor en cicatrices, en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el método administrar a dicho mamífero, respectivamente, una cantidad eficaz atenuante del dolor de una composición farmacéutica que comprende: (a) un agonista parcial de receptores de nicotina o una de sus sales
35 farmacéuticamente aceptables; (b) un agente analgésico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (c) un vehículo

farmacéuticamente aceptable, en la que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen a la composición eficaz para tratar el dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña.

5 El término "tratar", según se usa aquí, se refiere a invertir, aliviar, inhibir o frenar el avance de, o prevenir el trastorno o el estado al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o estado. El término "tratamiento", según se usa aquí, se refiere al acto de tratar, según se define "tratar" inmediatamente antes.

10 El químico de experiencia normal reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales. Todos estos isómeros y sus mezclas se incluyen en esta invención. También se incluyen hidratos de los compuestos de esta invención.

15 El químico de experiencia normal reconocerá que ciertas combinaciones de sustituyentes que contienen heteroátomos listados en esta invención definen compuestos que serán menos estables bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, las que contienen enlaces de acetal o animal). De acuerdo con esto, tales compuestos se prefieren menos.

25 Descripción Detallada de la Invención

En combinación con el NRPA, la invención incluye un agente analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos tales como analgésicos opioides, antagonistas de NMDA, antagonistas de la sustancia P, inhibidores de COX 1 y
30 COX 2, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (SSRI), agonistas de receptores de capsaicina, agentes anestésicos, benzodiazepinas, relajantes de los músculos esqueléticos, agentes terapéuticos para la migraña, anti-convulsionantes, anti-hipertensivos,
35 anti-arritmicos, antihistamínicos, esteroides, cafeína, antagonistas de los canales del calcio de tipo N y toxina botulínica. Las referencias de aquí hacen mención,

nica. Las referencias de aquí hacen mención, colectivamente, a derivados de quinuclidina, piperidina, etilendiamina, pirrolidina y azanorbornano y compuestos afines que exhiben actividad como antagonistas de receptores de la sustancia P y
5 que pueden usarse, en las composiciones farmacéuticas y los métodos de esta invención, y a métodos para preparar los mismos: Patente de Estados Unidos 5.162.339, que fue concedida el 11 de Noviembre de 1992; Patente de Estados Unidos 5.232.929, que fue concedida el 13 de Agosto de 1993; Solici-
10 tud de Patente Mundial WO 92/20676, publicada el 26 de Noviembre de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 93/00331, publicada el 7 de Enero de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 92/21677, publicada el 10 de Diciembre de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 93/00330, publicada el 7 de Enero de
15 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 93/06099, publicada el 1 de Abril de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 93/10073, publicada el 27 de Mayo de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 92/06079, publicada el 16 de Abril de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 92/12151, publicada el 23 de Julio de
20 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 92/15585, publicada el 17 de Septiembre de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 93/10073, publicada el 27 de Mayo de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 93/19064, publicada el 30 de Septiembre de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 94/08997, publicada el
25 28 de Abril de 1994; Solicitud de Patente Mundial WO 94/04496, publicada el 3 de Marzo de 1994; Solicitud de Patente Mundial WO 95/07908, publicada el 3 de Marzo de 1995; Solicitud de Patente Mundial WO 94/20500, publicada el 15 de Septiembre de 1994; Solicitud de Patente Mundial WO 94/13663,
30 publicada el 23 de Junio de 1994; Solicitud de Patente Mundial WO 95/16679, publicada el 22 de Junio de 1995; Solicitud de Patente Mundial WO 97/08144, publicada el 6 de Marzo de 1997; Solicitud de Patente Mundial WO 97/03066, publicada el 30 de Enero de 1997; Solicitud de Patente Mundial WO
35 99/25714, publicada el 27 de Mayo de 1999; Solicitud de Patente de Estados Unidos 988.653, presentada el 10 de Diciem-

bre de 1992; Solicitud de Patente de Estados Unidos 026.382, presentada el 4 de Marzo de 1993; Solicitud de Patente de Estados Unidos 123.306, presentada el 17 de Septiembre de 1993, y Solicitud de Patente de Estados Unidos 072.629, presentada el 4 de Junio de 1993. Todas las Solicitudes de Patente Mundial precedentes indican los Estados Unidos. Las patentes y las solicitudes de patente precedentes se incorporan aquí mediante referencia en su totalidad.

Otros antagonistas de receptores de la sustancia P que pueden usarse, en las composiciones farmacéuticas los métodos de esta invención, son los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables descritos en las siguientes referencias: Solicitud de Patente Europea EP 499.313, publicada el 19 de Agosto de 1992; Solicitud de Patente Europea EP 520.555, publicada el 30 de Diciembre de 1992; Solicitud de Patente Europea EP 522.808, publicada el 13 de Enero de 1993; Solicitud de Patente Europea EP 528.495, publicada el 24 de Febrero de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/14084, publicada el 22 de Julio de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/01169, publicada el 21 de Enero de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/01165, publicada el 21 de Enero de 1993, Solicitud de Patente PCT WO 93/01159, publicada el 21 de Enero de 1993, Solicitud de Patente PCT WO 92/20661, publicada el 26 de Noviembre de 1992, Solicitud de Patente Europea EP 517.589, publicada el 12 de Diciembre de 1992, Solicitud de Patente Europea EP 428.434, publicada el 22 de Mayo de 1991, y Solicitud de Patente Europea EP 360.390, publicada el 28 de Marzo de 1990, WO 94/13663, publicada el 23 de Junio de 1994; WO 97/08144, publicada el 6 de Marzo de 1997; WO 97/03066 publicada el 30 de Enero de 1997; WO 99/125714 publicada el 27 de Mayo de 1999; WO 94/20500 publicada el 15 de Septiembre de 1994; WO 93/003300 publicada el 7 de Enero de 1993; y la Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/164.692 presentada el 10 de Noviembre de 1999. Todas las Solicitudes de Patente Mundial precedentes indican los Estados Unidos. Las patentes y solicitudes de patente precedentes se incorporan aquí me-

diante referencia en su totalidad. Los compuestos de NRPA particulares listados anteriormente, que pueden emplearse en el método y las composiciones farmacéuticas de esta invención, pueden elaborarse mediante procedimientos conocidos en las industrias químicas, por ejemplo mediante los métodos descritos en los documentos WO 9818798 A1, WO 9935131-A1 y la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/083.556, presentada el 29 de Abril de 1998. Algunos de los métodos de preparación útiles para elaborar los compuestos de esta invención pueden requerir la protección de una funcionalidad alejada (es decir, amina primaria, amina secundaria, carboxilo). La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad alejada y las condiciones de los métodos de preparación. La necesidad de tal protección es determinada fácilmente por un experto en la industria, y se describe en ejemplos descritos cuidadosamente en las solicitudes citadas anteriormente. Los materiales de partida y los reactivos para los compuestos de NRPA empleados en esta invención también están fácilmente disponibles o pueden sintetizarse fácilmente por los expertos en la industria usando métodos convencionales de síntesis orgánica. Algunos de los compuestos usados aquí están relacionados con, o se derivan de, compuestos encontrados en la naturaleza y, de acuerdo con esto, muchos de tales compuestos están disponibles comercialmente o se presentan en la literatura o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias disponibles normalmente mediante métodos que se presentan en la literatura.

