

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 050**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4748 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2013 PCT/IB2013/060744**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14091388**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2013 E 13831902 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2931315**

54 Título: **Biomarcador predictivo de la capacidad de respuesta a tratamiento con activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7**

30 Prioridad:

11.12.2012 US 201261735720 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2018

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FEUERBACH, DOMINIK;
GOMEZ-MANCILLA, BALTAZAR;
HE, YUNSHENG;
JOHNS, DONALD;
LOPEZ-LOPEZ, CRISTINA;
MCALLISTER, KEVIN HALL;
PEZOUS, NICOLE;
SANDFORD, LISA y
WEISS, MARKUS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 661 050 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Biomarcador predictivo de la capacidad de respuesta a tratamiento con activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7

Antecedentes de la invención

5 Las deficiencias cognitivas han sido reconocidas como un aspecto clínicamente significativo de la esquizofrenia y el principal factor que determina una exitosa rehabilitación funcional y reintegración social (Green, 1996; Green, 2007). Un deterioro cognitivo en la esquizofrenia o en otra enfermedad mental es un déficit adquirido en uno o más de: función de la memoria, solución de problemas, orientación y/o abstracción que afecte a la capacidad individual para
10 funcionar independientemente, en particular pronunciado en memoria verbal, funciones ejecutivas, atención y vigilancia, fluidez verbal y velocidad motora, pero incluyendo también otras funciones. Los deterioros cognitivos no son el resultado de síntomas positivos o negativos del trastorno ni son explicados por déficits de motivación (Harvey et al., 2004). En la mayoría de los casos los deterioros cognitivos ni empeoran ni mejoran con el progreso de la enfermedad (Harvey et al., 2004; Hoff et al., 1999). Hay tratamientos no aceptados para las deficiencias cognitivas en la esquizofrenia. Los tratamientos antipsicóticos actualmente disponibles no mejoran la cognición más allá de
15 efectos prácticos (Goldberg et al., 2007; Keefe et al., 2007).

Varias líneas de evidencia sugieren que el receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 ($\alpha 7$ -nAChR) podía estar implicado en disfunciones cognitivas en la esquizofrenia. Fue establecido un vínculo entre los déficits de estimulación sensorial P50 presentados por los esquizofrénicos y un defecto en el cromosoma 15q14, el sitio del gen $\alpha 7$ -nAChR (Chini et al., 1994), por Freedman et al., 1997. Eran más frecuentes los polimorfismos en la región
20 promotora del $\alpha 7$ -nAChR que disminuían la transcripción en pacientes esquizofrénicos que en sujetos de control (Leonard et al., 2002). Estudios posmortem han demostrado que los niveles de $\alpha 7$ -nAChR disminuyen en el cerebro de pacientes esquizofrénicos (Freedman et al., 1995). Los $\alpha 7$ -nAChR se expresan en áreas clave del cerebro importantes para el aprendizaje y la memoria (hipocampo, córtex prefrontal y amígdala). Se ha demostrado que la activación del $\alpha 7$ -nAChR modula la liberación de neurotransmisor glutamatérgico, GABAérgico y colinérgico y mejora
25 la cognición en diversos modelos animales preclínicos diferentes.

Se han desarrollado nuevos activadores de $\alpha 7$ -nAChR para el tratamiento de enfermedades asociadas a receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o con funcionamiento inadecuado. Aunque se ha asumido que el tratamiento con activadores de $\alpha 7$ -nAChR podía mejorar las deficiencias cognitivas, datos controvertidos y la variación de capacidades de respuesta cognitivas individuales a los tratamientos con activadores de $\alpha 7$ -nAChR han impedido
30 hasta ahora el desarrollo de tratamientos a base de activadores de $\alpha 7$ -nAChR de deterioros cognitivos, por ejemplo, se sabe por qué algunos pacientes no responden a estas medicaciones. Por consiguiente, hay la necesidad de predecir antes de tratamiento si es probable que un paciente que padece deterioros cognitivos o disfunciones cognitivas responda a un tratamiento con activador de $\alpha 7$ -nAChR. De acuerdo con esto, hay una necesidad urgente en la técnica de modos de predecir la capacidad de respuesta a un activador de $\alpha 7$ -nAChR en pacientes con
35 deficiencias o disfunciones cognitivas.

Sumario de la invención

Hay la necesidad de predecir si es probable que un paciente responda a un tratamiento con activador de $\alpha 7$ -nAChR. En la presente invención se ha demostrado sorprendentemente que variantes genéticas del locus cromosómico 15q24 son marcadores predictivos de la capacidad de respuesta de pacientes que padecen deficiencias o
40 disfunciones cognitivas a tratamiento con activador de $\alpha 7$ -nAChR.

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas y se limita a su contenido.

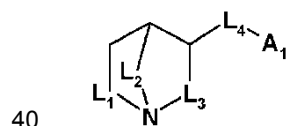
Un primer contenido de la descripción se refiere, por lo tanto, a una composición que comprende un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 para tratamiento de deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos en una población de pacientes seleccionada, en donde la población de pacientes se selecciona
45 sobre la base de que tengan al menos un SNP indicativo del gen del citocromo P450 humano, familia 1, subfamilia A, polipéptido 2 (CYP1A2) (SEQ. ID No. 3; cromosoma 15 NC_000015.9, localización citogenética: 15q24.1; coordenadas genómicas (GeneLoc): 75,041,184 - 75,048,941), Entrez Gene ID: 1544.

Un SNP indicativo, como rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) como se describe en la presente memoria, está presente de manera diferencial en individuos humanos y la probabilidad de capacidad de respuesta de un paciente puede predecirse sobre la base de la presencia de la variante del SNP rs2069514-A en el genoma de dicho paciente. Por tanto, un "SNP indicativo" en el contexto de esta solicitud se refiere a un SNP específico que permite predecir antes de tratamiento si es probable que un paciente que padece deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos responda a tratamiento con un activador de $\alpha 7$ -nAChR. Un SNP indicativo en el contexto de
50 esta descripción se refiere a un SNP presente en el gen CYP1A2 y los que forman un haplotipo o en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP.

En otra realización, la descripción se refiere a un método para la identificación de SNP indicativos del gen CYP1A2 que comprende las etapas de:

- a) seleccionar un grupo de pacientes esquizofrénicos suficientemente grande para obtener resultados estadísticamente significativos y
- b) obtener el genotipo de dichos pacientes en el locus genético del *CYP1A2* y
- 5 c) administrar a dichos pacientes una cantidad terapéutica eficaz de un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 y
- d) realizar un ensayo de evaluación cognitiva con el paciente de la etapa c) usando una batería de ensayo cognitivo esquizofrénico (por ejemplo, batería de esquizofrenia CogState™) y
- 10 e) subdividir los pacientes de la etapa d) en subgrupos de pacientes que responden al tratamiento y pacientes que no responden al tratamiento identificando a los pacientes que muestran aprendizaje visual, capacidades de memoria, mejorados, función cognitiva mejorada, razonamiento mejorado, capacidades para resolver problemas o mejoras de la atención y vigilancia ("pacientes que responden al tratamiento"), estadísticamente relevantes, mientras que las mejoras medidas como magnitud del efecto como se describe en la sección Ejemplo a continuación, son al menos aproximadamente 0,1 o aproximadamente 0,2 o aproximadamente 0,3 o aproximadamente 0,4 o más de aproximadamente 0,5 y
- 15 f) analizar la secuencia de ADN de los locus genéticos de las subpoblaciones de pacientes que responden al tratamiento y pacientes que no responden al tratamiento identificadas en la etapa e) y seleccionar los SNP solo presentes en los locus genéticos del gen *CYP1A2* de los pacientes que responden al tratamiento;
- g) identificar variantes del SNP indicativo heterocigóticas u homocigóticas correlacionando la existencia de los SNP seleccionados en la etapa f) con los resultados del ensayo de cognición de la etapa d).
- 20 Los métodos para obtener y analizar el genotipo de un paciente en un locus o gen definido, así como el ensayo de valoración de la cognición son conocidos en la técnica y descritos con detalle en la presente memoria.
- Preferiblemente, la composición reivindicada se usa para tratar deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos en los que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada. En una realización las deficiencias cognitivas, los trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos se
- 25 seleccionan del grupo que consiste en deficiencia cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, esquizofrenia, demencia vascular, demencia relacionada con el SIDA, demencia senil, deficiencia cognitiva leve relacionada con la edad (MCI, por sus siglas en inglés), trastorno de memoria asociado a la edad, autismo, demencias en degeneraciones del lóbulo frontal, apoplejía, trastornos degenerativos de los ganglios basales, esclerosis múltiple, traumatismo, tumores cerebrales, infecciones cerebrales, hidrocefalia, depresión, trastornos tóxicos o metabólicos y demencias inducidas por fármacos.
- 30 La composición se usa en poblaciones de pacientes seleccionadas sobre la base de que porten el SNP *CYP1A2* rs2069514-A humano (SEQ. ID No. 1) o un SNP que forme un haplotipo junto con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP.
- La composición para tratamiento de deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos se usa en
- 35 pacientes seleccionados sobre la base de que sean homocigotos para el SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A (SEQ. ID No. 1) indicativo ya mencionado o los haplotipos de SNP *CYP1A2* indicativos correspondientes o heterocigotos para el SNP *CYP1A2* rs2069514-A/G indicativo o los haplotipos de SNP *CYP1A2* indicativos correspondientes.

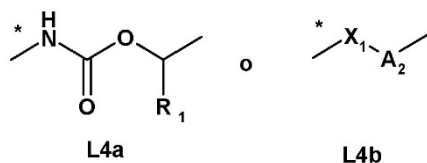
En la presente memoria se describen activadores de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 de fórmula (I):



en donde L_1 es $-\text{CH}_2-$; L_2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y L_3 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o

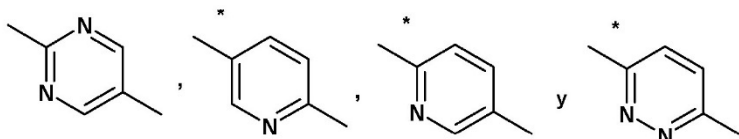
L_1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; L_2 es $-\text{CH}_2-$ y L_3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

L_4 es un grupo seleccionado de:



en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al resto azabibicicloalquilo;

- 5 R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; X_1 es -O- o -NH-; A_2 se selecciona de:



10 en donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X_1 ; A_1 es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre y en donde el sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_2 y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R_2 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o un sistema de anillo monocíclico de tres a seis miembros que puede ser aromático, saturado o parcialmente saturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde cada sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre y en donde cada sistema de anillo puede estar sustituido a su vez una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno o dos R_2 en átomos del anillo adyacentes forman un grupo alquilenos C_{3-4} , en donde 1-2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por X_2 y en donde el grupo alquilenos C_{3-4} puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 ; cada X_2 es independientemente -O- o -N(R_4)-; cada R_4 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} y cada R_3 es independientemente halógeno o alquilo C_{1-6} ; en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido.

25 Un contenido adicional de la descripción se refiere a una composición como se describe en la presente memoria y se usa para los métodos inventivos, en donde el activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 se usa como base libre o forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 está en su forma de base libre o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, junto con un portador farmacéutico o un diluyente.

30 En otra realización de la descripción, la composición como se describe en la presente memoria, comprende además un segundo potenciador cognitivo o un compuesto terapéutico útil para el tratamiento de deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos. El segundo potenciador cognitivo o compuesto terapéutico puede ser, por ejemplo, un antipsicótico convencional o un antipsicótico atípico.

35 En otra realización más, la descripción se refiere a un método para predecir la capacidad de respuesta terapéutica de un individuo o un grupo de individuos a tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 para aumentar las destrezas cognitivas y/o el tratamiento de un deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo que comprende las etapas de: I) obtener el genotipo del individuo en el locus genético del gen *CYP1A2*; II) identificar los individuos de la etapa I) que porten el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP, en donde la presencia homocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A o haplotipo de SNP o la presencia heterocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/G o haplotipo de SNP, es un indicio de que es probable que el individuo responda al tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7.

Además, la descripción se refiere a un método terapéutico para aumentar las destrezas cognitivas de un individuo y/o el tratamiento de individuos que padecen un deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo que comprende las etapas de:

45 I) obtener el genotipo del individuo en el locus genético del gen *CYP1A2*;

II) identificar los individuos de la etapa I) SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP,

en donde la presencia homocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A o haplotipo de SNP correspondiente o la presencia heterocigótica del SNP de *CYP1A2* rs2069514-A/G o haplotipo de SNP correspondiente es un indicio de que es probable que el individuo responda al tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 y

III) administrar una cantidad terapéutica eficaz de un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 a los sujetos identificados en la etapa II).

En una realización adicional, la etapa I) ya descrita comprende además las etapas de: obtener una muestra biológica de dicho individuo, en donde dicha muestra se selecciona del grupo que consiste en: sangre, productos derivados de la sangre (tales como capa leucocitaria, suero y plasma), linfa, orina, lágrima, saliva, líquido cefalorraquídeo, hisopo bucal, esputo, raíces capilares, muestra de leucocitos o muestra de tejidos o cualquier combinación de los mismos y poner en contacto la muestra biológica con un reactivo capaz de detectar el (i) SNP de *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP de *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP.

Preferiblemente, los métodos ya mencionados se usan para tratar deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos en los que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada. Por tanto, en una realización, los métodos ya mencionados que comprenden además como una primera etapa diagnosticar la necesidad de aumentar las destrezas cognitivas o un deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo en un individuo, mientras que las deficiencias cognitivas, los trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos pueden seleccionarse del grupo que consiste en: deficiencia cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, esquizofrenia, demencia vascular, demencia relacionada con el SIDA, demencia senil, deficiencia cognitiva leve relacionada con la edad (MCI), trastorno de memoria asociado a la edad, autismo, demencias en degeneraciones del lóbulo frontal, apoplejía, trastornos degenerativos de los ganglios basales, esclerosis múltiple, traumatismo, tumores cerebrales, infecciones cerebrales, hidrocefalia, depresión, trastornos tóxicos o metabólicos y demencias inducidas por fármacos.

