

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: **P1.-PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.-Solicitud de**
Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE
DESORDENES ADICTIVOS".-Clase A61K 31/00.-
Expediente número 03-021.690.-

1. Me refiero a mi memorial de 12 de Junio de 2003.
2. Por medio del presente me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado al momento de su presentación en Fase Nacional.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

3. Por consiguiente anexo me permito presentar copia del capítulo reivindicatorio correspondiente a la solicitud de la referencia, tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional, junto con su traducción.

0032,
319

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

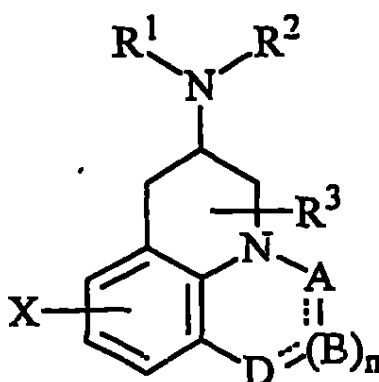
00321

320

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating or suppressing the symptoms
 5 of at least one disorder selected from addictive
 disorders, psychoactive substance use disorders,
 intoxication disorders, inhalation disorders, alcohol
 addiction, tobacco addiction, and nicotine addiction,
 said method comprising the step of administering a
 10 therapeutically effective, nontoxic amount of an active
 agent selected from the group consisting of a
 heterocyclic amine, a phenylazacycloalkane, a
 cabergoline, an aromatic bicyclic amine, and
 pharmaceutically acceptable derivatives or salts of any
 15 said active agent, to a patient in need of treatment.

2. The method of claim 1 wherein the active
 agent is a heterocyclic amine of the formula:



(I)

321

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 , R^2 , and R^3 are each independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-5} alkenyl, C_{3-5} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl,

5 C_{4-10} cycloalkyl- or phenyl- substituted C_{1-6} alkyl, or R^1 and R^2 are joined to form a C_{3-7} cyclic amine which can contain additional heteroatoms and/or unsaturation;

n is 0 or 1;

X is hydrogen, C_{1-6} alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, 10 cyano, carboxamide, carboxyl, or carboalkoxyl;

A is CH , CH_2 , CH -halogen, $CHCH_3$, $C=O$, $C=S$, $C-SCH_3$, $C=NH$, $C-NH_2$, $C-NHCH_3$, $C-NHCOOCH_3$, $C-NHCN$, SO_2 , or N ;

B is CH_2 , CH , CH -halogen, $C=O$, N , NH , $N-CH_3$, or O ;
and

15 D is CH , CH_2 , CH -halogen, $C=O$, O , N , NH , or $N-CH_3$.

3. The method of claim 2, wherein:

D is N or NH , n is 0, and R^1 , R^2 , R^3 , X , A , and B are as defined in claim 2; or

20 A is CH , CH_2 , $CHCH_3$, $C=O$, $C=S$, $C-SCH_3$, $C=NH$, $C-NH_2$, $C-NHCH_3$, $C-NHCOOCH_3$, or $C-NHCN$, and R^1 , R^2 , R^3 , n , X , B , and D are as defined in claim 2; or

A is CH or $C=O$, and R^1 , R^2 , R^3 , n , X , B , and D are as defined in claim 2.

25

4. The method of claim 2 wherein the active agent is selected from the group consisting of:

322

00323

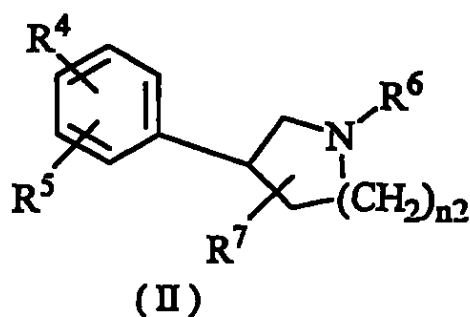
(5R)-5-(methylamino)-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoline-2(1H)-one;

(5R)-5-(methylamino)-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoline-2(1H)-thione;

5 (5R)-5-(methylamino)-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoline-2(1H)-thione maleate; and

(5R)-5-(methylamino)-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoline-2(1H)-thione 2-butenedioate.