Algunos de los compuestos de NRPA empleados en esta invención son ionizables en condiciones fisiológicas. Así, por ejemplo, algunos de los compuestos de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención y pueden prepararse mediante métodos convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse simplemente al poner en contacto las entidades ácida y básica, habitualmente en una re-

lación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan mediante filtración, mediante precipitación con un no disolvente seguido por filtración, mediante evaporación del disolvente o, en el caso de las soluciones acuosas, mediante liofilización, según sea apropiado.

Además, algunos de los compuestos de NRPA empleados en esta invención son básicos, y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable. Todas estas sales están dentro del alcance de la invención y pueden prepararse mediante métodos convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse simplemente al poner en contacto las entidades ácida y básica, habitualmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan mediante filtración, mediante precipitación con un no disolvente seguido por filtración, mediante evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, mediante liofilización, según sea apropiado.

Además, cuando los compuestos de NRPA empleados en esta invención forman hidratos o solvatos, también están dentro del alcance de la invención.

Algunos de los compuestos de esta invención son quirales, y como tales se someten a preparación a través de rutas sintéticas quirales, o son separables mediante resolución convencional o medios cromatográficos. Todas las formas ópticas de los compuestos de esta invención están dentro del alcance de la invención.

La utilidad de los compuestos de NRPA empleados en la presente invención como agentes medicinales en el tratamiento del dolor en mamíferos (por ejemplo seres humanos) se demuestra mediante la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos convencionales y, en particular, los ensayos descritos posteriormente. Estos incluyen modelos de dolor de unión a receptores nicotínicos neuronales y en animales. Tales ensayos también proporcionan un medio por el que pueden compararse las actividades de los compuestos de esta inven-

ción entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

5 La administración de las composiciones de esta invención puede ser a través de cualquier método que aporte un compuesto de esta invención sistémicamente y/o localmente. Estos métodos incluyen rutas orales y rutas transdérmicas, etc. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran
10 oralmente, pero puede utilizarse la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular). Los dos compuestos diferentes de esta invención pueden co-administrarse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, o puede administrarse una sola composición
15 farmacéutica que comprende un NRPA como el descrito anteriormente y un agente analgésico como el descrito anteriormente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad y la distribución temporal de los compuestos administrados se basarán, por supuesto, en el juicio del médico
20 que prescribe. Así, debido a la variabilidad de paciente a paciente, las dosificaciones dadas posteriormente son una guía y el médico puede valorar las dosis del agente para alcanzar la actividad que el médico considere apropiada para el paciente individual. Al considerar el grado de actividad deseado,
25 el médico debe equilibrar una variedad de factores tales como la función cognitiva, la edad del paciente, la presencia de enfermedad preexistente, así como la presencia de otras enfermedades (por ejemplo, cardiovasculares). Los siguientes párrafos proporcionan intervalos de dosificación
30 preferidos para los diversos componentes de esta invención (basados en un peso medio del ser humano de 70 kg).

Ensayos Biológicos

Procedimientos

35 Ensayo de unión a receptores: La eficacia de los compuestos activos para suprimir la unión de nicotina a sitios

receptores específicos se determina mediante el siguiente procedimiento que es una modificación de los métodos de Lippiello, P. M. y Fernandes, K. G. (en The Binding of L-[³H]Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)) y Anderson, D. J. y Arneric, S. P. (en Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cytisine, ³H-Nicotine and ³H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261-67 (1994)). Ratas Sprague-Dawley macho (200-300 g) de Charles River se alojaron en grupos en jaulas de alambre de acero inoxidable colgantes y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (periodo de luz de 7 a.m.-7 p.m.). Recibieron Purina Rat Chow estándar y agua a voluntad. Las ratas fueron sacrificadas por decapitación. Los cerebros se extirparon inmediatamente después de la decapitación. Las membranas se prepararon a partir de tejido cerebral de acuerdo con los métodos de Lippiello y Fernandez (Molec. Pharmacol, 29, 448-454, (1986) con algunas modificaciones. Los cerebros enteros se extirparon, se enjuagaron con tampón enfriado en hielo y se homogeneizaron a 0° en 10 volúmenes de tampón (p/v) usando un Brinkmann Polytron™, graduación 6, durante 30 segundos. El tampón consistía en Tris HCl 50 mM a un pH de 7,5 a temperatura ambiente. El homogenado se sedimentó mediante centrifugación (10 minutos; 50.000 x g; 0° a 4°C). El sobrenadante se separó por vertido y las membranas se suspendieron suavemente con el Polytron y se centrifugaron de nuevo (10 minutos; 50.000 x g; 0 a 4°C). Después de la segunda centrifugación, las membranas se resuspendieron en tampón de ensayo a una concentración de 1,0 g/100 ml. La composición del tampón de ensayo estándar era Tris HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, CaCl₂ 2 mM y tiene un pH de 7,4 a temperatura ambiente.