En un aspecto de la descripción los métodos ya mencionados, la presencia del (i) SNP de *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP de *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP se determina usando al menos un oligonucleótido que se hibrida específicamente con regiones específicas en la molécula de ácido nucleico que porta dicho SNP o los SNP. En particular, la presencia de dichos SNP de *CYP1A2* pueden detectarse por: tipificación de cebador específico de secuencia (SSP, por sus siglas en inglés), tipificación de oligonucleótido específico de secuencia (SSO, por sus siglas en inglés), tipificación basada en la secuencia (SBT, por sus siglas en inglés), multiplicación de ADN tal como reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), análisis de micromatriz, análisis por *Northern blot* o PCR con transcripción inversa.

Los individuos que se seleccionan según los métodos ya descritos como pacientes que responden al tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 para aumentar las destrezas cognitivas y/o el tratamiento de un deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo, se tratan con un compuesto de fórmula (I).

También puede coadministrarse un segundo potenciador cognitivo o un compuesto terapéutico útil para el tratamiento de deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos, tales como un antipsicótico convencional o un antipsicótico atípico.

En otra realización de los métodos descritos la dosis de activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 que se tiene que administrar es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg al día.

Otra realización de la descripción se refiere al uso de un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 para el tratamiento de un paciente con deficiencias cognitivas, trastornos o afecciones psicóticas y/o neurodegenerativos en los que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada, en donde el paciente que es sensible al tratamiento con un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 ha sido seleccionado según los métodos ya descritos.

Además, la descripción se refiere al uso de al menos una sonda para detectar (i) el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP para determinar si un individuo es sensible a (a) el tratamiento de deficiencias cognitivas, trastornos o afecciones psicóticas y/o neurodegenerativos en los que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada o (b) el aumento de destrezas cognitivas por un activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7.

En otro aspecto, la descripción se refiere a un estuche que comprende al menos una sonda para detectar (i) el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP. Preferiblemente, dicho estuche comprende medios para detectar el (i) el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No.

2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP e instrucciones sobre cómo usar dicho estuche.

Un contenido adicional de la descripción se refiere al uso de un estuche, preferiblemente el estuche ya descrito, adecuado para cualquiera de los métodos o usos ya descritos, en donde dicho estuche comprende al menos una sonda para detectar (i) el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP. En una realización relacionada, el estuche ya descrito comprende sondas de oligonucleótidos.

Definiciones generales

Para que la presente invención pueda entenderse más fácilmente, se definen primero ciertos términos. Las definiciones adicionales se explican por la descripción detallada.

El término "que comprende" significa "que incluye" por ejemplo una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional por ejemplo X + Y.

El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo, $x \pm 10\%$.

El término "potenciador cognitivo" en el contexto de esta descripción se refiere a cualquier fármaco, suplemento, nutracéutico o alimento funcional que se supone que mejora funciones mentales tales como cognición, memoria, inteligencia, motivación, atención y concentración. Los potenciadores cognitivos, como se usa en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, compuestos colinérgicos como inhibidores de la acetilcolinesterasa y/o inhibidores de la butirilesterasa (rivastigmina, donezepilo, galantamina, huperzina), ampacinas (por ejemplo, CX614, CX516), moduladores muscarínicos (por ejemplo agonistas de los receptores muscarínicos), moduladores del receptor NMDA (por ejemplo moduladores positivos, antagonistas, memantina), inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo inhibidores de PDE4), compuestos no trópicos como hidergina, oxiracetam, aniracetam, acetil-L-carnitina, compuestos derivados de ginkgo, compuestos contenidos en gerovitales como ácido p-aminobenzoico y ditilaminoetanol y derivados de los mismos y compuestos moduladores de la atención como metilfenicato, tomoxetina y modafinil.

El término "antipsicóticos convencionales" indica compuestos que son eficaces en el tratamiento de la psicosis principalmente mediante antagonismo de receptores D2 de la dopamina. "Antipsicóticos convencionales" como se usa en la presente memoria incluye, pero no se limita a haloperidol, droperidol, molindona, flufenazina, tiotixeno, flupentixol, promazina, pimozida, clorpromazina, metotrimetoprimazina, pipotiazina trifluoperazina, tioridazina, acetofenazina, clorprometoxeno y mesoridazina.

El término "antipsicóticos atípicos" indica compuestos que son eficaces en el tratamiento de la psicosis mediante un mecanismo adicional y/o diferente de antagonismo de receptores 2 de la dopamina. "Antipsicóticos atípicos" como se usa en la presente memoria incluye, pero no se limita a, clozarilo, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, sertindol, perfenazina, mesoridazina, proclorperazina, naproxeno y loxapina.

Como se usa en la presente memoria, el término activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 (activadores de $\alpha 7$ -nAChR) se refiere a agonistas $\alpha 7$ -nAChR y moduladores alostéricos positivos $\alpha 7$ -nAChR, en particular a compuestos de bajo peso molecular (BPM) como se describe en la presente memoria.

El término "SNP" en el contexto de esta descripción se refiere a un "polimorfismo de un solo nucleótido". Un "SNP" es una variación genética entre individuos; por ejemplo, una posición de una sola base en el ADN de organismos que es variable. Un SNP define un alelo específico de un gen determinado. Como se usa en la presente memoria, "los SNP" es el plural de SNP. Un SNP tiene lugar en un sitio polimórfico ocupado por un solo nucleótido, que es el sitio de variación entre secuencias de alelos. El sitio está precedido normalmente y va seguido por secuencias altamente conservadas del alelo (por ejemplo, secuencias que varían en menos de 1/100 o 1/1000 miembros de las poblaciones). Los SNP son lo más frecuentemente dialélicos. Un polimorfismo de un solo nucleótido normalmente surge por la sustitución de un nucleótido por otro en el sitio polimórfico. Una transición es el reemplazo de una purina por otra purina o una pirimidina por otra pirimidina. Una transversión es el reemplazo de una purina por una pirimidina o viceversa. También pueden surgir polimorfismos de un solo nucleótido de la supresión de un nucleótido o una inserción de un nucleótido respecto a una referencia. Un SNP también puede referirse a un sitio polimórfico en un único cromosoma o en una región de un solo cromosoma, en donde el SNP puede referirse a una inserción o supresión de varios pares de bases. Por tanto, el término "SNP" se refiere también a una región de un gen que tiene una de varias secuencias de nucleótidos encontradas en esa región del gen en diferentes individuos en una población. Aunque la mayoría de los SNP son raros, se ha estimado que hay 5,3 millones de SNP comunes, cada uno con una frecuencia de 10 % - 50 %, que justifica la mayor parte de la diferencia de secuencias de ADN entre seres humanos. Esos SNP están presentes en el genoma humano una vez cada 600 pares de bases (Kruglyak y Nickerson, Nature Genet. 27:235 (2001)). Los alelos (variantes) que constituyen bloques de tales SNP en gran proximidad física con frecuencia se correlacionan, dando como resultado una variabilidad genética reducida y definiendo un número limitado de "haplotipos de SNP" (Fullerton, et al., Am. J. Hum. Genet. 67:881 (2000)).

El término "gen" se refiere a una región codificadora ligada de manera operable a secuencias reguladoras apropiadas capaces de regular la expresión del polipéptido de algún modo. Un gen incluye regiones reguladoras no traducidas de ADN (por ejemplo, promotores, potenciadores, represores, etc.) precediendo (anterior) y siguiendo (posterior) a la región codificadora (marco de lectura abierto, ORF (por sus siglas en inglés) así como, en el caso de que sea aplicable, secuencias intervinientes (es decir, intrones) entre regiones codificadoras individuales (es decir, exones). Los genes también pueden incluir secuencias localizadas en los extremos 5' y 3' de las secuencias, que están presentes en la transcripción de ARN. Estas secuencias se refieren como secuencias o regiones "flanqueadoras" (estas secuencias flanqueadoras se localizan en 5' o 3' para las secuencias no traducidas presentes en la transcripción de ARNm). La región flanqueadora 5' puede contener secuencias reguladoras tales como promotores y potenciadores, que controlen o influyan en la transcripción del gen. La región flanqueadora 3' puede contener secuencias, que dirigen la terminación de la transcripción, escisión postranscripcional y poliadenilación.

El término "deficiencia cognitiva leve" (MCI, por sus siglas en inglés) en el contexto de esta descripción se refiere a un deterioro cognitivo más allá de lo esperado para un individuo de una cierta edad y educación, pero que no interfiere significativamente con las actividades diarias de dicho individuo (Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome". Arch. Neurol. 56 (3): 303-8.)

El término "haplotipo" en el contexto de esta descripción se refiere a un grupo de SNP que no parecen recombinarse independientemente y que pueden agruparse en bloques de SNP. Por tanto, los SNP que constituyen un haplotipo están en desequilibrio de ligamiento y así tienden a heredarse juntos. "Haplotipo" también se refiere a las combinaciones particulares de variantes polimórficas (los SNP y/o alelos) observadas en una población en sitios polimórficos en un único cromosoma o en una región de un solo cromosoma. Un "haplotipo," como se describe en la presente memoria, se refiere a cualquier combinación de los SNP o sitios polimórficos. un haplotipo puede comprender dos o más SNP/alelos y la longitud de una región del genoma que comprende un haplotipo puede variar de varios centenares de bases a centenares de kilobases. Los expertos en la materia reconocen que el mismo haplotipo puede ser descrito de manera diferente por determinación de los alelos que definen el haplotipo a partir de diferentes cadenas de ácidos nucleicos. Los SNP descritos en la presente memoria están presentes de manera diferencial en individuos humanos y su secuencia específica es indicativa de la capacidad de respuesta a tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7. Por lo tanto, estos SNP y los haplotipos que comprenden dichos SNP presentan un valor diagnóstico para valoración del riesgo y la eficacia del tratamiento en un individuo. La detección de los SNP o las regiones polimórficas que forman haplotipos puede llevarse a cabo por métodos conocidos en la técnica usados para detectar nucleótidos en sitios polimórficos (véase también la definición de desequilibrio de ligamiento a continuación).

"Desequilibrio de ligamiento" o "DL" se refiere a una situación, en la que se ligan dos o más variantes alélicas, es decir, hay una correlación no aleatoria entre variantes alélicas en dos o más sitios polimórficos en individuos en una población. El DL se indica comúnmente mediante una D mayúscula. Normalizar D dividiéndola por el máximo teórico para las frecuencias de alelos observadas da como resultado D'. Un valor de 0 para D' indica que los locus examinados son de hecho independientes entre sí, mientras un valor de 1 demuestra completa dependencia. Se dice que dos o más variantes alélicas/SNP que están ligados están en desequilibrio de ligamiento. En general, las variantes alélicas que son parte de un haplotipo o bloque de haplotipos están en desequilibrio de ligamiento. Se conocen diversos métodos/medidas en la técnica para evaluar la extensión en que dos variantes polimórficas (alelos) o SNP cualesquiera están en DL. Las medidas adecuadas incluyen D', r² y otras (véase, por ejemplo, Hedrick, P. W., Genetics, 117(2):331-41, 1987). Como se usa en la presente memoria, variantes polimórficas o SNP están en "fuerte DL" y formando un haplotipo si D' > 0,8.

El término "sujeto" como se usa en la presente memoria se refiere preferiblemente a un ser humano, especialmente a un paciente al que se le diagnostica un deterioro cognitivo, esquizofrenia u otra enfermedad mental que sea un déficit adquirido en una o más de: función de la memoria, solución de problemas, orientación y/o abstracción que afecta a la capacidad de un individuo para funcionar independientemente. Sujeto, paciente o individuo se usan indistintamente.

El término "trastornos/deterioros cognitivos" y "trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos" se refieren a enfermedades mentales que son déficits adquiridos en una o más de: función de la memoria, solución de problemas, orientación y/o abstracción que afecta a la capacidad de un individuo para funcionar independientemente. Ejemplos de dichos trastornos son enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, deterioro de la memoria, pérdida de memoria, déficit de cognición, déficit de atención, trastorno de hiperactividad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia y demencia vascular.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas y se limita a su contenido.

Se ha descubierto que las variantes genéticas presentes en el gen del citocromo P450 humano, familia 1, subfamilia A, polipéptido 2 (CYP1A2) (SEQ. ID No. 3) son un marcador para predecir la capacidad de respuesta terapéutica a un tratamiento con activador de $\alpha 7$ -nAChR en un individuo que padece deficiencias o disfunciones cognitivas,

trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos. CYP1A2 es la principal enzima implicada en el metabolismo de la cafeína, pero su expresión está influida por una serie de factores ambientales, incluyendo el tabaquismo. Los receptores nicotínicos acetilcolina (nAChR) son miembros de una superfamilia de canales iónicos regulados por ligandos que median la rápida transmisión de señales en la sinapsis. La explicación descrita en la presente memoria proporciona un método para tratar deficiencias o disfunciones cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos con activadores de $\alpha 7$ -nAChR, basándose en la presencia de ciertos SNP indicativos en el gen CYP1A2 humano.

También se describen medios para seleccionar pacientes que padezcan deficiencias o disfunciones cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos que sea más probable que respondan a tratamiento con activador de $\alpha 7$ -nAChR, mejorando de ese modo la eficacia terapéutica de dichos tratamientos.

Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 para el tratamiento de deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos en una población de pacientes seleccionada, en donde la población de pacientes se selecciona sobre la base del genotipo de los pacientes en el gen del citocromo P450 humano, familia 1, subfamilia A, polipéptido 2 (CYP1A2) y en donde dicho genotipo es indicativo de eficacia de tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7. El marcador específico para predecir la capacidad de respuesta terapéutica a un tratamiento con activador de $\alpha 7$ -nAChR puede ser un SNP y/o una región polimórfica. El experto conoce la secuencia de ácidos nucleicos y la posición del gen CYP1A2 (situado en el cromosoma humano: 15 (NC_000015.9 (75,041,184...75,048,941).