10 5. The method of claim 1 wherein the active agent is a phenylazacycloalkane compound of the formula:



15

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

n_2 is 0-3;

R^4 and R^5 are independently hydrogen, -OH, CN, CH_2CN ,

323

2- CF_3 , 4- CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $\text{CH}=\text{CF}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, ethenyl, 00324
 2-propenyl, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , SSO_2CF_3 , COR' , COOR' , $\text{CON}(\text{R}')_2$,
 SO_2CH_3 , wherein x_1 is 0-2, SO_2CF_3 , $\text{O}(\text{CH}_2)_{x_1}\text{CF}_3$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$,
 $\text{CH}=\text{NOR}'$, COCOOR' , $\text{COCOON}(\text{R}')_2$, C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl,
 5 $\text{CH}_2\text{OR}'$, $\text{CH}_2(\text{R}')_2$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{CF}_3$, NO_2 , halogen, a phenyl at
 positions 2, 3 or 4, thienyl, furyl, pyrrole, oxazole,
 thiazole, N-pyrroline, triazole, tetrazole or pyridine;
 provided that at least one of R^4 and R^5 is a substituent
 other than hydrogen and provided that when R^4 or R^5 is -OH
 10 R' is other than hydrogen;

R^6 is hydrogen, CF_3 , CH_2CF_3 , C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8
 cycloalkyl, C_4-C_8 cycloalkyl-methyl, C_3-C_8 alkenyl, C_2-C_8
 alkynyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl,
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$, wherein m is 1-8, CH_2SCH_3 or a C_4-C_8 alkyl
 15 bonded to said nitrogen and one of its adjacent carbon
 atoms inclusive to form a heterocyclic structure;

R' is independently hydrogen, CF_3 , CH_2CF_3 , C_1-C_8 alkyl,
 C_3-C_8 cycloalkyl, C_4-C_8 cycloalkyl-methyl, C_2-C_8 alkenyl,
 C_3-C_8 alkynyl, 3,3,3-trifluoropropyl,
 20 4,4,4-trifluorobutyl, $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$, wherein m is 1-8;

R^8 is phenyl optionally substituted with a CN, CF_3 ,
 CH_2CF_3 , C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_4-C_8
 cycloalkyl-methyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl;
 2-thiophenyl, 3-thiophenyl, $-\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, or $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$; and
 25 R^9 and R^{10} are each independently hydrogen, C_1-C_8
 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_4-C_8 cycloalkylmethyl, C_2-C_8

324

003/25

alkenyl or C₂-C₈ alkynyl.

6. The method of claim 5 wherein:

R⁴ is CN, and n₂, R⁵, R⁶, and R⁷ are as defined in
5 claim 5; or

R⁵ is H, R⁶ is n-propyl, and n₂, R⁴, and R⁷ are as
defined in claim 5; or

R⁴ is -OSO₂CF₃, and n₂ and R⁵-R⁷ are as defined in
claim 5; or

10 R⁵ is H, R⁶ is C₁₋₈ alkyl, and n₂, R⁴, and R⁷ are as
defined in claim 5; or

R⁴ is 3-OH, R⁵ is H, R⁶ is n-propyl, R⁷ is a C₁₋₈
alkyl, and n is as defined in claim 5; or

n₂ is 2, and R⁴-R⁷ are as defined in claim 5; or

15 n₂ is 0, and R⁴-R⁷ are as defined in claim 5.

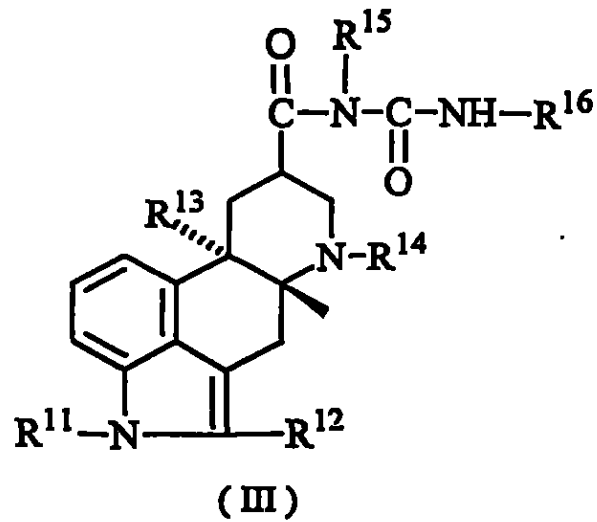
7. The method of claim 5 wherein the
phenylazacycloalkane compound is selected from the group
consisting of:

20 (3S)-3-[3-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propylpiperidine
hydrochloride;

(3S)-3-[3-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propylpiperidine
hydrobromide; and

(3S)-3-[3-methylsulfonyl)phenyl]-1-propylpiperidine
25 (2E)-2-butenedioate.