Se realizaron ensayos habituales en tubos de ensayo de vidrio de borosilicato. La mezcla de ensayo consistía típicamente en 0,9 mg de proteína de membrana en un volumen de incubación final de 1,0 ml. Se prepararon tres grupos de tubos

en los que los tubos de cada grupo contenían 50 µl de vehículo, blanco o una solución de compuesto de prueba, respectivamente. Se añadieron a cada tubo 200 µl de [³H]-nicotina en tampón de ensayo seguido por 750 µl de la suspensión de membranas. La concentración final de nicotina en cada tubo era 0,9 nM. La concentración final de citisina en el blanco era 1 µM. El vehículo consistía en agua desionizada que contenía 30 µl de ácido acético 1 N por 50 ml de agua. Los compuestos de prueba y la citisina se disolvieron en vehículo. Los ensayos se iniciaron sometiendo a turbulencia después de la adición de la suspensión de membranas al tubo. Las muestras se incubaron a 0° a 4°C en un baño de agua agitado enfriado con hielo. Las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida bajo vacío a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B[™] usando un recogedor de tejidos de múltiples colectores Brandel[™]. Después de la filtración inicial de la mezcla de ensayo, los filtros dos veces con tampón de ensayo enfriado en hielo (5 ml cada una). Los filtros se pusieron a continuación en viales de conteo y se mezclaron vigorosamente con 20 ml de Ready Safe[™] (Beckman) antes de la cuantificación de la radiactividad. Las muestras se contaron en un contador de centelleo de líquidos LKB Wallach Rackbeta[™] con una eficacia de 40-50%. Todas las determinaciones se hicieron por triplicado.

25

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

30

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

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

35

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

Los compuestos de la invención que se probaban en el ensayo anterior exhibían valores de IC_{50} de menos de 10 μM .

Métodos de ensayo para el dolor agudo:

5 Movimiento rápido de la cola

La prueba del movimiento rápido de la cola, que prueba la función nociceptiva refleja, sigue el procedimiento derivado de D'Amour y Smith (D'Amour, F.E., y Smith, E., A method for determining loss of pain sensation, J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 72:74-79, 1941). La prueba se realiza con un aparato estándar obtenido de Columbus Instruments. Un haz de calor radiante procedente de una luz de alta intensidad se enfoca sobre la cola mientras el animal se mantiene inmovilizado. Se registra el tiempo de respuesta, definido como el
10 intervalo entre el comienzo del estímulo térmico y el movimiento rápido brusco de la cola. Tan pronto como se produzca la respuesta, el calor se retira de la cola. Se fija un tiempo de desconexión de 14 segundos (o menos) para prevenir el daño a la cola de un animal con un función sensorial deficiente. La prueba se administra a un animal tres veces en una
15 sesión, variando la localización exacta del punto de calor sobre la cola para minimizar la sensibilización y el daño potencial. Los animales de control tienen una latencia de la respuesta del movimiento rápido de la cola de aproximadamente
20 4,5-5,0 segundos.
25

Placa caliente

La prueba de la placa caliente, que implica mecanismos centrales así como periféricos de respuesta nociceptiva, se efectúa con un Analgesia Meter, modelo 39D de IITC. Una rata
30 se pone sobre una superficie que se mantiene a 55 grados C. La superficie está rodeada por un cilindro de plexiglás transparente (25,4 cm de altura). La latencia entre el momento en el que la rata se pone sobre la superficie y el momento
35 en el que se lame cualquier pata o intenta escapar es la latencia de la placa caliente, y el animal se retira inmediata-

mente del aparato en este momento. Se registra una determinación. Para prevenir el daño a los tejidos, las pruebas de animales insensibles se terminan después de 40 segundos, con ese tiempo asignado como la latencia de respuesta. Durante la
5 semana anterior a la prueba se les administran a las ratas breves exposiciones a la placa caliente no funcional para adaptarlas a la situación de la prueba. Los animales de control responden entre 10-15 segundos.

Método de ensayo para el dolor agudo y crónico

10

Prueba de formalina

Esta prueba no permite escapar del estímulo, pero se establece como un medio estándar para probar respuestas a un estímulo químico nociceptivo de duración más prolongada. La respuesta tiene dos fases que parecen tener mecanismos separados, distintos entre sí y de las respuestas probadas usando
15 las pruebas listadas anteriormente, que pueden investigarse independientemente sólo mediante el uso de esta prueba o de pruebas similares (véase (Tjolsen y otros, 1992, citado posteriormente)).

20

Los animales se adaptan a la situación de prueba sin inyección de formalina durante la semana anterior a la prueba. Se inyectan subcutáneamente cincuenta ml de solución de formalina al 5% en la superficie dorsal de la pata trasera derecha con un aguja de calibre 30. La rata se pone a continuación en una cámara de plexiglás abierta para permitir la observación sin impedimento de la pata inyectada con formalina. El comportamiento relacionado con la nocicepción se cuantifica al contar la incidencia de encogimiento o agitación espontáneos de la pata inyectada. Los encogimientos se cuentan para cada animal individual en periodos de 1 minuto empezando
25 1-2 min. después de la inyección de formalina, y a continuación a intervalos de 5 minutos durante el intervalo de 10-60 minutos. Después del período de observación de una hora, los animales son sacrificados. Los estudios previos presentan que
30 la duración del estímulo de dolor en la prueba de formalina es limitada, y más allá de una hora el dolor es mínimo (para
35

una revisión véase Tjolsen, A., Berge, O-G., Hunskaar, S., Rosland, J.H. y Hole, K., The formalin test: an evaluation of the method, Pain, 51:5-17, 1992).

5 Método de ensayo para el dolor neuropático

Recientemente, se han desarrollado en ratas varios modelos animales de dolor neuropático.

Modelo de Bennett: [G.J. Bennett, Pain, 33, 67-107, 1988] Bajo anestesia, la rata se pone en una posición boca arriba y se realiza una incisión en la piel sobre el muslo. La fascia entre el glúteo y el músculo del bíceps femoral se disecciona y el nervio ciático común derecho se expone al nivel del muslo medio. Cerca de su trifurcación, el nervio se disecciona cuidadosamente de su tejido circundante a lo largo de una distancia de aproximadamente 8 mm. En el grupo experimental, se atan ligaduras flojas alrededor del nervio ciático común. Una disección similar se realiza sobre el lado contralateral, excepto que el nervio no se liga (cirugía simulada). También se incluye un grupo de animales de control con cirugía simulada bilateral. La comparación de los resultados de los lados experimentales y de control de las ratas experimentales permite la detección de posibles efectos contralaterales de la ligación del nervio.

En general, una dosificación eficaz para el NRPA en el intervalo de 0,001 a 200 mg/kg/día, preferiblemente 0,001 a 10,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para el propoxifeno, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 5,7 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la meperidina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 2,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la hidromorfona, cuando se usa en las composiciones de combinación y los

métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01 a 0,2 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la hidrocodona, cuando se usa en las composiciones de combinación y los
5 métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,04 a 0,6 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la morfina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 4,0
10 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la codeína, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01 a 0,3 mg/kg/día.

15 En particular, una dosificación eficaz para los derivados de 2-piperidinol-1-alcohol que se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.272.160, cuando se usan en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención; está en el intervalo de 0,1 a 20 mg/kg/día.