Para que se comprenda más fácilmente la presente invención, los SNP descritos en la presente memoria se definen como sigue:

Nombre SNP y SEQ ID	Secuencia
rs2069514 (SEQ. ID No. 1 o 2)	CGAATTGTAACAAATATATTACACCACTGCAAGATGTTAATAATAGGGGAA
rs2069514-A (SEQ. ID No. 1)	ACTGCAGAGTGGGGTGGTAAATGGCCACTTTTACCTCCCTCATCATACT
rs2069514-G (SEQ. ID No. 2)	TTCCACTCAATTTTCTGTGAACCAAAGACTGCTCTAAAAAATCTATTAGC TTTTTAAATTCCTTGGCTCCCTCCAAAAAGTGACATGACATGATCT CATTATGTAAATACAACAAGCAAAACAAATCCATGCAATAGATGTTGGG GTCATGGGTACCCCTTGAGAAAGGAACACAACGGGACTTCTTGGATGCTTA TGATGTCTCTTGATTAGAGCTGGTTATATGTGTGTTTGTAAAGTTTGCAA AATTCATCAAGCTACACATGATCGAGCTATACATGACATATGCACCTTTCC ATTATTTATTTATTTTGGAGACAGAATCTTGCTCTGCACCCAGGCTGGA GTGCAGTGGTGCATCTTGGCTCACCGCAACCTCCGCCTCTC [A/G] GATTCAAGCAATTGTCATGCCCCAGCTTCCCGAGTAGCTGGAATTACAGG TGTGCACCATCAGCCAGCTAATTTTTTTTGTATTTTGTAGAGATGA GGTTTCACTATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCGGCCTCACTCAAG TGATCCTCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTAGAAATACAGGTGTGAGTC ACCGGTCCAGCTGACATATGCACCTTTCTATATTGTATCCTGTAATTTAA TTTTTTAAGTTTTAAGAAAACATTAATAAATAAAGATAAATAGTCTGTCAT ACAGGAGAATTTCAAATAGTTTATGGAGATAATCCCCCTCAAGGAGAAG GAGCGTAATCCCCCACTCCTTCGGTGTGGGCTGTGCATAGTGACTTCCTT CCAAAAGGTACAGTATGGAAGGTGGGAAAGGAGTAACCTTACAGTGAAG AGACCTGACACGCACTACCTTAGCCAGGTGATCAAGGTCAACATC

Preferiblemente, la composición reivindicada se usa como se describe en la presente memoria para tratar deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos en los que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada aumentando las destrezas cognitivas de un individuo. En una realización las deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos se seleccionan del grupo que consiste en: deficiencia cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con el sida, demencia senil, deficiencia cognitiva leve relacionada con la edad (MCI), trastorno de memoria asociado a la edad, autismo, demencias en degeneraciones del lóbulo frontal, apoplejía, trastornos degenerativos de los ganglios basales, esclerosis múltiple, traumatismo, tumores cerebrales, infecciones cerebrales, hidrocefalia, depresión, trastornos tóxicos o metabólicos y demencias inducidas por fármacos. En otra realización de la invención la composición mencionada se usa como se describe en la presente memoria para tratar pacientes que padecen esquizofrenia.

El tratamiento de la población de pacientes seleccionada basándose en la presencia de ciertos SNP indicativos en el gen *CYP1A2* humano con activadores de $\alpha 7$ -nAChR conduce a capacidades de aprendizaje visual y memoria mejoradas estadísticamente relevantes, función cognitiva mejorada, capacidades de razonamiento y solución de problemas mejoradas y mejoras en atención y vigilancia comparado con individuos que no portan los SNP indicativos, mientras que las mejoras, medidas como tamaño del efecto como se describe en la sección Ejemplo, son al menos 0,1 o 0,2 o 0,3 o 0,4 o más de 0,5. Los valores del tamaño del efecto diferirán dependiendo de los ensayos aplicados y la enfermedad bajo tratamiento.

La expresión "aumentar las destrezas cognitivas de un individuo" se refiere a una situación en la que (i) las destrezas o capacidades cognitivas, la afección fisiológica y/o la afección psicológica de un individuo serían consideradas por un experto fuera del rango normal de un individuo sano y (ii) en donde el tratamiento con las composiciones de la invención o según el método inventivo conduce a una mejoría significativa comparado con individuos de un grupo de control (por ejemplo, individuos que no portan un marcador SNP indicativo) o grupo de placebo. La mejoría puede ser completa (por ejemplo, el experto consideraría que el paciente está dentro del rango normal) o parcial, de manera que la peculiaridad de la afección ya mencionada en un individuo es significativamente menos pronunciada que la del individuo al que no se administró una composición o tratamiento según la presente invención. Los resultados parciales del tratamiento pueden conducir a una disminución de la importancia de las afecciones ya mencionadas o los síntomas de la enfermedad, un aumento en la frecuencia y la duración de los periodos sin síntomas de la enfermedad o una prevención del deterioro o incapacidad por la afección por la enfermedad. En este contexto, el término "significativamente menos pronunciada" se refiere a afecciones o al estado de una persona que, sobre la base de medición de parámetros relevantes, no sería considerada por un experto, después de tratamiento con las composiciones de la invención o según el método inventivo, completamente sana (los parámetros podían estar aún fuera del rango normal), pero donde se ha observado una mejoría significativa (que podía ser un aumento o disminución de un cierto parámetro) de un parámetro relevante. Puede identificarse una mejoría o disminución significativa por ejemplo por comparación de los resultados del tratamiento de pacientes individuales comparado con individuos de un grupo de control (por ejemplo, individuos que no portan un marcador SNP indicativo) o grupo de placebo. El experto conoce el parámetro relevante para destrezas o capacidades cognitivas, afección fisiológica y/o afección psicológica de un individuo y cómo determinarlos. Un experto puede seleccionar esos parámetros (por ejemplo, un médico) sobre la base de la afección relacionada con la edad investigada. La expresión "aumentar las destrezas cognitivas de un individuo" se refiere también a una situación en la que un individuo al que un experto consideraría (teniendo en cuenta las destrezas o capacidades cognitivas) dentro del rango normal de un individuo sano quiere aumentar sus destrezas o capacidades cognitivas.

En una realización, la composición se usa en poblaciones de pacientes seleccionados sobre la base de portar el SNP *CYP1A2* rs2069514-A humano como se describe en SEQ ID NO. 1. El SNP rs2069514 es un alelo A/G (SEQ IDs NO. 1 y 2) con una longitud de pares de bases de 1 situadas en la posición 75,038,220 del cromosoma 15 humano, en la región promotora del gen *CYP1A2*.

El experto conoce el hecho de que existen varios SNP o regiones polimórficas en el gen *CYP1A2* humano o en las regiones genómicas del cromosoma 15 humano que forman un haplotipo con el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2). Dichos SNP o regiones polimórficas podían estar situados en un área de aproximadamente 100 000 o aproximadamente 50 000 o aproximadamente 30 000 o aproximadamente 20 000 o aproximadamente 10 000 pares de bases, anterior y posterior a la posición del SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2). Los SNP o las regiones polimórficas que forman un haplotipo con el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) serán igualmente adecuados para usarse como marcadores para predecir la capacidad de respuesta terapéutica a un activador de $\alpha 7$ -nAChR. El experto conoce métodos para identificar otros SNP o regiones polimórficas que formen un haplotipo con el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) ((véase, por ejemplo, Hedrick, P. W., *Genetics*, 117(2):331-41, 1987 y la sección de definiciones anterior). Por lo tanto, en otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 para el tratamiento de pacientes que padecen deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos, que intente aumentar las destrezas cognitivas de ayuda a los pacientes, en donde la población de pacientes se selecciona sobre la base de la presencia de un SNP o región polimórfica que forme un haplotipo con el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2).

La composición para tratamiento de pacientes que padecen deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos se usa en pacientes seleccionados sobre la base de ser homocigóticos/heterocigóticos para los SNP *CYP1A2* indicativos ya mencionados o los haplotipos de SNP *CYP1A2* indicativos, en particular en donde los pacientes seleccionados son homocigóticos para el SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A indicativo (SEQ. ID No. 1) o haplotipos de SNP *CYP1A2* indicativos correspondientes y/o heterocigóticos para el SNP de *CYP1A2* rs2069514-A/G indicativo o haplotipos de SNP *CYP1A2* indicativos correspondientes.

Activadores $\alpha 7$ -nAChR de BPM:

Agonistas $\alpha 7$ -nAChR de BPM:

El activador $\alpha 7$ -nAChR usado en un agonista $\alpha 7$ -nAChR, es decir compuesto B-5. Un agonista $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto que se une a un receptor que comprende una subunidad $\alpha 7$ -nAChR in vivo e in vitro y activa al receptor. La activación puede medirse por el método descrito en la patente internacional WO2001/85727, es decir, una prueba de afinidad funcional en el $\alpha 7$ -nAChR homomérico llevada a cabo con una estirpe celular de pituitaria de rata que expresa de manera estable el $\alpha 7$ -nAChR. Como se lee, se usa el influjo de calcio en la estimulación del receptor comparado con epibatidina. Los "agonistas $\alpha 7$ -nAChR" según la invención inducen típicamente un influjo de calcio de al menos un 50 % del influjo máximo provocado por la epibatidina con un valor de EC_{50} de al menos 1 μM ; los agonistas preferidos inducen un influjo de calcio de al menos un 75 % del influjo máximo provocado por la epibatidina con un valor de EC_{50} de al menos 400 nM; los agonistas más preferidos inducen un influjo de calcio de al menos un 85 % del influjo máximo provocado por la epibatidina con un valor de EC_{50} de al menos 50 nM.

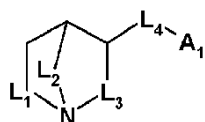
Los agonistas $\alpha 7$ -nAChR preferidos deberían ser absorbidos del tubo digestivo, deberían ser metabólicamente estables lo suficiente y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Los agonistas $\alpha 7$ -nAChR más preferidos se unen in-vivo intensamente a los $\alpha 7$ -nAChR mientras muestran poca afinidad por otros receptores, especialmente por otros nAChR, por ejemplo, $\alpha 4\beta 2$ nAChR, para receptores muscarínicos de acetilcolina, por ejemplo, M1 y/o el receptor 5-HT₃. Los agonistas $\alpha 7$ -nAChR más preferidos cruzan la barrera hematoencefálica con eficacia. Los agonistas $\alpha 7$ -nAChR preferidos no deberían ser tóxicos y deberían mostrar pocos efectos secundarios. Además, podrá existir un agonista $\alpha 7$ -nAChR preferido en una forma física que sea estable, no higroscópica y se formule fácilmente.

El agonista $\alpha 7$ -nAChR es un agonista $\alpha 7$ -nAChR selectivo, es decir, es selectivo para un receptor que comprenda una subunidad $\alpha 7$ -nAChR, puesto que se esperaría que dicho agonista produjera menos efectos secundarios que un agonista no selectivo en un individuo tratado. Un agonista que es selectivo para un receptor que comprende una subunidad $\alpha 7$ -nAChR presenta una afinidad funcional para dicho receptor en un grado mucho mayor, por ejemplo, al menos una diferencia de afinidad de 10 veces en el valor de EC_{50} , preferiblemente al menos 20 veces, más preferiblemente al menos 50 veces, comparado con cualquier otro receptor nicotínico de acetilcolina. Para valorar la afinidad de los agonistas $\alpha 7$ -nAChR de la invención sobre otros receptores nicotínicos de acetilcolina, puede usarse el método descrito en la patente internacional WO2001/85727, es decir, para valorar la afinidad en $\alpha 4\beta 2$ nAChR humano, se lleva a cabo una prueba funcional similar usando una estirpe celular de riñón embrionario humano que expresa de manera estable el subtipo $\alpha 4\beta 2$ humano y valorar la actividad de los compuestos de la invención en el "subtipo gangliónico" y el "tipo muscular" de receptor nicotínico, se llevan a cabo pruebas funcionales similares con una estirpe celular de riñón embrionario humano que expresa de manera estable el "subtipo gangliónico" humano o una estirpe celular que expresa de manera endógena el "tipo muscular" humano de receptores nicotínicos.

En los últimos 15 años se ha centrado mucho esfuerzo en el desarrollo de agonistas $\alpha 7$ nAChR selectivos que conducen al descubrimiento de muchos diferentes quimiotipos que muestran dicha actividad selectiva. Estos esfuerzos se resumen en la revisión de Horenstein et al. (Mol Pharmacol, 2008, 74, 1496-1511, que describe no menos de 9 diferentes familias de agonistas $\alpha 7$ nAChR, en la mayoría de los cuales se han encontrado agonistas selectivos. De hecho, varios fármacos candidatos con un modo de acción de agonista $\alpha 7$ nAChR entraron en ensayo preclínico o incluso clínico (para revisión: Broad et al., Drugs of the Future, 2007, 32(2), 161-170; Romanelli et al., Expert Opin Ther Patents, 2007, 17(11), 1365-1377). Ejemplos de esos compuestos – que pertenecen de nuevo a una diversidad de quimiotipos – son MEM3454, MEM63908, SSR180711, GTS21, EVP6124, ABT107, ABT126, TC-5619, AZD-6319 y SAR-130479. Además, se muestran agonistas $\alpha 7$ nAChR y su uso como productos farmacéuticos, por ejemplo, de las patentes internacionales WO2001/85727, WO2004/022556, WO2005/123732, WO2006/005608, WO2007/045478, WO2007/068476 y WO2007/068475.

Se describen en la presente memoria agonistas $\alpha 7$ -nAChR con un peso molecular máximo de 1500 dalton, un peso molecular máximo de 1000 dalton, un peso molecular máximo de 800 dalton y un peso molecular máximo de 500 dalton.