8. The method of claim 1 wherein the active agent, 00323
is a cabergoline of the formula:



5

10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R¹¹ is hydrogen or methyl;

R¹² is independently hydrogen, halogen, methyl,

326

formyl, S-R¹⁷, or SO-R¹⁷, wherein R¹⁷ is C₁-C₄ alkyl or phenyl;

R¹³ is hydrogen or methoxy;

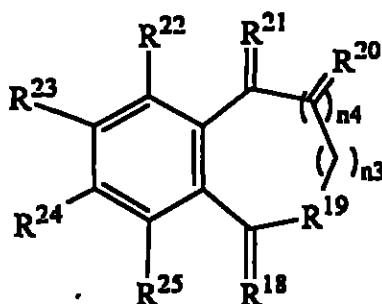
R¹⁴ is independently C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkenyl, C₁-C₄ alkynyl, benzyl, or phenyl; and

R¹⁵ and R¹⁶ are each independently C₁-C₄ alkyl, cyclohexyl, benzyl, phenyl optionally substituted with halogen or methoxy, or (CH₂)_{n3}N(CH₃)₂, wherein n3 is an integer.

10

9. The method of claim 8 wherein the active agent is 1-((6-allyl ergolin-8β-yl)carbonyl)-1-(3-(dimethylamino)propyl)-3-ethylurea.

10. The method of claim 1 wherein the active agent is an aromatic bicyclic amine compound of the formula:



(IV)

327

wherein:

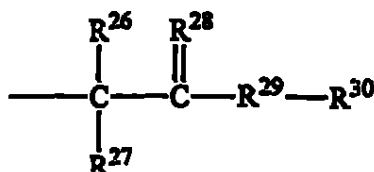
n3 is 0 or 1;

00/22

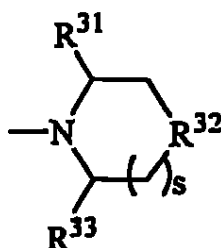
n4 is 0 or 1, provided that R³⁰ is not present when

n4 is 0;

- 5 R¹⁸ is α -R¹⁸⁻¹: β -R¹⁸⁻² where one of R¹⁸⁻¹ or R¹⁸⁻² is selected from the group consisting of H or C₁-C₆ alkyl, and the other of R¹⁸⁻¹ or R¹⁸⁻² is a group of the formula:

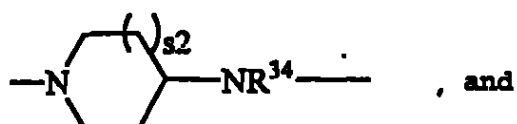
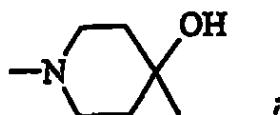
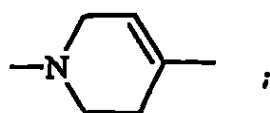


- wherein R²⁶ and R²⁷ are independently selected from H
10 or C₁-C₆-alkyl; R²⁸ is oxygen (O) or R²⁸ is α -R²⁸⁻¹: β -R²⁸⁻², wherein R²⁸⁻¹ and R²⁸⁻² are independently selected from H or C₁-C₆ alkyl; R²⁹ is selected from the group consisting of:



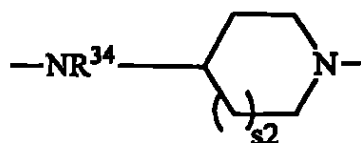
- wherein R³¹ and R³³ are independently selected
15 from H or C₁-C₆ alkyl; R³² is nitrogen (N-) or methine (HC-); and s is 1 or 2;

326



, and

wherein R³⁴ is selected from the group
 consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, -C₁-C₃
 alkyl-(C₃-C₇ cycloalkyl); and S₂ is 0, 1, or 2;



wherein R³⁴ and s₂ are as defined above;

R¹⁹ is oxygen (O) or sulfur (S);

10 R²⁰ is α-R²⁰⁻¹: β-R²⁰⁻¹, wherein one of R²⁰⁻¹ and R²⁰⁻² is
 H, C₁-C₆ alkyl, and the other of R²⁰⁻¹ or R²⁰⁻² is H, C₁-C₆
 alkyl, phenyl, hydroxy, and -O-(C₁-C₃ alkyl);

R²¹ is α-R²¹⁻¹: β-R²¹⁻¹, wherein one of R²¹⁻¹ and R²¹⁻² is

H, C₁-C₆ alkyl, and the other of R²¹⁻¹ or R²¹⁻² is H, C₁-C₆ alkyl, phenyl, hydroxy, and -O-(C₁-C₃ alkyl);

and when n₄ is 1, one of R³⁰⁻¹ or R³⁰⁻² and one of R²¹⁻¹ or R²¹⁻² can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a carbon ring of 5-, 6-, or 7- members;