20 En particular, una dosificación eficaz para el eliprodil, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01 a 0,4 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para el ifenprodil, cuando se usa en las composiciones de combinación y los
25 métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01 a 0,3 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para el rofecoxib, cuando se usa en las composiciones de combinación y
30 los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 0,35 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para el celecoxib, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1,0 a
35 5,7 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para el ácido sa-

licílico (aspirina), cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1,0 a 50,0 mg/kg/día.

5 En particular, una dosificación eficaz para el diclofenaco, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 3,0 mg/kg/día.

10 En particular, una dosificación eficaz para el piroxicam, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 0,3 mg/kg/día.

15 En particular, una dosificación eficaz para la indometacina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 1,0 mg/kg/día.

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

20 En particular, una dosificación eficaz para el naproxeno, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1,0 a 15,0 mg/kg/día.

25 En particular, una dosificación eficaz para la gabapentina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 10,0 a 35,0 mg/kg/día.

30 En particular, una dosificación eficaz para la carbamazepina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1,0 a 20,0 mg/kg/día.

35 En particular, una dosificación eficaz para la pregabalina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1,0 a 10,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para el topirama-

to, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 6,0 mg/kg/día.

5 En particular, una dosificación eficaz para el ácido valproico, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1,0 a 60 mg/kg/día.

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

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

En particular, una dosificación eficaz para el rizatriptán, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,05 a 0,15 mg/kg/día.

20 En particular, una dosificación eficaz para el zolmitriptán, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01 a 0,1 mg/kg/día.

25 En particular, una dosificación eficaz para el naratriptán, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01 a 0,07 mg/kg/día.

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

35 En particular, una dosificación eficaz para el carisoprodol, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1,0 a 20,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para el robaxi-

sal, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1,0 a 70,0 mg/kg/día.

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

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

15 En particular, una dosificación eficaz para el diazepam, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01 a 0,5 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para el clordiazepóxido, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,05 a 1,4 mg/kg/día.

20 En particular, una dosificación eficaz para el alprazolam, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,001 a 0,05 mg/kg/día.

25 En particular, una dosificación eficaz para el lorazepam, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,005 a 0,15 mg/kg/día.

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

35 En particular, una dosificación eficaz para el óxido nítrico, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 10% a 50%.

En particular, una dosificación eficaz para el halotano,

cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1% a 3,0%.

En particular, una dosificación eficaz para la lidocaína, cuando se usa en las composiciones de combinación y los
5 métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1% a 2,0%.

En particular, una dosificación eficaz para la etidocaína, cuando se usa en las composiciones de combinación y los
10 métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1% a 1,5%.

En particular, una dosificación eficaz para la ropivacaína, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1% a 1,0%.

15 En particular, una dosificación eficaz para la cloroprocaina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1% a 2,0% mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la sarapina,
20 cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 10 ml de una solución acuosa estéril de sales solubles de las bases volátiles procedentes de Sarraceniaceae (Planta de Pitcher).

En particular, una dosificación eficaz para la bupivacaína, cuando se usa en las composiciones de combinación y
25 los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1% a 0,75%.

En particular, una dosificación eficaz para los agonistas de receptores de capsaicina tales como Arthicare, cuando
30 se usan en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01% a 0,1%.

En particular, una dosificación eficaz para la desipramina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los
35 métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 3,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la amitrip-

tilina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 2,0 mg/kg/día.

5 En particular, una dosificación eficaz para la doxepina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 2,0 mg/kg/día.

10 En particular, una dosificación eficaz para la perfenazina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01 a 0,2 mg/kg/día.

15 En particular, una dosificación eficaz para la protriptilina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,05 a 0,9 mg/kg/día.

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

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

25 En particular, una dosificación eficaz para la clonidina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,001 a 0,03 mg/kg/día.

30 En particular, una dosificación eficaz para la mexelitina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1,0 a 15,0 mg/kg/día.

35 En particular, una dosificación eficaz para la difenhidramina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 4,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la hidroxii-

zina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 5,0 mg/kg/día.

5 En particular, una dosificación eficaz para la cafeína, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 15,0 mg/kg/día.

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

15 En particular, una dosificación eficaz para la metilprednisona, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01 a 0,5 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la decadrón, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,005 a 0,1 mg/kg/día.

20 En particular, una dosificación eficaz para la sertralina, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 3,0 mg/kg/día.

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

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

35 En particular, una dosificación eficaz para el tramadol, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,5 a 5,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la levodopa,

cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1,0 a 15,0 mg/kg/día.

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

10 En particular, una dosificación eficaz para los antagonistas de la sustancia P, cuando se usan en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,01 a 15,0 mg/kg/día.

15 En particular, una dosificación eficaz para Ziconotide®, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 0,1 a 1,0 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para la toxina botulínica, cuando se usa en las composiciones de combinación y los métodos de esta invención, está en el intervalo de 1 a 10 unidades/día.

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

30 Para la administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Tabletas que contienen diversos excipientes, tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico, se emplean junto con diversos desintegrantes tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, 35 sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato

sódico y talco son a menudo muy útiles para el propósito de formar tabletas. Composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina rellenas de materiales blandos y duros; materiales preferidos en
5 relación con esto también incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, los compuestos de esta invención pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes, agentes saboreantes,
10 tes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de ellos.

Para los propósitos de la administración parenteral,
15 pueden emplearse soluciones en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las correspondientes sales solubles en agua. Tales soluciones acuosas pueden tamponarse adecuadamente, si es necesario, y el diluyente líquido hacerse en primer lugar isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas con propósitos de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En relación con esto, los medios acuosos estériles empleados pueden obtenerse todos fácilmente mediante técnicas
20 estándar bien conocidos por los expertos en la industria.

Con propósitos de administración transdérmica, por ejemplo, tópica, se preparan soluciones acuosas o parcialmente acuosas estériles diluidas (habitualmente en una concentración de aproximadamente 0,1% a 5%), por lo demás similares a
30 las soluciones parenterales anteriores.

Métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos, o serán evidentes a la luz de esta descripción, para los expertos en esta industria. Para los ejemplos, véase
35 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª Edición (1975).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener 0,1%-95% del compuesto o los compuestos de esta invención, preferiblemente 1%-70%. En cualquier caso, la composición o la formulación que ha de administrarse con-
5 tendrá una cantidad de un compuesto o compuestos de acuerdo con la invención en un grado eficaz para tratar el dolor del sujeto que se trata.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña, que comprende (a) un agonista parcial de receptores de nicotina o
5 una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (b) un agente analgésico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen a la composición eficaz para tratar el do-
10 lor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agente analgésico se selecciona de analgésicos opioides, antagonistas de NMDA, antagonistas de la sustancia P, inhibidores de COX 1 y COX 2, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (SSRI), agonistas de receptores de capsaicina, agentes anestésicos, benzodiazepinas, relajantes de los
15 músculos esqueléticos, agentes terapéuticos para la migraña, anti-convulsionantes, anti-hipertensivos, anti-arritmicos, anti-histamínicos, esteroides, cafeína, antagonistas de los
20 canales del calcio de tipo N y toxina botulínica.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho agente analgésico opioide se selecciona de propoxifeno (Darvon), meperidina (Demerol),
25 hidromorfona (Dilaudid), hidrocodona (Lortab), morfina, codeína y tramadol; sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho agente analgésico antagonista de
30 NMDA se selecciona de derivados de 2-piperidino-1-alcánol, dextrometorfano, eliprodil e ifenprodil, su sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente analgésico antagonista de la
35 sustancia P se selecciona de

(6-Metoxi-3-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-5-ilmetil)-

- (2-fenil-piperidin-3-il) amina;
- 6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-1-propil-piperidin-3-ilamino)-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 6-Metoxi-1-metil-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-
- 5 [1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- 3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decano;
- 6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-
- 10 metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [2-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etil)-bencil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
- [5-(1,1-Dimetil-prop-2-inil)-2-metoxi-bencil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
- 15 7-Metoxi-1-metil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;
- [2-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-bencil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
- (7-Metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
- 20 [2-Metoxi-5-(1-metil-1-trifluorometil-prop-2-inil)-bencil]-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
- (6-Metoxi-1-metil-1-trifluorometil-isocroman-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;
- 25 2-(3-[(2-Benzhidril-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-metil]-4-metoxi-fenil-2-metil-propan-1-ol;
- (2S,3S)-N-[(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil]-2-(4-fluorofenil)-3-(3,5-ditrifluorometil)benciloximorfolina;
- 3-(3,5-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-fenil-piperidina;
- 30 5-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-benciloxi)-3-fenil-morfolin-4-ilmetil]-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona;
- (2S,3S)-3-(2-Metoxi-5-(trifluorometoxi)bencil)amino-2-fenilpiperidina;
- (2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-
- 35 difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]-octan-3-amina;
- (2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)metil-2-

difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-etil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-3-amina; y

(2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-

- 5 difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]-octano-3-amina, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente analgésico inhibidor de COX 2 se selecciona de rofecoxib y celecoxib, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente analgésico anestésico se selecciona de óxido nitroso, halotano, lidocaína, etidocaína, ropivacaína, cloroprocaina, sarapina y bupivacaína, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente analgésico de benzodiazepina se selecciona de diazepam, clordiazepóxido, alprazolam y lorazepam, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente analgésico relajante de los músculos esqueléticos se selecciona de flexeril, carisoprodol, robaxisal, norgesic y dantrio, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente terapéutico para la migraña se selecciona de elitriptán, sumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán y naratriptán, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente analgésico anticonvulsionante se selecciona de gabapentina, pregabalina, carbamazepina y topiramato y ácido valproico, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la rei-

vindicación 2, en la que el agente analgésico inhibidor de COX 1 se selecciona de ácido salicílico, acetaminofeno, diclofenaco, piroxicam, indometacina, ibuprofeno y naproxeno, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

5 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente analgésico antidepresivo tricíclico se selecciona de amitriptilina, desipramina, perfenazina, protriptilina y tranilcipromina, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

10 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente analgésico se elige de baciofeno, clonidina, mexiliteno, difenil-hidramina, hidroxizina, cafeína, prednisona, metilprednisona, decadrón, paroxetina, sertralina, fluoxetina, ^atramodol, Ziconotide® y levodopa,
15 sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

15 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agonista parcial de receptores de nicotina se selecciona de

- 20 a) 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2- ← D1
a] [1,5]diazocin-8-ona; 996
9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2- ^{combin 4}
a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
a] [1,5]diazocin-8-ona;
25 9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2- ← ③
a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2- ← ④
a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2- ← D1
30 a] [1,5]diazocin-8-ona; 997
9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2- ^{req 31}
a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
35 3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;

- 3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2-a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 5 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 15 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carboxialdehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
20 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 25 9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
30 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 35 6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]
pentadeca-2(10),3,8-trieno;

- 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;
- 6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
2(10),3,8-trieno;
- 5 4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;
- 5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
- 4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
10 2(7),3,5-trieno;
- 5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno-4-carbonitrilo;
- 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;
- 15 10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 4-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;
- 4-metil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
trieno;
- 20 4-trifluorometil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
2(7),3,5-trieno;
- 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 25 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
30 pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 35 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;

- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilo;
1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-1-etanona;
- 10 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;
4,5-dicloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 15 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;
1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;
- 20 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;
- 25 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 30 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 35 5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;

- 6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-
[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5 7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
10 heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 15 5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
20 hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;
- 4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 25 5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2(7),3,5-trieno;
- 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
30 2(7),3,5-trieno;
- 5,6-difluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;
- 6-trifluorometil-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
2,4,6-trieno;
- 35 6-metoxi-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;

- 11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
 6-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
- 11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
- 5 4-nitro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
- 5-nitro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
- 5-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 10 trieno;
- 6-hidroxi-5-metoxi-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2(7),3,5-trieno; y
 sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópti-
 cos.
- 15 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la rei-
 vindicación 15, en la que dicho agonista parcial de recepto-
 res de nicotina se selecciona de
- 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]-
 [1,5]diazocin-8-ona;
- 20 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]-
 [1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a]-
 [1,5]diazocin-8-ona;
- 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-
 25 [1,5]diazocin-8-ona;
- 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-
 [1,5]diazocin-8-ona;
- 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-
 [1,5]diazocin-8-ona;
- 30 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-carboxialdehído-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 35 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a]-

- [1,5]diazocin-8-ona;
 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
 5 [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-2(10),3,8-trieno;
 4-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 trieno;
 4-trifluorometil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
 2(7),3,5-trieno;
 10 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
 15 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
 2(11),3,5,7,9-pentaeno;
 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
 2(10),3,6,8-tetraeno;
 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 20 pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 trien-4-ilo;
 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
 1-etanona;
 25 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-
 carbonitrilo;
 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
 il]-1-etanona;
 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
 30 il]-1-propanona;
 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno-5-carbonitrilo;
 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno-4-carbonitrilo;
 35 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;