Se describen en la presente memoria agonistas $\alpha 7$ -nAChR de fórmula (I):

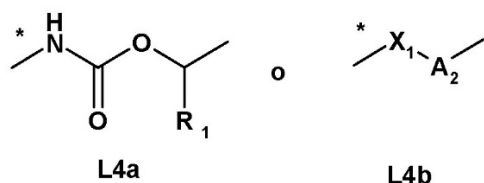


en donde

L_1 es $-CH_2-$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$ y L_3 es $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$ o

L_1 es $-CH_2-CH_2-$; L_2 es $-CH_2-$ y L_3 es $-CH_2-CH_2-$;

L_4 es un grupo seleccionado de

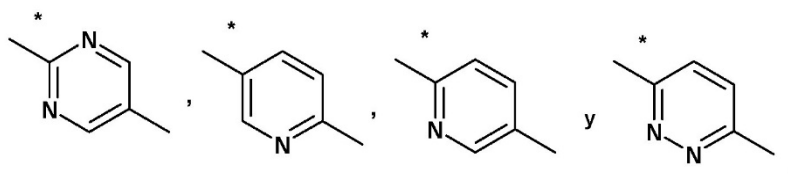


en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al resto azabiccicloalquilo;

5 R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X_1 es -O- o -NH-;

A_2 se selecciona de



10

en donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X_1 ;

A_1 es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre y en donde el sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_2 y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

15

cada R_2 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o un sistema de anillo monocíclico de tres a seis miembros que puede ser aromático, saturado o parcialmente saturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde cada sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre y en donde cada sistema de anillo puede estar sustituido a su vez una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

20

o dos R_2 en átomos del anillo adyacentes forman un grupo alquileo C_{3-4} , en donde 1-2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por X_2 y en donde el grupo alquileo C_{3-4} puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 ;

25

cada X_2 es independientemente -O- o -N(R_4)-;

cada R_4 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} y

cada R_3 es independientemente halógeno o alquilo C_{1-6} ;

en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido.

30 A menos que se indique de otro modo, las expresiones usadas en esta invención tienen el siguiente significado:

"Alquilo" representa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo; alquilo C_{1-6} preferiblemente representa un alquilo C_{1-4} de cadena lineal o de cadena ramificada con particular preferencia dada a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y terc-butilo.

35

Cada parte alquílica de "alcoxi", "halogenoalquilo", etc., tendrá el mismo significado que se describió en la definición ya mencionada de "alquilo", especialmente teniendo en cuenta la linealidad y el tamaño preferente.

Un sustituyente que esté sustituido "una vez o más de una vez", por ejemplo, como se define para A_1 , está sustituido preferiblemente por uno a tres sustituyentes.

Halógeno es, en general, flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente flúor, cloro o bromo. Los grupos halogenoalquílicos tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono y son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo; preferiblemente -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CH₃, -CF₂CH₃ o -CH₂CF₃.

En el contexto de la invención, las definiciones de "dos R₂ en átomos del anillo adyacentes forman un grupo alquileo C₃₋₄", en donde 1-2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por X₂" o "dos R₅ en átomos del anillo adyacentes forman un grupo alquileo C₃₋₄", en donde 1-2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por X₃" comprende -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- y -CH₂-CH₂-NH-. Un ejemplo de un grupo sustituido es -CH₂-CH₂-N(CH₃)-.

En el contexto de la invención, la definición de A₁ o A₃ como un "sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros" comprende un grupo hidrocarbonado aromático-C₆ o -C₁₀ o un sistema de anillo aromático heterocíclico de cinco a diez miembros. "Policíclico" significa preferiblemente bicíclico.

En el contexto de la invención, la definición de R₂ como un "sistema de anillo monocíclico de tres a seis miembros" comprende un grupo hidrocarbonado aromático-C₆, un sistema de anillo aromático heterocíclico de cinco a seis miembros y un sistema de anillo monocíclico alifático o heterocíclico de tres a seis miembros.

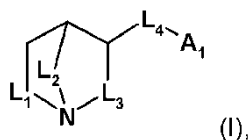
Un grupo hidrocarbonado aromático-C₆ o -C₁₀ es típicamente fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

Preferiblemente, pero también dependiendo de la definición del sustituyente, "sistemas de anillo aromático heterocíclicos de cinco a diez miembros" consisten en 5 a 10 átomos de anillo de los que 1-3 átomos de anillo son heteroátomos. Dichos sistemas de anillo aromático heterocíclicos pueden estar presentes como un solo sistema de anillo o como sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos; preferiblemente como sistemas de un solo anillo o como sistemas de anillo benzanelados. Los sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos pueden formarse por anelación de dos o más anillos, o por un átomo puente, por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno. Ejemplos de sistemas de anillo heterocíclicos son: imidazo[2,1-b]tiazol, pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, furazano (oxadiazol), dioxolano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pteridina y los correspondientes heterociclos benzanelados, por ejemplo indol, isoindol, cumarina, isoquinolina, quinolina y similares. Los heterociclos preferidos son: imidazo[2,1-b]tiazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, pirrol, furano, tetrahidrofurano, piridina, pirimidina, imidazol o pirazol.

En el contexto de la invención, los sistemas de anillo monocíclicos alifáticos de tres a seis miembros son típicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Debido al átomo o a los átomos de carbono asimétricos que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (II), los compuestos pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

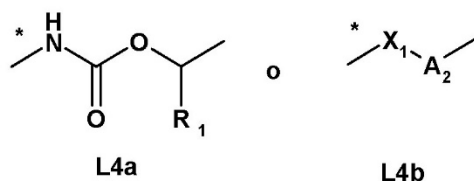
En una descripción, el agonista α7-nAChR es un compuesto de fórmula (I):



en donde

L₁ es -CH₂-; L₂ es -CH₂-CH₂- y L₃ es -CH₂- o -CH(CH₃)-;

L₄ es un grupo seleccionado de:

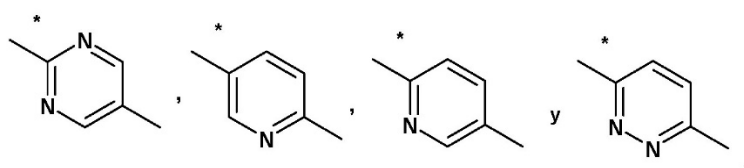


en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al resto azabiccicloalquilo;

5 R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X₁ es -O- o -NH-;

A₂ se selecciona de:

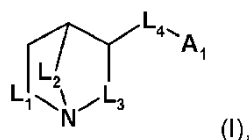


en donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X₁;

10 A₁ es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre y en donde el sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₂ y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno y

15 cada R₂ es independientemente alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ o halógeno.

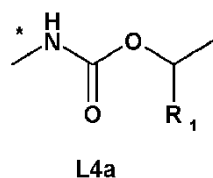
En una realización, el agonista α7-nAChR es un compuesto de fórmula (I):



en donde

20 L₁ es -CH₂-; L₂ es -CH₂-CH₂- y L₃ es -CH₂-;

L₄ es



25 en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al resto azabiccicloalquilo;

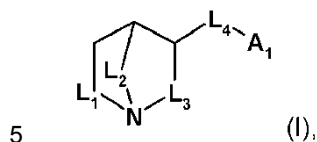
R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

A₁ es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre y en donde el sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₂ y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno y

30 en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al resto azabiccicloalquilo;

cada R_2 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} o halógeno.

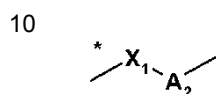
En una realización, el agonista $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto de fórmula (I):



en donde

L_1 es $-CH_2-$; L_2 es $-CH_2-CH_2-$ y L_3 es $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$;

L_4 es

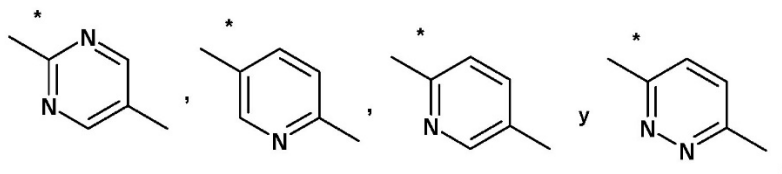


L4b

en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al resto azabicycloalquilo;

X_1 es $-O-$ o $-NH-$;

15 A_2 se selecciona de:

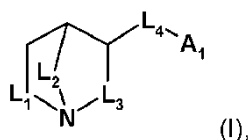


en donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X_1 ;

20 A_1 es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre y en donde el sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_2 y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno y

25 cada R_2 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} o halógeno.

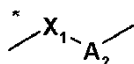
En una realización, el agonista $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto de fórmula (I):



30 en donde

L_1 es $-CH_2-CH_2-$; L_2 es $-CH_2-$ y L_3 es $-CH_2-CH_2-$;

L_4 es

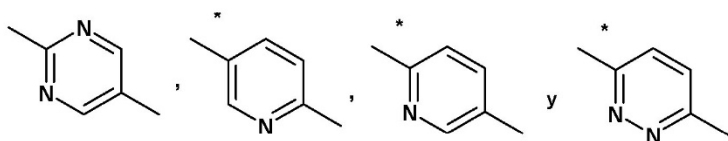


L4b

en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al resto azabibicloalquilo;

5 X_1 es -O- o -NH-;

A_2 se selecciona de



10 en donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X_1 ;

A_1 es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre y en donde el sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_2 y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno y

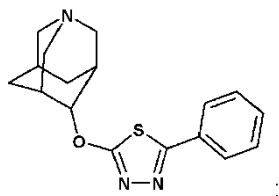
cada R_2 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} o halógeno.

Se describen en la presente memoria los siguientes agonistas $\alpha 7$ -nAChR del Grupo P1;

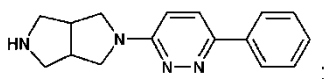
El grupo P1 es el grupo que consiste en:

- A-1: éster (S)-1-(2-fluoro-fenil)-etilico del ácido (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-carbámico;
- 20 A-2: éster (R)-1-(2-cloro-fenil)-etilico del ácido (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-carbámico;
- A-3: éster (S)-1-fenil-etilico del ácido (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-carbámico;
- B-1: (R)-3-(5-fenil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-2: (R)-3-(5-p-tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-3: (R)-3-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 25 B-4: (R)-3-(5-(3,4-dimetil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-5: (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-6: (R)-3-(6-fenil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-7: (R)-3-(6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-8: (R)-3-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 30 B-9: (R)-3-[6-(4,5-dimetil-2-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-10: (R)-3-[6-(3,4-dimetil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-11: (R)-3-[6-(4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-12: (R)-3-[6-(2,5-difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-13: (2S, 3R)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 35 B-14: (2R, 3S)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-15: (2S, 3R)-3-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

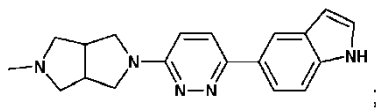
- B-16: (2R, 3S)-3-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 B-17: 3-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 B-18: (2S, 3R)-2-metil-3-[6-(5-metil-tiofen-2-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 B-19: 3-[6-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 5 B-20: trans-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina;
 B-21: trans-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina;
 C-1: (4S, 5R)-4-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
 C-2: 5-[2-[(4S, 5R)-(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-pirimidin-5-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 C-3: (4S, 5R)-4-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
 10 C-4: (4S, 5R)-4-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
 C-5: (4S, 5R)-4-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
 C-6: 5-[6-[(4S, 5R)-(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-piridazin-3-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 C-7: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-amina;
 C-8: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina;
 15 C-9: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
 C-10: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
 C-11: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina;
 C-12: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-amina;
 D-1: 4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano con la fórmula:



- D-1a: (4S)-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-1azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano;
 D-1b: 4-(6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi)-1azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano;
 25 D-1c: 4-(6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-iloxi)-1azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano;
 D-1d: 4-(5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi)-1azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano;
 D-2: 2-(6-fenilpiridazin-3-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol con la fórmula:

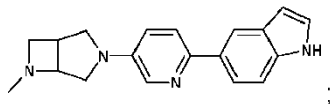


- D-3: 5-[6-(5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il-piridazin-3-il)-1H-indol con la fórmula:



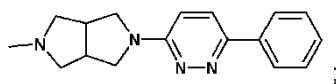
D-3a: 5-[6-(cis-5-metil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il-piridazin-3-il)-1H-indol];

5 D-4: 5-[5-{6-metil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-3-il}-piridin-2-il]-1H-indol con la fórmula:



D-4a: 5-[5-{(1R, 5R)-6-metil-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-3-il}-piridin-2-il]-1H-indol

10 D-5: 2-Metil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol con la fórmula:



D-6: 5-[6-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]piridazin-3-il]-1H-indol;

15 D-6a: 5-[6-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]piridazin-3-il]-1H-indol;

D-7: 5-[6-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]piridazin-3-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

D-7a: 5-[6-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]piridazin-3-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

D-8: N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;

D-8a: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

20 D-8b: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

D-9: N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida;

D-9a: N-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida;

D-9b: N-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida;

D-10: N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida;

25 D-10a: (2S, 3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida;

D-11: N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3,5-difluorobenzamida;

D-11a: (2S, 3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-3,5-difluorobenzamida;

D-11b: N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida;

D-11c: (2S, 3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-metiltiofeno-2-carboxamida;

30 D-11d: N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(2-piridinil)tiofeno-2-carboxamida;

D-11e: (2S, 3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-5-(2-piridinil)tiofeno-2-carboxamida;

D-12: 4-(5-metiloxazol[4,5-b]piridin-2-il)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano;

D-13: [N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida;

D-14: (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amida del ácido furo[2,3-c]piridina-5-carboxílico;

D-15: (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico;

D-16: (4-piridin-3-il-fenil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pentanoico;

D-17: N-{4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butil}-4-piridin-2-il-benzamida;

D-18: 1-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(4-piperidin-1-ilbutil)-urea;

5 D-19: 7,8,9,10-tetrahidro-6,10-metano-6H-pirazino-(2,3-h)(3)-benzazepina;

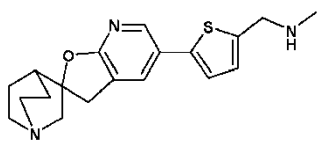
D-20: (2'R)-espiro-[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

D-21: éster 4-bromo-fenílico del ácido 1,4-diaza-biciclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico;

D-22: 3-[1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-met-(E)-ilideno]-3,4,5,6-tetrahidro-[2,3']bipiridinilo;

D-23: (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amida del ácido 7-(2-metoxi-fenil)-benzofuran-2-carboxílico;

10 D-24: N-metil-1-{5-[3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metanamina con la fórmula:



15 D-24a: N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metanamina;

D-24b: N-metil-1-{5-[(2S)-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metanamina;

D-25a: 6-[(Anilincarbonil)amino]-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