R³² is H, F, Cl, Br, I, -CONR³⁵R³⁶, -SONR³⁵R³⁶, CF₃, NR³⁵R³⁶, NO₂, CN, -NR³⁵-CO-R³⁶, -SO₂CF₃, C₁-C₄ alkyl, Si(CH₃)₃, and phenyl optionally substituted with one or two substituents selected from the group consisting of F, Cl, Br, I, and -CO-NR³⁵R³⁶, wherein R³⁵ and R³⁶ are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, and -C₁-C₃ alkyl-(C₃-C₇ cycloalkyl);

and where R²² and one of R²¹⁻¹ or R²¹⁻² are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a carbon ring of 5-, 6-, or 7-members;

R²³ is H, F, Cl, Br, I, -CONR³⁷R³⁸, -SONR³⁷R³⁸, CF₃, NR³⁷R³⁸, NO₂, CN, -NR³⁷-CO-R³⁸, -SO₂CF₃, C₁-C₄ alkyl, Si(CH₃)₃, and phenyl optionally substituted with one or two substituents selected from the group consisting of F, Cl, Br, I, and -CO-NR³⁷R³⁸, wherein R³⁷ and R³⁸ are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, and -C₁-C₃ alkyl-(C₃-C₇ cycloalkyl);

R²⁴ is H, F, Cl, Br, I, -CONR³⁹R⁴⁰, -SONR³⁹R⁴⁰, CF₃, NR³⁹R⁴⁰, NO₂, CN, -NR³⁹-CO-R⁴⁰, -SO₂CF₃, C₁-C₄ alkyl, Si(CH₃)₃, and phenyl optionally substituted with one or two substituents selected from the group consisting of F, Cl, Br, I, and -CO-NR³⁹R⁴⁰, wherein R³⁹ and R⁴⁰ are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, and -C₁-C₃ alkyl-(C₃-C₇ cycloalkyl);

R²⁵ is H, F, Cl, Br, I, -CONR⁴¹R⁴², -SONR⁴¹R⁴², CF₃, NR⁴¹R⁴², NO₂, CN, -NR⁴¹-CO-R⁴², -SO₂CF₃, C₁-C₄ alkyl, Si(CH₃)₃,

and phenyl optionally substituted with one or two substituents selected from the group consisting of F, Cl, Br, I, and $-\text{CO}-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, wherein R^{41} and R^{42} are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, and $-\text{C}_1$ - C_3 alkyl- $(\text{C}_3$ - C_7 cycloalkyl);

with the proviso that not more than two of R^{22} , R^{23} , R^{24} , and R^{25} are other than H; and

R^{30} is selected from the group consisting of:

10 phenyl optionally substituted with one or two substituents selected from the group consisting of CF_3 , COR^{43} , COOR^{43} , CN, NO_2 , $\text{NR}^{44}-\text{CO}-\text{R}^{45}$, $-\text{S}-\text{C}_1$ - C_6 alkyl, $\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, or a group represented by R^{46} ;

2-, 3-, and 4-pyridinyl optionally substituted with one or two substituents represented by R^{46} ; and

2-, 4-, and 5-pyrimidinyl optionally substituted with one or two substituents represented by R^{46} ;

wherein R^{43} , R^{44} and R^{45} are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl,

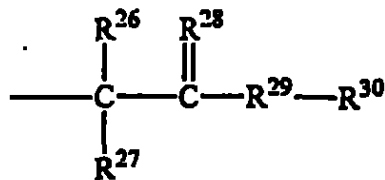
20 $-\text{C}_1$ - C_3 alkyl- $(\text{C}_3$ - C_7 cycloalkyl); and R^{46} is selected from the group consisting of F, Cl, Br, I, $-\text{CO}-\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, OH, SH, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-\text{OR}^{47}$, $-\text{CH}_2$ - $(\text{C}_3$ - C_6 cycloalkyl), $-\text{CH}_2$ -phenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, and

25 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, wherein R^{44} and R^{45} are as previously defined and R^{47} is C_1 - C_6 alkyl; and

enantiomers and diastereomers thereof, where such exist, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

30

11. The method of claim 10 wherein:
one of the substituents represented by R^{18-1} or R^{18-2} is H,
and the other substituent represented by R^{18-1} or R^{18-2} is a group of the formula:



66

wherein R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹ and R³⁰ are as defined in claim 10.

5 12. The method of claim 10 wherein the active agent is selected from the group consisting of:

1-(4-fluorophenyl)-4-[2-(isochroman-1-yl)ethyl]piperazine;

1-[2-(isochroman-1-yl)ethyl]-4-phenylpiperazine;

10 1-[2-(isochroman-1-yl)ethyl]-4-(4-methoxyphenyl)piperazine;

(-)-4-[4-[2-(isochroman-1-yl)ethyl]piperazin-1-yl]benzamide; and

15 (-)-4-[4-[2-(isochroman-1-yl)ethyl]piperazin-1-yl]benzenesulfonamide.