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

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

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

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

10 5,6-difluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
trieno;

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

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

15 6-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
trieno;

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

20 17. Un método para tratar el dolor agudo, crónico y/o
neuropático y la migraña en un mamífero, que comprende admi-
nistrar a dicho mamífero, respectivamente, una cantidad efi-
caz atenuante del dolor de una composición farmacéutica que
comprende: (a) un agonista parcial de receptores de nicotina
25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (b) un agen-
te analgésico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables
y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que los
agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en can-
tidades que hacen a la composición eficaz para tratar el do-
30 lor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el
que los analgésicos se seleccionan de analgésicos opioides,
antagonistas de NMDA, antagonistas de la sustancia P, inhibi-
dores de COX 1 y COX 2, antidepresivos tricíclicos (TCA), in-
35 hibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (SSRI),
agonistas de receptores de capsaicina, agentes anestésicos,

benzodiazepinas, relajantes de los músculos esqueléticos, agentes terapéuticos para la migraña, anti-convulsionantes, anti-hipertensivos, anti-arritmicos, antihistamínicos, esteroides, cafeína, antagonistas de los canales del calcio
 5 de tipo N y toxina botulínica o sus sales farmacéuticamente aceptables o isómeros ópticos.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicho agente analgésico antagonista de NMDA se selecciona de derivados de 2-piperidino-1-alcánol, dextrometorfano, eli-
 10 prodil e ifenprodil, su sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que los antagonistas de la sustancia P se seleccionan de
 (6-Metoxi-3-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-5-ilmetil)-
 15 2-fenil-piperidin-3-il)amina;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-1-propil-piperidin-3-ilamino)-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

6-Metoxi-1-metil-7-[[1-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-2-fenil-piperidin-3-ilamino]-
 20 metil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-6-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decano;

6-Metoxi-1-metil-7-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

25 [2-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etil)-bencil]- (2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

[5-(1,1-Dimetil-prop-2-inil)-2-metoxi-bencil]- (2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

7-Metoxi-1-metil-6-[(2-fenil-piperidin-3-ilamino)-metil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

[2-Metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-bencil]- (2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(7-Metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilmetil)- (2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

35 [2-Metoxi-5-(1-metil-1-trifluorometil-prop-2-inil)-bencil]- (2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

(6-Metoxi-1-metil-1-trifluorometil-isocroman-7-ilmetil)-(2-fenil-piperidin-3-il)-amina;

2-(3-[(2-Benzhidril-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-metil]-4-metoxi-fenil-2-metil-propan-1-ol;

5 (2S,3S)-N-[(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil]-2-(4-fluorofenil)-3-(3,5-ditrifluorometil)benciloximorfolina;

3-(3,5-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-fenil-piperidina;

5-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-benciloxi)-3-fenil-morfolin-4-ilmetil]-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona;

10 (2S,3S)-3-(2-Metoxi-5-(trifluorometoxi)bencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]-octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]-octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-etil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]-octan-3-amina; y

(2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]-octan-3-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus isómeros ópticos.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el agente analgésico inhibidor de COX 2 se selecciona de rofecoxib y celecoxib, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el agente analgésico anestésico se selecciona de óxido nitroso, halotano, lidocaína, etidocaína, ropivacaína, cloroprocaina, sarapina y bupivacaína, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el agente analgésico de benzodiazepina se selecciona de diazepam, clordiazepóxido, alprazolam y lorazepam, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el agente analgésico relajante de los músculos esqueléti-

cos se selecciona de flexeril, carisoprodol, robaxisal, norgesic y dantrio, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros ópticos.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el
5 que el agente terapéutico para la migraña se selecciona de elitriptán, sumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán y nara-
triptán, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros
ópticos.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el
10 que el agente analgésico anticonvulsionante se selecciona de gabapentina, pregabalina, carbamazepina y topiramato y ácido
valproico, sus sales farmacéuticamente activas y sus isómeros
ópticos.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el
15 que el agente analgésico inhibidor de COX 1 se selecciona de
ácido salicílico, acetaminofeno, diclofenaco, piroxicam, in-
dometacina, ibuprofeno y naproxeno, sus sales farmacéutica-
mente activas y sus isómeros ópticos.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el
20 que el agente analgésico antidepresivo tricíclico se selec-
ciona de amitriptilina, desipramina, perfenazina, protripti-
lina y tranilcipromina, sus sales farmacéuticamente activas y
sus isómeros ópticos.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el
25 que el agente analgésico se elige de baclofeno, clonidina,
mexiliteno, difenil-hidramina, hidroxizina, cafeína, predni-
sona, metilprednisona, decadrón, paroxetina, sertralina,
fluoxetina, tramodol, Ziconotide® y levodopa, sus sales far-
macéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el
que el agonista parcial de nicotina se selecciona de

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

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

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

- a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
5 a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-vinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
10 9-bromo-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
3-bencil-9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
3-bencil-9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a] [1,5]diazocin-8-ona;
15 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
20 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-etinil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2-propenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
25 9-(2-propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
30 9-carboxialdehido-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido-[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2a] [1,5]diazocin-8-ona;
35 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

- pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-(3-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 5 pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-(3,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-(2,4-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 10 9-(2,5-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 6-metil-5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 pentadeca-2(10),3,8-trieno;
 5-oxo-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
 15 2(10),3,8-trieno;
 6-oxo-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeca-
 2(10),3,8-trieno;
 4,5-difluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 trieno;
 20 5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 trieno-4-carbonitrilo;
 4-etinil-5-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
 2(7),3,5-trieno;
 5-etinil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 25 trieno-4-carbonitrilo;
 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
 [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,8-trieno;
 10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
 4-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 30 trieno;
 4-metil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 trieno;
 4-trifluorometil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
 2(7),3,5-trieno;
 35 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
 7-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-

- pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6,7-dimetil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 5 pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6-metil-7-fenil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
 10 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
 2(11),3,5,7,9-pentaeno;
 14-metil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
 hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
 15 2(10),3,6,8-tetraeno;
 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
 4-cloro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
 cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
 20 trien-4-ilo;
 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
 1-etanona;
 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ol;
 7-metil-5-oxa-6,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
 25 pentadeca-2,4(8),6,9-tetraeno;
 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;
 30 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
 il]-1-etanona;
 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-
 il]-1-propanona;
 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 35 trieno-5-carbonitrilo;
 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-