20 D-25b: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((4-clorofenil)amino)carbonil)amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

D-25c: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((2-metoxifenil)amino)carbonil)-amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

25 D-25d: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((4-metoxifenil)amino)carbonil)-amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

D-25e: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((2-fenilet)amino)carbonil)amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

D-25f: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((3-cianofenil)amino)carbonil)amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

30 D-25g: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((3-bromofenil)amino)carbonil)amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

D-25h: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((2-eloxifenil)amino)carbonil)amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

35 D-25i: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((4-(dimetilamino)fenil)amino)-carbonil)amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

D-25j: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((2-nitrofenil)amino)carbonil)amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

D-25k: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((2,6-difluorofenil)amino)carbonil)-amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

40 D-25l: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(((2,4-diclorofenil)amino)carbonil)-amino)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

- D-25m: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-carbonil]amino]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
- D-25n: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[[[3,4,5-trimetoxifenil]amino]-carbonil]amino]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
- 5 D-25o: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-amino]carbonil]amino]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
- D-25p: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[[[3-metoxifenil]amino]carbonil]-amino]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
- 10 D-25q: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[[[3-trifluorometoxifenil]amino]-carbonil]-amino]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
- D-25r: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[[[terc-butilamino]carbonil]amino]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
- D-25s: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[[[ciclohexilamino]carbonil]amino]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
- 15 D-25t: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[[[1-(1S)-1-feniletíl]amino]carbonil]-amino]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
- D-25u: 7-[(Anilino]carbonil]amino]-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
- D-25v: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[[[4-metoxifenil]amino]carbonil]-amino]-1-benzofuran-2-carboxamida;
- 20 D-26a: N-[4-(2-Tienil)fenil]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- D-26b: N-[4'-(Hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- D-26c: N-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- D-26d: N-(4'-Metilsulfanil-1,1'-bifenil-4-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- D-26e: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)acetamida;
- 25 D-26f: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)acetamida;
- D-26g: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-3-il)acetamida;
- D-26h: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(3'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)acetamida;
- D-26i: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]acetamida;
- D-26j: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-[4'-(bromometil)-1,1'-bifenil-4-il]acetamida;
- 30 D-26k: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-[2'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]acetamida;
- D-26l: N-[3'-(Acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)acetamida;
- D-26m: (3R)-N-[2'-(Hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- D-26n: (3R)-N-[4'-(Hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- D-26o: (3S)-N-[4'-(Hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- 35 D-26p: (3R)-N-[4'-(4-Morfolinil)-1,1'-bifenil-4-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- D-26q: (3R)-N-[4'-(Hidroximetil)-3'-(metoxi)-1,1'-bifenil-4-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- D-26r: 4'-[[[3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]carbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo;
- D-26s: Ácido 4'-[[[3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]carbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-carboxílico;
- D-26t: (3R)-N-[4'-(Hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- 40 D-26u: (3R)-N-[4'-(Aminocarbonil)-1,1'-bifenil-4-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;
- D-26v: (3R)-N-[4'-(Hidroximetil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

- D-26w: Metilcarbamato de (4'-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilcarbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)metilo;
- D-26x: Isopropilcarbamato de (4'-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilcarbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)metilo;
- D-26y: Etilcarbamato de (4'-{[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilcarbonil]aminol-1,1'-bifenil-4-il)metilo;
- 5 D-26z: la forma de base libre de un compuesto que se selecciona de los Ejemplos número 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35 de la patente internacional WO2003/078431;
- D-27a: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(7-bromo-1-benzotien-2-il)acetamida;
- D-27b: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(6-bromo-1-benzotien-2-il)acetamida;
- D-27c: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(7-quinolinil)acetamida;
- D-27d: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(2-naftil)acetamida;
- 10 D-27e: 2-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-N-(8-nitro-2-naftil)acetamida;
- D-28a: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-6-quinolinocarboxamida;
- D-28b: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-fenazinocarboxamida;
- D-28c: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-quinolinocarboxamida;
- D-28d: N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-quinolinocarboxamida;
- 15 D-28e: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-etil-7-quinolinocarboxamida;
- D-28f: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-etil-6-quinolinocarboxamida;
- D-28g: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metil-7-quinolinocarboxamida;
- D-28h: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-metil-6-quinolienicarboxamida;
- D-28i: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-metil-6-quinolinocarboxamida;
- 20 D-28j: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-propil-6-quinolinocarboxamida;
- D-28k: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-etil-4-metil-6-quinolinocarboxamida;
- D-28l: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-propil-7-quinolinocarboxamida;
- D-28m: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-etil-4-metil-7-quinolinocarboxamida;
- D-28n: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-quinolino-carboxamida;
- 25 D-28o: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-7-quinolino-carboxamida;
- D-28p: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-fenil-6-quinolinocarboxamida;
- D-28q: N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-fenil-7-quinolinocarboxamida;
- D-29: (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- D-30a: 5-{5-[(endo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
- 30 D-30b: 5-{5-[(exo)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
- D-30c: 5-{5-[(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
- D-30d: 5-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol;
- D-30e: 4-{5-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi]piridin-2-il}-1H-indol y
- D-30f: 5-{6-[(exo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi]piridin-3-il}-1H-indol;
- 35 en donde cada uno de dicho compuesto está en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido.

En una realización, el agonista $\alpha 7$ -nAChR es el compuesto B-5, que está en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido. En otra realización, el agonista $\alpha 7$ -nAChR es el compuesto B-5, que está en forma de sal de fumarato. En otra realización más, el agonista $\alpha 7$ -nAChR es la sal de mono-fumarato del compuesto B-5.

Los compuestos de fórmula (I) (por ejemplo, los compuestos A-1 a A-3, B-1 a B-21 y C-1 a C-12) y su preparación se conoce a partir de las patentes internacionales WO2001/85727, WO2004/022556, WO2005/123732, WO2006/005608, WO2007/045478, WO2007/068476 y WO2007/068475 o pueden prepararse de manera análoga a dichas referencias.

Los compuestos D-1 y D-1a pueden prepararse según la patente internacional WO2008/058096.

Los compuestos D-2, D-3, D-3a, D-4, D-4a y D-5 (A-582941) pueden prepararse según la patente internacional WO2005/028477. Los compuestos D-6, D-6a, D-7 y E7a pueden prepararse según las patentes internacionales WO2006/065233 y/o WO2007/018738. Los compuestos D-8, D-8a, D-8b, D-9, D-9a y D-9b pueden prepararse según las patentes internacionales WO2004/029050 y/o WO2010/043515.

Los compuestos D-10 y D-10a pueden prepararse según las patentes internacionales WO2004/076449 y/o WO2009/018505. Los compuestos D-11, D-11a a D-11e pueden prepararse según las patentes internacionales WO2004/076449 y/o WO2010/085724 y/o WO2010/056622. Los compuestos D-12 (CP-810123) y el compuesto D-19 (vareniclina) se describen en O'Donnell et al., J Med Chem, 2010, 53, 1222-1237. Los compuestos D-13 (PNU-282987), D-14 (PHA543613), D-21 (SSR-180771) y D-23 (ABBF) se describen en Horenstein et al., Mol Pharmacol, 2008, 74, 1496-1511. Los compuestos D-15 (PHA568487), D-16 (WAY-317538), D-17 (WAY-264620), D-20 (AZD-0328) y D-22 (GTS-21) se describen en Haydar et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 144-152. El compuesto D-18 (WYE-103914) se describe en Ghiron et al., J Med Chem, 2010, 53, 4379-4389. El compuesto D-24, D-24a y D-24b se describen en las patentes internacionales WO2007/133155 y/o WO2009/066107. Los compuestos D-25a a D-25v se describen en la patente internacional WO2004/013136. Los compuestos D-26a a D-26z se describen en la patente internacional WO2003/078431. Los compuestos D-27a a D-27e se describen en la patente internacional WO2003/078430. Los compuestos D-28a a D-28q se describen en la patente internacional WO2003/043991.

El compuesto D-29 se describe en la patente internacional WO2003/055878. Los compuestos D-30a a D-30f se describen en la patente internacional WO2007/137030.

Moduladores alostéricos positivos $\alpha 7$ -nAChR de BPM:

Como se usa en la presente memoria un "modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR" es un compuesto que se une a un receptor que comprende una subunidad $\alpha 7$ -nAChR in vivo e in vitro y que potencia la activación del receptor cuando se está uniéndose su ligando fisiológico (es decir, acetilcolina). La potenciación puede medirse por el método descrito en la patente internacional WO2001/85727, es decir, una prueba de afinidad funcional en el $\alpha 7$ -nAChR homomérico realizada con una estirpe celular de pituitaria de rata que expresa de manera estable el $\alpha 7$ -nAChR. Como se lee, se usa el influjo de calcio en la estimulación del receptor comparado con unión a acetilcolina sola. Los "moduladores alostéricos positivos $\alpha 7$ -nAChR" según la invención inducen típicamente influjo de calcio de al menos 200 % del influjo máximo provocado por la acetilcolina con un valor de EC_{50} de al menos 5000 nM; el modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR preferido induce influjo de calcio de al menos un 300 % del influjo máximo provocado por la acetilcolina con un valor de EC_{50} de al menos 1000 nM; los agonistas más preferidos inducen influjo de calcio de al menos un 400 % del influjo máximo provocado por la epibatidina con un valor de EC_{50} de al menos 500 nM.

En particular, los moduladores alostéricos positivos $\alpha 7$ -nAChR preferidos deberían ser absorbidos del tubo digestivo, deberían ser metabólicamente estables lo suficiente y poseer propiedades farmacocinéticas favorables.

Los moduladores alostéricos positivos $\alpha 7$ -nAChR más preferidos se unen in-vivo intensamente a $\alpha 7$ -nAChRs mientras que muestran poca afinidad por otros receptores, especialmente por otros nAChR, por ejemplo, $\alpha 4\beta 2$ nAChR, para receptores muscarínicos de acetilcolina, por ejemplo, M1 y/o el receptor 5-HT₃.

Los moduladores alostéricos positivos $\alpha 7$ -nAChR más preferidos cruzan la barrera hematoencefálica con eficacia.

Los moduladores alostéricos positivos $\alpha 7$ -nAChR preferidos no deberían ser tóxicos y deberían demostrar pocos efectos secundarios.

Además, un modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR preferido podrá existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y se formule fácilmente.

El modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR es un modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR selectivo, es decir, es selectivo para un receptor que comprende una subunidad $\alpha 7$ -nAChR, puesto que se esperaría que dicho modulador alostérico positivo produjera menos efectos secundarios que un modulador alostérico positivo no selectivo a un sujeto tratado. Un modulador alostérico positivo que es selectivo para un receptor que comprende una subunidad $\alpha 7$ -nAChR tiene una afinidad funcional para dicho receptor en un grado mucho mayor, por ejemplo, diferencia de afinidad de al menos 10 veces en el valor EC_{50} , preferiblemente al menos 20 veces, más preferiblemente al menos 50 veces, comparado con cualquier otro receptor nicotínico de acetilcolina. Para valorar la afinidad del modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR de la invención en otros receptores nicotínicos de acetilcolina, puede usarse el método descrito en la patente internacional WO2001/85727, es decir, para valorar la afinidad en $\alpha 4\beta 2$ nAChR neuronal

humano, una prueba funcional similar se lleva a cabo usando una estirpe celular de riñón embrionario humano que expresa de manera estable el subtipo $\alpha 4\beta 2$ humano y valorar la actividad de los compuestos de la invención en el "subtipo gangliónico" y el "tipo muscular" de receptor nicotínico, se llevan a cabo pruebas funcionales similares con una estirpe celular de riñón embrionario humano que expresa de manera estable el "subtipo gangliónico" humano o una estirpe celular que expresa de manera endógena el "tipo muscular" humano de receptores nicotínicos.

En los últimos 12 años se ha centrado mucho esfuerzo en desarrollar moduladores alostéricos positivos $\alpha 7$ nAChR selectivos que ha conducido al descubrimiento de muchos diferentes quimiotipos que muestran esa actividad selectiva. Estos esfuerzos se resumen en la revisión de Haydar et al. (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 144-152), que describe 11 compuestos que actúan como moduladores alostéricos positivos $\alpha 7$ nAChR que pertenecen a siete diferentes familias químicas; es decir, XY-4083; PNU-120596, PHA-758454 y NS-1738; PHA-709829; SB-206553; LY-2087101, LY-1078733 y LY-2087133; compuesto 26 y A-867744 (denominaciones del compuesto tomadas de Haydar et al.). Todos esos 11 compuestos descritos en Haydar et al., se incorporan en la presente memoria por referencia. De hecho, al menos un fármaco candidato con un modo de acción de modulador alostérico positivo $\alpha 7$ nAChR obtuvo permiso del Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU., para realizar ensayos clínicos (es decir, XY-4083).

En una descripción, el modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR tiene un peso molecular máximo de 1500 daltons. En una realización, el modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR tiene un peso molecular máximo de 1000 daltons. En una realización, el modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR tiene un peso molecular máximo de 800 daltons. En una realización, el modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR tiene un peso molecular máximo de 500 daltons.

En una descripción, el modulador alostérico positivo $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto seleccionado del grupo P5; el grupo P5 es el grupo que consiste en los compuestos:

E-1: (Z)-N-(4-Cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenilamino)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acrilamida (XY-4083);

E-2: 1-(5-Cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-(5-metil-isoxazol-3-il)-urea (PNU-120596);

E-3: 1-(5-Fluoro-2,4-dimetoxi-fenil)-3-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-urea (PHA-758454);

E-4: 1-(5-Cloro-2-hidroxi-fenil)-3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-urea (NS-1738);

E-5: 4-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina (PHA-709829);

E-6: Piridin-3-ilamida del ácido 5-metil-3,5-dihidro-2H-pirrol[2,3-f]indol-1-carboxílico (SB-206553);

E-7: [2-(4-Fluoro-fenilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-tiofen-3-il-metanona (LY-2087101);

E-8: [2-(4-Fluoro-fenilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-p-tolil-metanona (LY-1078733);

E-9: Benzo[1,3]dioxol-5-il-[2-(4-fluoro-fenilamino)-4-metil-tiazol-5-il]-metanona (LY-2087133);

E-10: Amida del ácido 4-naftalen-1-il-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-sulfónico y

E-11: 4-[5-(4-Cloro-fenil)-2-metil-3-propionil-pirrol-1-il]-bencenosulfonamida (A-867744); en donde dicho compuesto está en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido.