13. The method of claim 1 wherein the active agent is used to treat or enhance the treatment of tobacco and/or nicotine addiction.

20

14. The method of claim 1 wherein the active agent is used to reduce the craving for tobacco and/or nicotine containing products.

25 15. The method of claim 1 wherein the active agent

is used to reduce the smoking and/or chewing of tobacco-
or nicotine-containing products.

332

00333

16. The method of claim 1 wherein the active agent
5 is administered to the patient three times a day.

17. The method of claim 1 wherein the active agent
is selected from the group consisting of a heterocyclic
amine, a phenylazacycloalkane, and a cabergoline
10 administered in a dose of about 0.01 mg/day to about 10.0
mg/day.

18. The method of claim 17 wherein the active agent
is selected from the group consisting of a heterocyclic
15 amine, a phenylazacycloalkane, a cabergoline, and a
cabergoline-type derivative administered in a dose of
about 0.125 mg/day to about 6 mg/day.

19. The method of claim 18 wherein the active agent
20 is administered in an amount from about 0.375 mg/day to
about 5 mg/day.

20. The method of claim 19 wherein the active agent
is administered in an amount from about 0.75 mg/day to
25 about 4.5 mg/day.

21. The method of claim 17 wherein an initial dose of active agent of about 0.125 mg/day administered to the patient three times a day is titrated to higher levels every five to seven days until therapeutic effect is achieved.

10

22. The method of claim 1 wherein the active agent is an aromatic bicyclic amine administered in an amount of from about 5 mg/day to about 120 mg/day.

23. The method of claim 22 wherein the aromatic bicyclic amine is administered in an amount of from about 20 mg/day to about 100 mg/day.

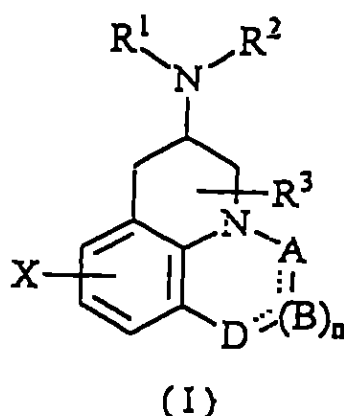
15

24. The method of claim 23 wherein the aromatic bicyclic amine is administered in an amount of from about 40 mg/day to about 80 mg/day.

25. The method of claim 22 wherein an initial dose of active agent of about 5 mg/day is administered to the patient three times a day and is titrated to higher levels every five to seven days until therapeutic effect is achieved.

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento o supresión de los síntomas de por lo menos un desorden seleccionado entre desórdenes adictivos, desórdenes del uso de sustancias psicoactivas, desórdenes de intoxicación, desórdenes de inhalación, adicción al alcohol, adicción al tabaco y adicción a la nicotina. dicho método comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva, no tóxica, de un agente activo seleccionado entre el grupo que consiste de una amina heterocíclica, un fenilazacicloalcano, una cabergolina, una amina bicíclica aromática y derivados o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de dichos agentes activos, para un paciente que necesita tratamiento.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el agente activo es una amina heterocíclica de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-5} , alquinilo C_{3-5} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} sustituido con cicloalquilo C_{4-10} o fenilo, o R^1 y R^2 están unidos para formar una amina cíclica C_{3-7} que puede contener heteroátomos adicionales y/o insaturación;

n es 0 ó 1;

X es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, halógeno, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxamida, carboxilo, o carboalcoxi;

A es CH, CH₂, CH-halógeno, CHCH₃, C=O, C=S, C-SCH₃, C=NH, C-NH₂, C-NHCH₃, C-NHCOOCH₃, C-NHCN, SO₂, o N;

B es CH₂, CH, CH-halógeno, C=O, N, NH, N-CH₃, u O; y

D es CH, CH₂, CH-halógeno, C=O, O, N, NH, o N-CH₃.

3. El método de la reivindicación 2, en donde:

D es N o NH, n es 0, y R¹, R², R³, X, A y B son como se definen en la reivindicación 2; o

A es CH, CH₂, CHCH₃, C=O, C=S, C-SCH₃, C=NH, C-NH₂, C-NHCH₃, C-NHCOOCH₃, o C-NHCN, y R¹, R², R³, n, X, B y D son como se definen en la reivindicación 2; o

A es CH o C=O, y R¹, R², R³, n, X, B y D son como se definen en la reivindicación 2.

4. El método de la reivindicación 2, en donde el agente activo se selecciona entre el grupo que consiste de:

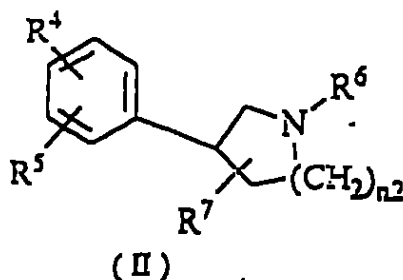
(5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-(2H)-ona;

(5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tiona;

(5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tiona maleato; y

(5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tiona 2-butanodioanato.