- trieno-4-carbonitrilo;
- 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
5 hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
2(10),3,5,8-tetraeno;
- 10 5,6-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 5-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-(trifluorometil)-7-tia-5,14-diazatetraciclo-
15 [10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]heptadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 7-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 20 6-metil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 6,7-dimetil-5,8,15-triazatetraciclo[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
heptadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]hexadeca-
25 2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 5-metil-7-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 30 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 7-metil-5-oxa-6,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 4,5-difluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
35 trieno;
- 4-cloro-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-

- 2(7),3,5-trieno;
 5-cloro-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2(7),3,5-trieno;
 4-(1-etinil)-5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 5 2(7),3,5-trieno;
 5-(1-etinil)-4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2(7),3,5-trieno;
 5,6-difluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-
 trieno;
 10 6-trifluorometil-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 2,4,6-trieno;
 6-metoxi-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-6-ol;
 15 6-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol;
 4-nitro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 20 5-nitro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno;
 5-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-
 trieno; y
 6-hidroxi-5-metoxi-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-
 25 2(7),3,5-trieno
 y una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno de sus
 isómeros ópticos.
31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en el
 que el agonista parcial de nicotina se selecciona de
 30 9-bromo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-cloro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-
 35 a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-acetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-

- pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-yodo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-ciano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- 5 pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-carbometoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-carboxialdehido-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
- 10 9-(2,6-difluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- pirido[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 9-(2-fluorofenil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
- 15 pirido-[1,2a][1,5]diazocin-8-ona;
 6-metil-5-tia-5-dioxa-6,13-diazatetraciclo-
- [9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-2(10),3,8-trieno;
 4-fluoro-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
- trieno;
- 20 4-trifluorometil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-
- 2(7),3,5-trieno;
 4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trieno;
- 6-metil-5,7,13-triazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- pentadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 25 6,7-dimetil-5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
- hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
- 2(11),3,5,7,9-pentaeno;
- 5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeca-
- 30 2(10),3,6,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,13-diazatetraciclo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
- pentadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- cianuro de 10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-
- trien-4-ilo;
- 35 1-(10-azatriciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-il)-
- 1-etanona;

- 11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
- 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-etanona;
- 5 1-[11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-il]-1-propanona;
- 4-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-5-carbonitrilo;
- 5-fluoro-11-azatriciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno-4-carbonitrilo;
- 10 6-metil-7-tia-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 15 6,7-dimetil-5,7,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-7-oxa-5,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,5,8-tetraeno;
- 6-metil-5-oxa-7,14-diazatetraciclo[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-hexadeca-2(10),3,6,8-tetraeno;
- 20 5,6-difluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;
- 6-trifluorometil-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trieno;
- 25 6-metoxi-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 6-fluoro-11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trieno;
- 11-aza-triciclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-5-ol
- 30 y sus sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos.
32. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el agonista parcial de receptores de nicotina y el agente analgésico se administran de forma sustancialmente simultánea.
- 35 33. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o estado seleccionado del grupo que consiste en enfermeda-

des y estados en los que predomina el dolor, incluyendo el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático y la migraña, e incluyendo daño a los tejidos blandos y periférico, tal como un trauma agudo, osteoartritis, artritis reumatoide,

5 dolor músculo-esquelético, particularmente después de un trauma, dolor espinal, dolor dental, síndromes de dolor miofascial, cefalea, dolor por episiotomía, y quemaduras; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial, por ejemplo odontalgia, dolor

10 abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo dismenorrea, y dolor de parto; dolor asociado con daño nervioso y radicular, tal como dolor asociado con trastornos nerviosos periféricos, por ejemplo atrapamiento de un nervio y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso,

15 dolor facial atípico, daño radicular nervioso y aracnoiditis; dolor asociado con un carcinoma, a menudo denominado dolor canceroso; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a daño en la médula espinal o en el bulbo cerebral; dolor lumbar; ciática; cefalea, incluyendo migraña, cefalea

20 de tensión aguda o crónica, cefalea en racimo, dolor temporomandibular y dolor del seno maxilar; espondilitis anquilosante, gota; dolor postoperatorio; y dolor en cicatrices, en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el método administrar a dicho mamífero, respectivamente, una cantidad

25 eficaz atenuante del dolor de una composición farmacéutica que comprende: (a) un agonista parcial de receptores de nicotina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (b) un agente analgésico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la

30 que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen a la composición eficaz para tratar el dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña.

34. Un método para tratar un trastorno o un estado seleccionado del grupo que consiste en enfermedades y estados

35 en los que predomina el dolor, incluyendo el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático y la migraña, e incluyen-

do daño a los tejidos blandos y periférico, tal como un trauma agudo, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor músculo-esquelético, particularmente después de un trauma, dolor espinal, dolor dental, síndromes de dolor miofascial, cefalea, dolor por episiotomía, y quemaduras; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial, por ejemplo odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo dismenorrea, y dolor de parto; dolor asociado con daño nervioso y radicular, tal como dolor asociado con trastornos nerviosos periféricos, por ejemplo atrapamiento de un nervio y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso, dolor facial atípico, daños radiculares nerviosos y aracnoiditis; dolor asociado con un carcinoma, a menudo denominado dolor canceroso; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a daño en la médula espinal o en el bulbo cerebral; dolor lumbar; ciática; cefalea, incluyendo migraña, cefalea de tensión aguda o crónica, cefalea en racimo, dolor temporo-mandibular y dolor del seno maxilar; espondilitis anquilosante, gota; dolor postoperatorio; y dolor en cicatrices, en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el método administrar a dicho mamífero, respectivamente, una cantidad eficaz atenuante del dolor de una composición farmacéutica que comprende: (a) un agonista parcial de receptores de nicotina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (b) un agente analgésico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen a la composición eficaz para tratar el dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña.

UNA COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO, CRONICO Y/O EL DOLOR NEUROPATICO Y LAS MIGRAÑAS

Resumen

Se describen composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor agudo, crónico y/o neuropático. Las composiciones farmacéuticas están comprendidas por una combinación terapéuticamente eficaz de un agonista parcial de receptores de nicotina y un agente analgésico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El agente analgésico se selecciona de analgésicos oploides, antagonistas de NMDA, antagonistas de la sustancia P, inhibidores de COX 1 y COX 2, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (SSRI), agonistas de receptores de capsaicina, agentes anestésicos, benzodiazepinas, relajantes de los músculos esqueléticos, agentes terapéuticos para la migraña, anti-convulsionantes, anti-hipertensivos, anti-arritmicos, antihistamínicos, esteroides, cafeína y toxina botulínica. También se describe el método para usar estos compuestos y un método para tratar el dolor agudo, crónico y/o neuropático y la migraña en un mamífero incluyendo un ser humano.