En otra descripción más, las composiciones ya descritas que comprenden un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 para el tratamiento de deficiencias cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos en un grupo de pacientes seleccionado según los métodos descritos en la presente memoria, comprenden un segundo potenciador cognitivo o compuesto terapéutico, tal como un antipsicótico convencional o un antipsicótico atípico. Se describen en la presente memoria métodos para predecir la capacidad de respuesta terapéutica de un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, a tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7, basado en la presencia o ausencia de marcadores genéticos particulares en el sujeto que se tiene que tratar. El término "predecir la capacidad de respuesta terapéutica a tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7", como se usa en la presente memoria, se refiere a la capacidad para valorar la probabilidad de que el tratamiento de un sujeto con un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 sea o no clínicamente eficaz en (por ejemplo, proporcionar un beneficio medible a) el sujeto. En particular, esa capacidad para valorar la probabilidad de que el tratamiento sea o no clínicamente eficaz se ejerce típicamente antes de que empiece el tratamiento con el activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 en el sujeto. Sin embargo, también es posible que esa capacidad para valorar la probabilidad de que el tratamiento sea o no clínicamente eficaz pueda ejercerse después de que haya empezado el tratamiento, pero antes de que se haya observado un indicador de eficacia clínica (por ejemplo, un indicador de beneficio medible) en el sujeto.

El método comprende las etapas de: I) obtener el genotipo del individuo en el locus genético del gen *CYP1A2*; II) identificar los individuos de la etapa I. portando el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP, en donde la presencia homocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A o haplotipo de SNP o la presencia heterocigótica del SNP de *CYP1A2* rs2069514-A/G o

haplotipo de SNP, es un indicio de que es probable que el individuo responda al tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7.

La caracterización del *CYP1A2* y/los SNP u obtener información genotípica de un individuo en dichos locus puede llevarse a cabo usando cualquiera de las técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, puede secuenciarse cualquiera de las regiones de los genes. Cualquiera de los métodos conocidos para secuencias una o ambas cadenas del gen *CYP1A2* puede usarse en los métodos de la invención, tales como los métodos descritos en, por ejemplo, la patente de EE. UU. número 5,075,216, Engelke et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85, 544-548 y Wong et al. (1987) Nature 330, 384-386; Maxim y Gilbert (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 74:560 o Sanger (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 74:5463. Además, puede utilizarse cualquiera de varios procedimientos de secuenciación automatizados, véase, por ejemplo, Naeve, C. W et al. (1995) Biotechniques 19:448, incluyendo la secuenciación por espectrometría de masas (véase, por ejemplo, la publicación de patente internacional PCT número WO 94/16101; Cohen et al. (1996) Adv. Chromatogr. 36:127-162 y Griffin et al. (1993) Appl. Biochem. Biotechnol. 38:147-159.

La determinación de la presencia o ausencia de un SNP *CYP1A2* en una muestra biológica puede llevarse a cabo usando cualquier técnica conocida tal como reacción de multiplicación por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), análisis PCR con transcripción inversa, análisis de polimorfismos de conformación de cadena simple (SSCP, por sus siglas en inglés), detección de escisión de apareamientos erróneos, análisis heterodúplex, análisis tipo Southern, Análisis tipo Western, secuenciación de ácido desoxirribonucleico, análisis de fragmentos de restricción de longitud polimórfica, análisis de haplotipos, serotipificación y combinaciones o subcombinaciones de los mismos.

Por ejemplo, se puede obtener una muestra de ARNm del sujeto y puede detectarse la expresión del (de los) ARNm(s) codificado(s) por el alelo *CYP1A2* en la muestra de ARNm usando técnicas de biología molecular clásicas, tal como el análisis PCR. Un método preferido de análisis PCR es reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). Otros sistemas adecuados para análisis de muestras de ARNm incluyen análisis de micromatriz (por ejemplo, usando sistema de micromatrices Affymetrix o tecnología BeadArray de Illumina).

En ciertas situaciones puede ser posible evaluar la expresión de un alelo marcador indicativo del gen *CYP1A2* en el nivel proteína, usando un reactivo de detección que detecta el producto proteínico codificado por el ARNm del biomarcador. Por ejemplo, si está disponible un reactivo de anticuerpo que se una de manera específica a la proteína marcadora de *CYP1A2* y no a otras proteínas, entonces dicho anticuerpo puede usarse para detectar la expresión de la proteína marcadora de *CYP1A2* en una muestra celular del sujeto o una preparación derivada de la muestra celular, usando técnicas clásicas basadas en anticuerpos conocidas en la técnica, tales como análisis FACS, ELISA y similares.

Como se indicó anteriormente, determinar la presencia o ausencia de un alelo marcador indicativo del gen *CYP1A2* puede incluir, por ejemplo, análisis de fragmentos de restricción de longitud polimórfica. El análisis de fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLPS, por sus siglas en inglés) se basa en cambios en un sitio de restricción enzimática. Además, el uso de ribozimas específicas de la secuencia (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. número 5,498,531) puede usarse para evaluar la presencia de un punto de escisión de ribozima específica.

Otra técnica para determinar la presencia o ausencia de un alelo marcador indicativo del gen *CYP1A2* o un SNP que forme un haplotipo con dicho alelo indicativo implica hibridar segmentos de ADN que se estén analizando (ADN diana) con una sonda de oligonucleótidos marcada, complementaria, como se describe, por ejemplo, en Wallace et al. (1981) Nucl. Acids Res. 9, 879-894. Puesto que los dúplex de ADN que contienen incluso un emparejamiento incorrecto de un solo par de bases presentan una alta inestabilidad térmica, la temperatura de fusión diferencial puede usarse para distinguir ADN dianas que sean perfectamente complementarios a la sonda de ADN dianas que sólo difieran en un único nucleótido. Este método ha sido adaptado para detectar la presencia o ausencia de un sitio de restricción específico, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE. UU. número 4,683,194. El método implica usar una sonda de oligonucleótidos marcada en el extremo que comprenda un sitio de restricción que se hibride a un ADN diana. El dúplex hibridado de ADN se incuba después con la enzima de restricción apropiada para ese sitio. Los sitios de restricción reformados se escindirán por digestión en el par de dúplex entre la sonda y la diana usando la endonucleasa de restricción. El sitio de restricción específico está presente en el ADN diana si se detectan moléculas de la sonda acortadas.

Otros métodos para determinar la presencia o ausencia de un alelo marcador indicativo del gen *CYP1A2* o un SNP que forme un haplotipo con dicho alelo indicativo incluyen métodos en los que se usa protección de escisores para detectar bases mal emparejadas en heterodúplex de ARN/ARN o ARN/ADN (como se describe, por ejemplo, en Myers et al. (1985) Science 230:1242). En general, la técnica en la materia de "escisión de emparejamientos incorrectos" empieza proporcionando heterodúplex formados hibridando ARN o ADN (etiquetados) que contienen la secuencia polimórfica con ARN o ADN potencialmente polimórficos obtenidos de una muestra. Los dúplex bicatenarios son tratados con un agente que escinde regiones monocatenarias del dúplex tales como las que existirán debido a emparejamientos incorrectos de pares de bases entre las cadenas de control y de muestra. Por ejemplo, los dúplex de ARN/ADN pueden tratarse con ribonucleasa e híbridos de ADN/ADN tratados con nucleasa S1 para digerir de manera enzimática las regiones mal emparejadas. En otras realizaciones, los dúplex de ADN/ADN o ARN/ADN pueden tratarse con hidroxilamina o tetróxido de osmio y con piperidina para digerir regiones mal

emparejadas. Después de la digestión de las regiones mal emparejadas, se separa después el material resultante por tamaño en geles de poliacrilamida de desnaturalización. Véase, por ejemplo, Cotton et al. (1988) *Proc. Natl Acad Sci USA* 85:4397; Saleeba et al. (1992) *Methods Enzymol.* 217:286-295. En una realización preferida, el ADN o ARN de control pueden etiquetarse para detección.

- 5 En otra realización, pueden usarse las alteraciones en movilidad electroforética para determinar la presencia o ausencia de un alelo marcador indicativo del gen *CYP1A2* o un SNP que forme un haplotipo con dicho alelo indicativo. Por ejemplo, pueden usarse polimorfismos de conformación de cadena simple (SSCP, por sus siglas en inglés) para detectar diferencias en movilidad electroforética entre varios alelos marcadores indicativos del gen *CYP1A2* o un SNP que forme un haplotipo con dicho alelo indicativo (como se describe, por ejemplo, en Orita et al. 10 (1989) *Proc Natl. Acad. Sci. USA*: 86:276; Cotton (1993) *Mutat Res* 285:125-144 y Hayashi (1992) *Genet Anal Tech Appl* 9:73-79). Pueden desnaturalizarse fragmentos de ADN monocatenario de ácidos nucleicos de muestra y de control y permitir la renaturalización. La estructura secundaria de ácidos nucleicos monocatenarios varía según la secuencia, la alteración resultante en movilidad electroforética permite la detección de incluso un cambio de una sola base. Los fragmentos de ADN pueden etiquetarse o detectarse con sondas etiquetadas. La sensibilidad de la prueba 15 puede aumentarse usando ARN (en vez de ADN), en el que la estructura secundaria es más sensible a un cambio de secuencia. En una realización preferida, el método objeto utiliza análisis de heterodúplex para separar moléculas de heterodúplex bicatenario sobre la base de cambios en la movilidad electroforética (Keen et al. (1991) *Trends Genet.* 7:5).

- 20 En otra realización más, el movimiento de una molécula de ácido nucleico en geles de poliacrilamida que contienen un gradiente de desnaturalizante se ensaya usando electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización (DGGE, por sus siglas en inglés) (como se describe, por ejemplo, en Myers et al. (1985) *Nature* 313:495. Cuando se usa DGGE como método de análisis, el ADN puede modificarse para asegurarse de que no se desnaturaliza completamente, por ejemplo, añadiendo un anclaje GC de aproximadamente 40 pb, de ADN rico en GC de fusión alta por PCR. En una realización más, se usa un gradiente de temperatura en vez de un gradiente de 25 desnaturalización para identificar diferencias en la movilidad de ADN de control y de la muestra (Rosenbaum y Reissner (1987) *Biophys Chem* 265:12753).

- Ejemplos de otras técnicas para determinar la presencia o ausencia de un alelo marcador indicativo del gen *CYP1A2* o un SNP que forme un haplotipo con dicho alelo indicativo incluyen, pero no se limitan a, hibridación selectiva de oligonucleótidos, multiplicación selectiva o extensión selectiva de cebadores. Por ejemplo, pueden prepararse 30 cebadores de oligonucleótidos en los que la región polimórfica esté situada de manera central e hibridarse después a ADN diana en condiciones que permitan la hibridación sólo si se encuentra una compatibilidad perfecta (Saiki et al. (1986) *Nature* 324:163; Saiki et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:6230). Esos oligonucleótidos específicos de alelo son hibridados a ADN diana multiplicados por PCR o una serie de diferentes polimorfismos cuando se unen los oligonucleótidos a la membrana de hibridación y se hibridan con ADN diana etiquetado.

- 35 Otro procedimiento para determinar la presencia o ausencia de un alelo marcador indicativo del gen *CYP1A2* o un SNP que forme un haplotipo con dicho alelo indicativo es el procedimiento de extensión de cebador que consiste en hibridar un cebador de oligonucleótido etiquetado a un ARN o ADN de plantilla y usar después una ADN polimerasa y desoxinucleósido trifosfatos para extender el cebador al extremo 5' de la plantilla. La resolución del producto de extensión de cebador etiquetado se realiza después por fraccionamiento sobre la base de tamaño, por ejemplo, por 40 electroforesis mediante un gel de poliacrilamida de desnaturalización. Este procedimiento se usa con frecuencia para comparar segmentos de ADN homólogos y detectar diferencias por inserción o supresión de nucleótidos. Las diferencias por sustitución de nucleótidos no son detectadas puesto que el tamaño es el único criterio utilizado para caracterizar el producto de extensión del cebador. Métodos conocidos adicionales para genotipificación de SNP son:

- 45 Genotipificación por hibridación dinámica específica de alelo (DASH, por sus siglas en inglés) (Howell W., Jobs M., Gyllensten U., Brookes A. (1999) *Dynamic allele-specific hybridization. A new method for scoring single nucleotide polymorphisms. Nat Biotechnol.* 17(1):87-8).

Detección de SNP mediante balizas moleculares (Abravaya K., Huff J., Marshall R., Merchant B., Mullen C., Schneider G. y Robinson J. (2003) *Molecular beacons as diagnostic tools: technology and applications. Clin Chem Lab Med.* 41:468-474).

- 50 Micromatrices SNP de oligonucleótidos de alta densidad (Rapley R., Harbron S. (Eds.) (2004) *Molecular Analysis and Genome Discovery*. Chichester. John Wiley & Sons Ltd.).

Endonucleasas de solapas (The Invader assay for SNP genotyping. *Mutat Res.* 573(1-2):103-10).

- 55 En el caso de que un SNP esté situado en la región promotora u otra región no codificadora con influencia sobre la velocidad de expresión del gen que porta dicho SNP, pueden verse afectados los niveles de ARNm o proteína. En dicha situación, la presencia de un SNP no puede determinarse sobre la base del ARNm o secuencia de proteínas de dicho gen respectivo. Sin embargo, la presencia de dicho SNP indicativo podía determinarse indirectamente mediante mediciones de niveles de ARNm o proteínas. Por tanto, en otra realización de la invención, los métodos descritos en la presente memoria pueden comprender una etapa adicional o alternativa de determinación del nivel

de ARNm o proteínas de un cierto gen o producto génico como método de determinación indirecto por la presencia de un SNP indicativo en el gen *CYP1A2*.