5. El método de la reivindicación 1, en donde el agente activo es un compuesto de fenilazacicloalcano de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n_2 es 0-3;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, -OH, CN, CH_2CN , $2-CF_3$, $4-CF_3$, CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $CH=CF_2$, $(CH_2)_2CF_3$, etenilo, 2-propenilo, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , SSO_2CF_3 , COR^7 , $COOR^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_{x1}CH_3$, en donde x_1 es 0-2, $SO_{x1}CF_3$, $O(CH_2)_{x1}CF_3$, $SO_2N(R^7)_2$, $CH=NOR^7$, $COCOOR^7$, $COCOON(R^7)_2$, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , CH_2OR^7 , $CH_2(R^7)_2$, $NR^7SO_2CF_3$, NO_2 , halógeno, un fenilo en las posiciones 2, 3 ó 4, tienilo, furilo, pirrol, oxazol, tiazol, N-pirrolina, triazol, tetrazol, o piridina; siempre que por lo menos uno de R^4 y R^5 sea un sustituyente que no es hidrógeno, y siempre que cuando R^4 o R^5 es -OH, R^7 no es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno, CF_3 , CH_2CF_3 , alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_4-C_9 -metilo, alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, $-(CH_2)_m-R^6$, en donde m es 1-8, CH_2SCH_3 o un alquilo C_4-C_8 enlazado a dicho nitrógeno y uno de sus átomos de carbono adyacentes inclusive, para formar una estructura heterocíclica;

R^7 es independientemente hidrógeno, CF_3 , CH_2CF_3 , alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_4-C_9 -metilo, alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, $-(CH_2)_m-R^7$, en donde m es 1-8;

R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con un CN, CF_3 , CH_2CF_3 , alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_4-C_9 -metilo, alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, $-NR^9CONR^9R^{10}$, o $-CONR^9R^{10}$; y

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilmetilo C_4-C_9 , alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8 .

6. El método de la reivindicación 5, en donde:

R^4 es CN, y n_2 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen en la reivindicación 5; o

R^5 es H, R^6 es n-propilo, y n_2 , R^4 y R^7 son como se definen en la reivindicación 5; o

R^4 es $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, y n_2 y R^5 - R^7 son como se definen en la reivindicación 5;

o

R^5 es H, R^6 es alquilo C_{1-8} , y n_2 , R^4 y R^7 son como se definen en la reivindicación 5; o

R^4 es 3-OH, R^5 es H, R^6 es n-propilo, R^7 es un alquilo C_{1-8} , y n es como se define en la reivindicación 5; o

n_2 es 2, y R^4 - R^7 son como se definen en la reivindicación 5; o

n_2 es 0, y R^4 - R^7 son como se definen en la reivindicación 5.

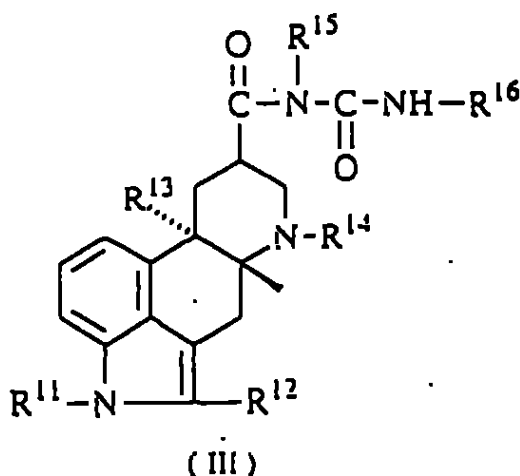
7. El método de la reivindicación 5, en donde el compuesto de fenilazacicloalcano se selecciona entre el grupo que consiste de:

(3S)-3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-propilpiperidina, clorhidrato;

(3S)-3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-propilpiperidina, bromhidrato; y

(3S)-3-[3-metilsulfonil)fenil]-1-propilpiperidina, (2E)-2-butanodioato.

8. El método de la reivindicación 1, en donde el agente activo es una cabergolina de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

R^{11} es hidrógeno o metilo;

R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, formilo, $S-R^{17}$, o $SO-R^{17}$, en donde R^{17} es alquilo C_1-C_4 o fenilo;

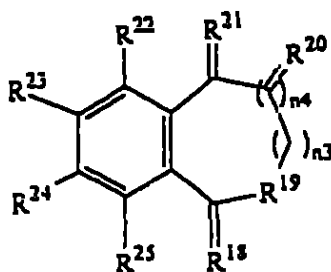
R^{13} es hidrógeno o metoxi;

R^{14} es independientemente alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_1-C_4 , alquinilo C_1-C_4 , bencilo, o fenilo; y

R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_4 , ciclohexilo, bencilo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o metoxi, o $(CH_2)_{n3}N(CH_3)_2$, en donde $n3$ es un entero.