PATENT COOPERATION TREATY

20

119

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

LUMB, J. Trevor
URQUHART-DYKES & LORD
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE

URQUHART-DYKES & LORD
13 JUN 2002
LONDON

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

11/06/2002

Applicant's or agent's file reference
PC0787/20150

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 01/00391

International filing date (day/month/year)

16/03/2001

Priority date (day/month/year)

07/04/2000

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPRA/

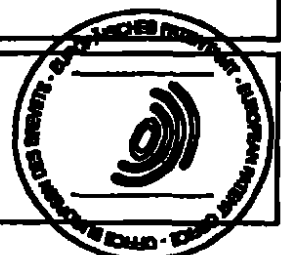


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 opmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LODOLO F

Tel. (+49-89) 2399 2828



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC0787/20150	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPBA/416)	
International application No. PCT/IB 01/ 00391	International filing date (day/month/year) 16/03/2001	Priority date (day/month/year) 07/04/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K45/06		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23/07/2001	Date of completion of this report 06/06/2002
Name and mailing address of the IPBA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPBA/409 (cover sheet) (July 1998)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ IB 01/ 00391

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

THE INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT) IS A TREATY WHICH PROVIDES FOR THE FILING OF A SINGLE INTERNATIONAL APPLICATION FOR A PATENT IN ONE OR MORE STATES OF THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT) AND FOR THE GRANTING OF A SINGLE INTERNATIONAL PATENT IN ONE OR MORE STATES OF THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT).

(43) International Publication Date
18 October 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/76576 A3(51) International Patent Classification⁷: A61K 45/06

(21) International Application Number: PCT/IB01/00391

(22) International Filing Date: 16 March 2001 (16.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/195,738 7 April 2000 (07.04.2000) US(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]: Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COE, Jotham,
Wadsworth [US/US]: Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
HARRIGAN, Edmund, Patrick [US/US]: Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US). O'NEILL, Brian, Thomas [US/US]:
Pfizer Global Research and Development, Eastern Point
Road, Groton, CT 06340 (US). SANDS, Steven, Bradley
[US/US]: Pfizer Global Research and Development, East-
ern Point Road, Groton, CT 06340 (US). WATSKY, Eric,
Jacob [US/US]: Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.: c/o Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
8ER (GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
20 June 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/76576 A3

(54) Title: A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF ACUTE, CHRONIC PAIN AND/OR
NEUROPATHIC PAIN AND MIGRAINES(57) Abstract: Pharmaceutical compositions are disclosed for the treatment of acute, chronic and/or neuropathic pain. The pharma-
ceutical compositions are comprised of a therapeutically effective combination of a nicotine receptor partial agonist and an analgesic
agent and a pharmaceutically acceptable carrier. The analgesic agent is selected from opioid analgesics, NMDA antagonists, sub-
stance P antagonists, COX 1 and COX 2 inhibitors, tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI),
capsaicin receptor agonists, anesthetic agents, benzodiazepines, skeletal muscle relaxants, migraine therapeutic agents, anti-con-
vulsants, anti-hypertensives, anti-arrhythmics, antihistamines, steroids, caffeine, and botulinum toxin. The method of using these
compounds and a method of treating acute, chronic and/or neuropathic pain and migraine in a mammal including a human is also
disclosed.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/IB 01/00391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	EP 1 078 637 A (PFIZER PROD INC) 28 February 2001 (2001-02-28) paragraphs '0003!', '0008!'-'0018!	1-16, 33
Y	DECKER M W ET AL: "THERAPEUTIC POTENTIAL OF NEURONAL NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR AGONISTS AS NOVEL ANALGESICS" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 58, 15 September 1999 (1999-09-15), pages 917-923, XP000983313 ISSN: 0006-2952 the whole document --- -/--	1-34

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 2002

Date of mailing of the international search report

22/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Engl, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB 01/00391

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 18798 A (PFIZER ;NEILL BRIAN THOMAS O (US)) 7 May 1998 (1998-05-07) cited in the application page 1, line 12 page 6, line 5 -page 8, line 13	1-34
Y	WO 99 55680 A (PFIZER PROD INC ;COE JOTHAM WADSWORTH (US)) 4 November 1999 (1999-11-04) cited in the application the whole document	1-34
Y	EP 0 955 301 A (PFIZER PROD INC) 10 November 1999 (1999-11-10) page 2, line 9 page 5, line 39 page 6, line 27	1-34
A	BOIDO, C.C.; SPARATORE, F.: "Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of some cytosine derivatives" IL FARMACO, vol. 54, no. 7, 30 July 1999 (1999-07-30), pages 438-451, XP002190877 the whole document	1-34

125 134

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 01/00391

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1078637	A	28-02-2001	AU 5351600 A	08-03-2001
			EP 1078637 A2	28-02-2001
			HU 0003410 A2	28-05-2001
			JP 2001072604 A	21-03-2001
WO 9818798	A	07-05-1998	AU 4394897 A	22-05-1998
			EP 0937077 A1	25-08-1999
			HR 970567 A1	31-10-1998
			WO 9818798 A1	07-05-1998
			JP 2000505809 T	16-05-2000
			US 6235734 B1	22-05-2001
			ZA 9709706 A	29-04-1999
WO 9955680	A	04-11-1999	AU 2951699 A	16-11-1999
			BG 104983 A	28-09-2001
			BR 9910058 A	26-12-2000
			CN 1298394 T	06-06-2001
			EP 1076650 A1	21-02-2001
			HR 20000731 A1	30-06-2001
			WO 9955680 A1	04-11-1999
			NO 20005397 A	26-10-2000
			PL 344010 A1	24-09-2001
			ZA 9902971 A	30-10-2000
EP 0955301	A	10-11-1999	BR 9901491 A	02-05-2000
			EP 0955301 A2	10-11-1999
			JP 11322751 A	24-11-1999



126

Folio 148

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLORED A
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	02-84188
	Solicitud Internacional	PCT/IB2001/00391
	Fecha inicio fase nacional	07/11/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1023
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

31.11.2003

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202051

532

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 02-084188

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 532,
DE FECHA 30 DE SEPTIEMBRE DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO
POR LA LEY EXPIRA EL 30 DE DICIEMBRE DE 2003.**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO

Bogotá D.C., Febrero de 2004