También puede usarse el análisis de haplotipos de uno o más sitios polimórficos alrededor de un alelo marcador indicativo o SNP del gen *CYP1A2* para determinar la presencia o ausencia de SNP indicativos adicionales y puede incluir, por ejemplo, el uso de pedigrís familiares, técnicas moleculares y/o interferencia estadística.

Además, cualquiera de los métodos conocidos para la genotipificación de tales SNP (por ejemplo, secuenciación de ADN, técnicas de hibridación, pruebas basadas en PCR, prueba PCR basada en coloración fluorescente y agente de enfriamiento rápido (sistema de detección PCR Taqman), técnicas basadas en RFLP, polimorfismos de conformación de cadena simple (SSCP), electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización (DGGE), electroforesis en gel con gradiente de temperatura (TGGE, por sus siglas en inglés), escisión química de emparejamientos incorrectos (CMC, por sus siglas en inglés), sistema basado en análisis heterodúplex, técnicas basadas en espectroscopía de masa, prueba de escisión invasiva, secuenciación de relación de polimorfismo (PRS, por sus siglas en inglés), micromatrices, una prueba de extensión de círculo rodante, técnicas basadas en HPLC, técnicas basadas en DHPLC, pruebas de extensión de oligonucleótidos (OLA), pruebas basadas en extensión (ARMS, sistema de amplificación refractaria de mutaciones, por sus siglas en inglés), ALEX (extensión lineal de amplificación refractaria de mutaciones, por sus siglas en inglés), SBCE (extensión de cadena de una sola base, por sus siglas en inglés), prueba de balizas moleculares, invasor (tecnologías de tercera fase), una prueba de reacción en cadena de la ligasa, técnicas basadas en la prueba con nucleasa 5', electroforesis de matriz capilar e hibridación (CAE, por sus siglas en inglés), pirosecuenciación, prueba de truncamiento de proteínas (PTT, por sus siglas en inglés), inmunoensayos, análisis de haplotipos e hibridación en fase sólida (dot blot, dot blot inversa, chips) es muy conocido en la técnica y se describe, por ejemplo, en Siitari, Nucleic acid diagnostics market, Technology Review 125/2002, ISDN 1239-758; Caplin (1999) Biochemica 1:5-8; Neville, (2002) BioTechniques 32:34-43; Underhill (197) Genome Res 7:996-1005; Oefner (2000) J Chromatogr B Biomed Sci Appl 739:345-55 y la publicación de patente de EE. UU. número 20010049586 y pueden usarse en los métodos de la invención.

Puede usarse cualquier muestra de tejido adecuado obtenido por biopsia o de otro modo de un sujeto aquejado de deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos para determinar la presencia o ausencia de un alelo marcador indicativo del gen *CYP1A2* o un SNP que forme un haplotipo con dicho alelo indicativo. Las técnicas o métodos para obtener una biopsia de un sujeto son conocidos en la técnica. Puede llevarse a cabo aislamiento de subcomponentes de muestras de tejidos (por ejemplo, células o ARN o ADN) usando técnicas conocidas en la materia y las descritas en la sección ejemplos a continuación.

La presencia, en particular la presencia homocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A (SEQ. ID No. 1) junto con los SNP *CYP1A2* rs2069514-A/G heterocigóticos o un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP es un indicio de que el individuo responderá probablemente al tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 descrito en la presente memoria. La presencia homocigótica del SNP rs2069514-G/G (SEQ. ID No. 2) es un indicio de que el individuo responderá probablemente al tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7.

Por tanto, la descripción también se refiere a un método terapéutico para aumentar las destrezas cognitivas de un individuo y/o el tratamiento de individuos que padecen un deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo que comprende las etapas de: I) obtener el genotipo del individuo en el locus genético del gen *CYP1A2* como se describió anteriormente; II) identificar los individuos de la etapa I) que portan el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP, en donde la presencia homocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A o haplotipo de SNP correspondiente o la presencia heterocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/G o haplotipo de SNP correspondiente es un indicio de que es probable que el individuo responda al tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 y III) administrar una cantidad terapéutica eficaz de un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 a los sujetos identificados en la etapa II).

En una realización adicional, la etapa I) ya descrita comprende además las etapas de: obtener una muestra biológica de dicho individuo, en donde dicha muestra se selecciona del grupo que consiste en: sangre, productos derivados de la sangre (tales como capa leucocitaria, suero y plasma), linfa, orina, lágrima, saliva, líquido cefalorraquídeo, hisopo bucal, esputo, raíces capilares, muestra de leucocitos o muestras de tejidos o cualquier combinación de los mismos y poner en contacto la muestra biológica con un reactivo o agente capaz de detectar (como se describió con detalle anteriormente) el (i) SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP.

El reactivo, agente o dispositivo con el que se pone en contacto la muestra biológica puede ser, por ejemplo, un cebador de secuenciación/PCR, nucleótido y enzimas adecuados para multiplicar y/o secuenciar y/o etiquetar (i) el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP presentes en la muestra, un anticuerpo capaz de detectar uno de los SNP ya mencionados o un SNP que forme un haplotipo con

dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP en la muestra, una enzima de restricción y/o una micromatriz.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" en el contexto de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz como se usa en la presente memoria se refiere típicamente a una cantidad de un principio activo (por ejemplo, activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 y/o segundo potenciador cognitivo como se describe en la presente memoria) que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico, por ejemplo, es suficiente para tratar deterioros o disfunciones cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos, en particular para aumentar las destrezas cognitivas de un individuo. En otro aspecto de la invención, los deterioros o las disfunciones cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos son una enfermedad mental o un déficit adquirido en uno o más de: función de la memoria, solución de problemas, orientación y/o abstracción, en particular pronunciado en memoria verbal, funciones ejecutivas, atención y vigilancia, fluidez verbal y velocidad motora. En una realización adicional los deterioros o las disfunciones cognitivas, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos son un deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, esquizofrenia, demencia vascular, demencia relacionada con el SIDA, demencia senil, deficiencia cognitiva leve relacionada con la edad (MCI), deterioro de la memoria asociado a la edad, autismo, demencias en degeneraciones del lóbulo frontal, apoplejía, trastornos degenerativos de los ganglios basales, esclerosis múltiple, traumatismo, tumores cerebrales, infecciones cerebrales, hidrocefalia, depresión, trastornos tóxicos o metabólicos y demencias inducidas por fármacos.

La administración de un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 se refiere a la administración de agonista o moduladores alostéricos positivos de receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7, en particular a compuestos de bajo peso molecular que se seleccionan del grupo P1. Alternativamente, el método terapéutico de aumentar las destrezas cognitivas de un individuo y/o el tratamiento de los individuos que padecen un deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo comprende la etapa de administrar el agonista de receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7 como se describe en la fórmula (I) o un compuesto seleccionado del grupo P1.

Se conocen en el campo "sales farmacéuticamente aceptables" (por ejemplo S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use", Stahl, R.H., Wermuth, C. G., Eds.; Wiley-VCH y VHCA: Zurich, 2002). Una sal farmacéuticamente aceptable significa una sal de una forma libre que no es tóxica, biológicamente intolerable o biológicamente indeseable de otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para ponerse contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica.

En los métodos de tratamiento descritos, puede administrarse un segundo potenciador cognitivo o un compuesto terapéutico útil para el tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos, tales como un antipsicótico convencional o un antipsicótico atípico. Preferiblemente, se usa una asociación que sea una composición farmacéutica o una preparación farmacéutica combinada. Dicha composición farmacéutica puede administrarse junta, una después de otra o por separado en una dosis unitaria combinada.

En otro aspecto de los métodos descritos, la dosis de activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 que se tiene que administrar es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg al día. Alternativamente, la dosis que se tiene que administrar es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg o aproximadamente 3 mg a aproximadamente 90 mg o aproximadamente 4 mg a aproximadamente 80 mg o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 70 mg o aproximadamente 6 mg a aproximadamente 60 mg o aproximadamente 7 mg a aproximadamente 50 mg o aproximadamente 8 mg a aproximadamente 40 mg o aproximadamente 9 mg a aproximadamente 35 mg o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg al día o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg o aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg al día. En una realización de dichos aspectos, el activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 es un agonista de receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7.

Otra realización de la descripción se refiere al uso de un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 como se describió anteriormente para el tratamiento de un paciente con deterioros cognitivos, trastornos o afecciones psicóticas y/o neurodegenerativos en los que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada, en donde el paciente que es susceptible de tratamiento con un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 ha sido seleccionado según los métodos ya descritos.

Además, la descripción se refiere al uso de al menos una sonda para detectar (i) el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP para determinar si un individuo es sensible a (a) el tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos o afecciones psicóticas y/o neurodegenerativos en el que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada o (b) el aumento de destrezas cognitivas por un activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7. El experto conoce métodos y técnicas sobre cómo diseñar sondas utilizables.

- En otro aspecto, la descripción se refiere a un estuche que comprende al menos una sonda para detectar (i) el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP. Preferiblemente, dicho estuche es un estuche para diagnosticar la capacidad de respuesta de un individuo al tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos o afecciones psicóticas y/o neurodegenerativos en el que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada por un activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7, que comprende medios para detectar (i) el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP e instrucciones sobre cómo usar dicho estuche.
- Un contenido adicional de la descripción se refiere al uso de un estuche, preferiblemente el estuche ya descrito, adecuado para cualquiera de los métodos o usos ya descritos, en donde dicho estuche comprende al menos una sonda para detectar (i) el SNP rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP. En una realización relacionada, el estuche usado como se describió anteriormente comprende sondas de oligonucleótidos.
- Los niveles de dosificación reales de los agentes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse de manera que se obtenga una cantidad del agente activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición y modo de administración, sin que sean tóxicos para el paciente. El nivel de la dosis seleccionado dependerá de diversos factores farmacocinéticos incluyendo la actividad de las composiciones particulares de la presente invención empleadas, o el éster, la sal o amida de las mismas, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto particular que se esté empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en asociación con las composiciones particulares empleadas, la edad, el sexo, el peso, la afección, el estado de salud general y el historial médico previo del paciente que se esté tratando y factores similares conocidos en las técnicas médicas.
- La administración de una "dosis terapéuticamente eficaz" de un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 comprendido en las composiciones de la invención puede dar como resultado una disminución de la intensidad de los síntomas de la enfermedad, un aumento de la frecuencia y la duración de los periodos sin síntomas de la enfermedad o una prevención del deterioro o discapacidad debido a la aflicción por la enfermedad, es decir, una mejoría de las destrezas cognitivas.
- Puede administrarse una composición de la presente invención por una o más vías de administración usando uno o más de diversos métodos conocidos en la técnica. Como apreciará el experto, la vía y/o el modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. Las vías de administración pueden incluir intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, espinal u otras vías de administración parenterales, por ejemplo, por inyección o infusión intravenosa. La expresión "administración parenteral" como se usa en la presente memoria significa modos de administración distintos de administración entérica y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intraorbital, intracárdica, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e inyección intraesternal e infusión. Alternativamente, puede administrarse una composición por una vía no parenteral, tal como una vía de administración tópica, epidérmica o mucosal, por ejemplo, por vía intranasal, por vía oral, por vía vaginal, por vía rectal, por vía sublingual o por vía tópica.
- Los compuestos activos pueden prepararse con portadores que protegerán el compuesto frente a una liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas de suministro microencapsulado. Pueden usarse polímeros biocompatibles, biodegradables, tales como vinilacetato de etileno, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres y poli(ácido láctico). Muchos métodos para la preparación de esas formulaciones están patentados o en general son conocidos para los expertos en la materia. Véase por ejemplo Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978.
- Las composiciones terapéuticas preferidas son composiciones para administración oral o transdérmica.
- Una composición para administración enteral o parenteral es, por ejemplo, una forma farmacéutica unitaria, tal como un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido, cápsula, supositorio o ampolla. No se requiere que el contenido de principios activos de la unidad en una dosis individual constituya de por sí una cantidad terapéuticamente eficaz, puesto que dicha cantidad puede conseguirse por la administración de diversas unidades farmacéuticas. Una composición según la invención puede contener, por ejemplo, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 %, de los principios activos.
- Si no se indica de otro modo, se prepara una composición farmacéutica según la invención de una manera conocida de por sí, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización, convencionales. En la preparación de una composición para forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, portadores, tales como almidones, azúcares o celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación,

lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

Se describe en la presente invención:

5 Realización 1: Composición que comprende un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 para uso en el tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos en una población de pacientes seleccionada, en donde la población de pacientes se selecciona sobre la base de que tienen al menos un SNP indicativo del citocromo P450 1A2 (*CYP1A2*) humano.

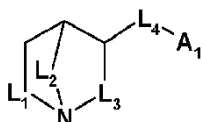
10 Realización 2: Composición según la realización 1, en donde los deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos son afecciones en las que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada.

15 Realización 3: Composición según la realización 1 y 2, en donde los deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos se seleccionan del grupo que consiste en: deficiencia cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, esquizofrenia, demencia vascular, demencia relacionada con el SIDA, demencia senil, deficiencia cognitiva leve relacionada con la edad (MCI), trastorno de la memoria asociado a la edad, autismo, demencias en degeneraciones del lóbulo frontal, apoplejía, trastornos degenerativos de los ganglios basales, esclerosis múltiple, traumatismo, tumores cerebrales, infecciones cerebrales, hidrocefalia, depresión, trastornos tóxicos o metabólicos y demencias inducidas por fármacos.

20 Realización 4: Composición según las realizaciones 1 a 3, en donde el SNP *CYP1A2* indicativo humano es el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP.

25 Realización 5: Composición según cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde los pacientes seleccionados son homocigóticos para el SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A indicativo (SEQ. ID No. 1) o haplotipos de SNP *CYP1A2* indicativos correspondientes o heterocigóticos para el SNP *CYP1A2* rs2069514-A/G indicativo o haplotipos de SNP *CYP1A2* indicativos correspondientes.