9. El método de la reivindicación 8, en donde el agente activo es 1-((6-alilergolin-8 β -il)carbonil)-1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilurea.

10. El método de la reivindicación 1, en donde el agente activo es un compuesto de amina bicíclica aromático de la fórmula:



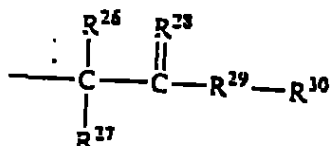
(IV)

en donde:

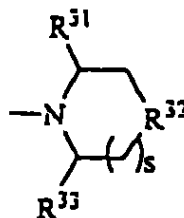
$n3$ es 0 ó 1;

$n4$ es 0 ó 1, siempre que R^{20} no esté presente cuando $n4$ es 0;

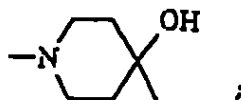
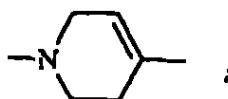
R^{18} es α - R^{18-1} : β - R^{18-2} donde uno de R^{18-1} o R^{18-2} se selecciona entre el grupo que consiste de H, o alquilo C_{1-6} , y el otro de R^{18-1} o R^{18-2} es un grupo de la fórmula:



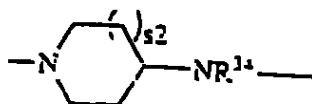
en donde R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1-C_6 ; R^{28} es oxígeno (O) o R^{28} es α - R^{28-1} : β - R^{28-2} , en donde R^{28-1} y R^{28-2} se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1-C_6 ; R^{29} se selecciona entre el grupo que consiste de:



en donde R^{31} y R^{33} se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1-C_6 ; R^{32} es nitrógeno (N-) o metina (HC-); y s es 1 ó 2;

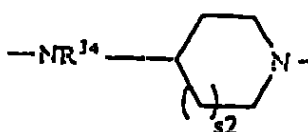


00341



y

en donde R^{34} se selecciona entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_7 , -alquilo C_1-C_3 -(cicloalquilo C_3-C_7); y S_2 es 0, 1, ó 2;



en donde R^{34} y s_2 son como se definen anteriormente;

R^{19} es oxígeno (O) o azufre (S);

R^{20} es $\alpha-R^{20-1}$: $\beta-R^{20-2}$, en donde uno de R^{20-1} y R^{20-2} es H, alquilo C_1-C_6 , y el otro de R^{20-1} o R^{20-2} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, hidroxilo y -O-(alquilo C_1-C_3);

R^{21} es $\alpha-R^{21-1}$: $\beta-R^{21-2}$, en donde uno de R^{21-1} y R^{21-2} es H, alquilo C_1-C_6 , y el otro de R^{21-1} o R^{21-2} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, hidroxilo y -O-(alquilo C_1-C_3);

y cuando n_4 es 1, uno de R^{20-1} o R^{20-2} y uno de R^{21-1} o R^{21-2} se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbono de 5, 6, ó 7 miembros;

R^{22} es H, F, Cl, Br, I, -CONR³⁵R³⁶, -SONR³⁵R³⁶, CF₃, NR³⁵R³⁶, NO₂, CN, -NR³⁵-CO-R³⁶, -SO₂CF₃, alquilo C_1-C_4 , Si(CH₃)₃ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y -CO-NR³⁵R³⁶, en donde R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y alquilo C_1-C_3 -(cicloalquilo C_3-C_7);

y donde R^{22} y uno de R^{21-1} o R^{21-2} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo carbono de 5, 6, ó 7 miembros;

R^{23} es H, F, Cl, Br, I, $-\text{CONR}^{37}\text{R}^{38}$, $-\text{SONR}^{37}\text{R}^{38}$, CF_3 , $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, NO_2 , CN, $-\text{NR}^{37}-\text{CO}-\text{R}^{38}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, alquilo C_1-C_4 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y $-\text{CO}-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, en donde R^{37} y R^{38} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y -alquilo C_1-C_3 - (cicloalquilo C_3-C_7);

R^{24} es H, F, Cl, Br, I, $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, $-\text{SONR}^{39}\text{R}^{40}$, CF_3 , $\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$, NO_2 , CN, $-\text{NR}^{39}-\text{CO}-\text{R}^{40}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, alquilo C_1-C_4 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y $-\text{CO}-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$, en donde R^{39} y R^{40} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y -alquilo C_1-C_3 - (cicloalquilo C_3-C_7);

R^{25} es H, F, Cl, Br, I, $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{SONR}^{41}\text{R}^{42}$, CF_3 , $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, NO_2 , CN, $-\text{NR}^{41}-\text{CO}-\text{R}^{42}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, alquilo C_1-C_4 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y $-\text{CO}-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, en donde R^{41} y R^{42} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y -alquilo C_1-C_3 - (cicloalquilo C_3-C_7);

con la condición que no más de dos de R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} no sean H; y

R^{30} se selecciona entre el grupo que consiste de:

fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de CF_3 , COR^{43} , COOR^{43} , CN, NO_2 , $\text{NR}^{44}-\text{CO}-\text{R}^{45}$, -S- (alquilo C_1-C_6), $\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, o un grupo representado por R^{46} ;

2-, 3- y 4-piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes representados por R^{46} ; y

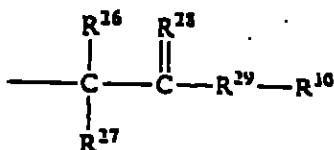
2-, 4- y 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes representados por R^{46} ;

en donde R^{43} , R^{44} y R^{45} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , -alquilo C_1-C_3 -(cicloalquilo C_3-C_7); y R^{46} se selecciona entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I, -CO-NR⁴⁴R⁴⁵, -SO₂NR⁴⁴R⁴⁵, OH, SH, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , -OR⁴⁷, -CH₂-(cicloalquilo C_3-C_6), -CH₂-fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 , -SO₂CF₃ y -CH₂CF₃, en donde R^{44} y R^{45} son como se definen anteriormente, y R^{47} es alquilo C_1-C_6 ; y

enantiómeros y diastereómeros del mismo, donde existen, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. El método de la reivindicación 10, en donde:

uno de los sustituyentes representados por R^{18-1} o R^{18-2} es H, y el otro sustituyente representado por R^{18-1} o R^{18-2} es un grupo de la fórmula:



en donde R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} y R^{30} son como se definen en la reivindicación 10.

12. El método de la reivindicación 10, en donde el agente activo se selecciona entre el grupo que consiste de:

- 1-(4-fluorofenil)-4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazina;
- 1-[2-(isocroman-1-il)etil]-4-fenilpiperazina;
- 1-[2-(isocroman-1-il)etil]-4-(4-metoxifenil)piperazina;
- (-)-4-[4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazin-1-il]benzamida; y

(-)-4-[4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazin-1-il]bencenosulfonamida.

13. El metodo de la reivindicación 1, en donde el agente activo se usa para el tratamiento o mejoramiento del tratamiento de adicción al tabaco y/o a la nicotina.

14. El método de la reivindicación 1, en donde el agente activo se usa para reducir el deseo de consumir productos que contienen tabaco y/o nicotina.

15. El método de la reivindicación 1, en donde el agente activo se usa para reducir el consumo de cigarrillos y/o el mascado de productos que contienen tabaco o nicotina.

16. El método de la reivindicación 1, en donde el agente activo se administra al paciente tres veces por día.

17. El método de la reivindicación 1, en donde el agente activo se selecciona entre el grupo que consiste de una amina heterocíclica, un fenilazacicloalcano y una cabergolina, administrado en una dosis de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 10,0 mg/día.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el agente activo se selecciona entre el grupo que consiste de una amina heterocíclica, un fenilazacicloalcano, una cabergolina y un derivado del tipo cabergolina, administrado en una dosis de aproximadamente 0,125 mg/día a aproximadamente 6 mg/día.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el agente activo se administra en una cantidad desde aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 5 mg/día.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el agente activo se administra en una cantidad desde aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 4,5 mg/día.

21. El método de la reivindicación 17, en donde una dosis inicial del agente activo de aproximadamente 0,125 mg/día, administrada al paciente tres veces por

día, es valorada a niveles superiores cada cinco a siete días, hasta que se logra efecto terapéutico.

22. El método de la reivindicación 1, en donde el agente activo es una amina bicíclica aromática administrada en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 120 mg/día.

23. El método de la reivindicación 22, en donde la amina bicíclica aromática se administra en una cantidad de desde aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

24. El método de la reivindicación 23, en donde la amina bicíclica aromática se administra en una cantidad de desde aproximadamente 40 mg/día a aproximadamente 80 mg/día.

25. El método de la reivindicación 22, en donde una dosis inicial del agente activo de aproximadamente 5 mg/día, se administra al paciente tres veces por día, y es valorada a niveles superiores cada cinco a siete días, hasta que se logra efecto terapéutico.