Realización 6: Composición según las realizaciones 1 a 5, en donde el activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 es un compuesto de fórmula (I):

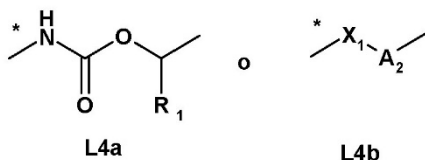


en donde

L_1 es $-\text{CH}_2-$; L_2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y L_3 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o

L_1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; L_2 es $-\text{CH}_2-$ y L_3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

L_4 es un grupo seleccionado de:

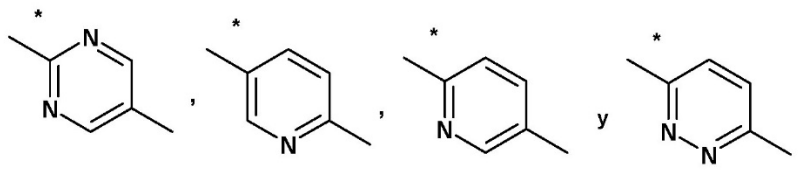


en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al resto azabicycloalquilo;

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X_1 es $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$;

40 A_2 se selecciona de



en donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X_1 ;

A_1 es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico condensado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre y en donde el sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_2 y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_2 es independientemente alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano o un sistema de anillo monocíclico de tres a seis miembros que puede ser aromático, saturado o parcialmente saturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde cada sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre y en donde cada sistema de anillo puede estar sustituido a su vez una vez o más de una vez por alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , halógeno o ciano y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

o dos R_2 en átomos del anillo adyacentes forman un grupo alquileo C_{3-4} , en donde 1-2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por X_2 y en donde el grupo alquileo C_{3-4} puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_3 ;

cada X_2 es independientemente -O- o -N(R_4)-;

cada R_4 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} y

cada R_3 es independientemente halógeno o alquilo C_{1-6} ;

en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido.

Realización 7: Composición según la realización 6, en donde el activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 se usa como base libre o forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Realización 8: Composición según la realización 7, que comprende el activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 en su forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, junto con un portador farmacéutico o un diluyente.

Realización 9: Composición según las realizaciones 1 a 8, que comprenden además un segundo potenciador cognitivo o un compuesto terapéutico útil para el tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos.

Realización 10: Composición de la realización 9, en donde el segundo potenciador cognitivo o compuesto terapéutico útil para el tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos es un antipsicótico convencional o un antipsicótico atípico.

Realización 11: Un método para predecir la capacidad de respuesta terapéutica de un individuo o un grupo de individuos a tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 para aumentar las destrezas cognitivas y/o el tratamiento de un deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo que comprende las etapas de:

I. obtener el genotipo del individuo en el locus genético del gen *CYP1A2* e

II. identificar los individuos de la etapa I. que portan el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP,

en donde la presencia homocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A o haplotipos de SNP correspondientes o la presencia heterocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/G o haplotipos de SNP correspondientes, es un indicio de que es probable que el individuo responda al tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7

Realización 12: Un método terapéutico para aumentar las destrezas cognitivas de un individuo y/o el tratamiento de un deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo que comprende las etapas de:

I. obtener el genotipo del individuo en el locus genético del gen *CYP1A2* e

II. identificar los individuos de la etapa I, que portan el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP, en donde la presencia homocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A o haplotipos de SNP correspondientes o la presencia heterocigótica del SNP *CYP1A2* rs2069514-A/G o haplotipos de SNP correspondientes es un indicio de que es probable que el individuo responda al tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 y

III. administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 a los sujetos identificados en la etapa II.

Realización 13: El método según las realizaciones 11 a 12, en donde la etapa I comprende las etapas adicionales de obtener una muestra biológica de dicho individuo, en donde dicha muestra se selecciona del grupo que consiste en sangre, productos derivados de la sangre (tales como capa leucocitaria, suero y plasma), linfa, orina, lágrima, saliva, líquido cefalorraquídeo, hisopo bucal, esputo, raíces capilares, muestra de leucocitos o muestras de tejidos o cualquier combinación de los mismos y poner en contacto la muestra biológica con un reactivo capaz de detectar el (i) SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP.

Realización 14: Un método según las realizaciones 11 a 13, que comprende además como una primera etapa la selección de pacientes que padecen un deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo.

Realización 15: El método según la realización 14, en donde los deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos se seleccionan del grupo que consiste en deficiencia cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, esquizofrenia, demencia vascular, demencia relacionada con el SIDA, demencia senil, deficiencia cognitiva leve relacionada con la edad (MCI), trastorno de la memoria asociado a la edad, autismo, demencias en degeneraciones del lóbulo frontal, apoplejía, trastornos degenerativos de los ganglios basales, esclerosis múltiple, traumatismo, tumores cerebrales, infecciones cerebrales, hidrocefalia, depresión, trastornos tóxicos o metabólicos y demencias inducidas por fármacos.

Realización 16: El método según las realizaciones 11 a 15, en donde la presencia de (i) el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP se determina usando al menos un oligonucleótido que se hibride específicamente con regiones específicas en la molécula de ácido nucleico que porta dicho SNP o los SNP.

Realización 17: El método según la realización 16, en donde la presencia de dichos SNP se detecta por tipificación de cebador específico de secuencia (SSP), tipificación de oligonucleótido específico de secuencia (SSO), tipificación basada en la secuencia (SBT), multiplicación de ADN tal como reacción en cadena de la polimerasa (PCR), análisis de micromatriz, análisis por *Northern blot* o PCR con transcripción inversa.

Realización 18: Un método según las realizaciones 12 a 17, en donde el activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 es un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 según la realización 6.

Realización 19: Un método según cualquiera de las realizaciones 12 a 18, en donde se administra un segundo potenciador cognitivo o un compuesto terapéutico útil para el tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos.

Realización 20: El método según la realización 19, en donde el segundo potenciador cognitivo o compuesto terapéutico útil para el tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos se selecciona del grupo de compuestos enumerados en la realización 10.

Realización 21: Un método según una cualquiera de las realizaciones 12 a 18, en donde la dosis de activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 que se tiene que administrar es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg al día.

Realización 22: Uso de un activador del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 para tratamiento de un paciente con deterioros cognitivos, trastornos o afecciones psicóticos y/o neurodegenerativos en el que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada, en donde el paciente ha sido seleccionado según los métodos de las realizaciones 11 a 17 como que es sensible al tratamiento con dicho activador.

- 5 Realización 23: Uso de al menos una sonda para detectar (i) el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forma un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP para determinar si un individuo es sensible a (a) el tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos o afecciones psicóticas y/o neurodegenerativos en el que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada o (b) el aumento de destrezas cognitivas por un activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7.
- 10 Realización 24: Un estuche para diagnosticar una capacidad de respuesta de un individuo al tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos o afecciones psicóticas y/o neurodegenerativos en el que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada por un activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7, que comprende medios para detectar (i) el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP e instrucciones sobre cómo usar dicho estuche.
- 15 Realización 25: Uso de un estuche adecuado para cualquiera de los métodos o usos de las realizaciones 11 a 23, en donde dicho estuche comprende al menos una sonda para detectar (i) el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP.
- 20 Realización 26: El uso según una cualquiera de las realizaciones 22, 23 y 25 o el estuche según la realización 24, en donde cada sonda es un oligonucleótido.
- Realización 27: El uso según las realizaciones 22, 23 y 25, en donde se usa el estuche según la realización 24.
- 25 Realización 28: Un estuche para diagnosticar la capacidad de respuesta de un individuo al tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos o afecciones psicóticas y/o neurodegenerativos en el que la activación de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 desempeña una función o está implicada por un activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7, que comprende medios para detectar (i) el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP.
- 30 Realización 29: Uso de un estuche adecuado para cualquiera de los métodos o usos de las realizaciones 11 a 23, en donde dicho estuche comprende al menos una sonda para detectar (i) el SNP *CYP1A2* rs2069514-A (SEQ. ID No. 1) o (ii) el SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) o (iii) un SNP que forme un haplotipo con dichos SNP o un SNP en el mismo desequilibrio de ligamiento con dichos SNP.
- Realización 30: El uso según una cualquiera de las realizaciones 22, 23 y 25 o el estuche según la realización 28, en donde cada sonda es un oligonucleótido.
- 35 Realización 31: El uso según las realizaciones 22, 23 y 25, en donde se usa el estuche según la realización 28.

Secuencias

SEC. NÚMERO	ID	Nombre SNP	Secuencia
1		SNP CYP1A2	CGAATTGTAACAAATATATTACACCACTGCAAGATGTTAATAATAGGGGAAACTGCAGA GTGGGGGTGGTAAATGGCCACTTTTACCTCCCTCATCATACTTTCCACTCAATTTTCT GTGAACCAAAGACTGCTCTAAAAAATCTATTAGCTTTTAAAAATTCCTTGCTCCCT CCAAAAAGTGACATATGACATGATCTCATTTATGTAAATACAACAAGCAAAACAAAT CCATGCAATAGATGTTGGGGTCATGGGTACCTTGAGAAAGGAACACAACGGGACTT CTTGGATGCTTATGATGTCTCTTGATTAGAGCTGGTTATATGTGTGTTTGTAAAGTTTG CAAAAATTCATCAAGCTACACATGATCGAGCTATACATGACATATGCACCTTTCCATTT ATTTATTTATTTTGGACAGAATCTTGCTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTG CGATCTTGGCTCACCACAACCTCCGCCTCTCAGATTCAAGCAATTGTCATGCCCCAG CTTCCCGAGTAGCTGGAATTACAGGTGTGCACCATCACGCCAGCTAATTTTTTTTG TATTTTAGTAGAGATGAGGTTTCACTATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCCTGGC CTCACTCAAGTGATCCTCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTAGAATTACAGGTGTGA GTCACCGGTCCCAGCTGACATATGCACCTTTCTATATTGTATCCTGTAATTTAATTTTT TAAGTTTAAAGAAAACATTAATAAATAAAGATAAATAGTCTGTACATACAGGAGAATTC AAATAGTTTATGGAGATAATCCCCCTCAAGGAGAAGGAGCGTAATCCCCACTCCTT
		rs2069514-A	
			CGGTGTGGGCTGTGCATAGTGACTTCCTTCCAAAAGGTACAGTATGAAAGGTGGGA AAGGAGTAACTTACAGTGAAGAGACCTGACACGCACTACCTTAGCCAGGTGATCAA GGTCAACATC
2		SNP CYP1A2	CGAATTGTAACAAATATATTACACCACTGCAAGATGTTAATAATAGGGGAAACTGCAGA GTGGGGGTGGTAAATGGCCACTTTTACCTCCCTCATCATACTTTCCACTCAATTTTCT GTGAACCAAAGACTGCTCTAAAAAATCTATTAGCTTTTAAAAATTCCTTGCTCCCT CCAAAAAGTGACATATGACATGATCTCATTTATGTAAATACAACAAGCAAAACAAAT CCATGCAATAGATGTTGGGGTCATGGGTACCTTGAGAAAGGAACACAACGGGACTT CTTGGATGCTTATGATGTCTCTTGATTAGAGCTGGTTATATGTGTGTTTGTAAAGTTTG CAAAAATTCATCAAGCTACACATGATCGAGCTATACATGACATATGCACCTTTCCATTT ATTTATTTATTTTGGACAGAATCTTGCTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTG CGATCTTGGCTCACCACAACCTCCGCCTCTCGGATTCAAGCAATTGTCATGCCCCAG CTTCCCGAGTAGCTGGAATTACAGGTGTGCACCATCACGCCAGCTAATTTTTTTTG TATTTTAGTAGAGATGAGGTTTCACTATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCCTGGC CTCACTCAAGTGATCCTCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTAGAATTACAGGTGTGA GTCACCGGTCCCAGCTGACATATGCACCTTTCTATATTGTATCCTGTAATTTAATTTTT TAAGTTTAAAGAAAACATTAATAAATAAAGATAAATAGTCTGTACATACAGGAGAATTC AAATAGTTTATGGAGATAATCCCCCTCAAGGAGAAGGAGCGTAATCCCCACTCCTT CGGTGTGGGCTGTGCATAGTGACTTCCTTCCAAAAGGTACAGTATGAAAGGTGGGA AAGGAGTAACTTACAGTGAAGAGACCTGACACGCACTACCTTAGCCAGGTGATCAA GGTCAACATC
		rs2069514-G	

3	gen <i>CYP1A2</i>	GAAGCTCCACACCAGCCATTACAACCCTGCCAATCTCAAGCACCTGCCTCTACAGGTA CCTTTCTTGGGACCAATTTACAATCTCTGGGATCCCCAACTATAGAACC TGAAGCTA GTGGGGACAGAAAAGACGGGGAGCCTGGGCTAGGTGTAGGGGTCCTGAGTTCCGGG CTTTGCTACCCAGCTCTTGACTTCTGTTTCCCGATTTTAAATGAGCAGTTTGGAATAAG CCATTTTAAAGGAGAGCGATGGGGAGGGCTTCCCCCTTAGCACAAAGGGCAGCCCTG GCCCTGGCTGAAGCCCAACCCCAACCTCCAAGACTGTGAGAGGATGGGGACTCATC CCTGGAGGAGGTGCCCCCTCTGGTATTGATAAAGAATGCCCTGGGGAGGGGGCATC ACAGGCTATTTGAACCAGCCCTGGGACCTTGGCCACCTCAGTGTCAGTGGGTAGGGG GAACTCCTGGTCCCTTGGGTATATGGAAGGTATCAGCAGAAAGCCAGCACTGGCAGG GACTCTTTGGTACAATACCCAGCATGCTGTGTCAGGGGGCTGACAAGGGTGCTG TCCTTGGCTTCCCCATTTTGGAGTGGTCACCTGCCTCTACTCCAGCCCCAGAGTGG AACTGAGATGATGTGTGGAGGAGAGAGCCAGCGTTCATGTTGGGAATCTTGAGGCTC CTTCCAGCTCTCAGATTCTGTGATGCTCAAAGGGTGAGCTCTGTGGGGCCAGGACG CATGGTAGATGGAGCTTAGTCTTTCTGGTATCCAGCTGGGAGCCAAGCACAGAACAC GCATCAGTGTTTATCAAATGACTGAGGAAATGAATGAATGAATGTCTCCATCTCAACC CTCAGCCTGGTCCCTCCTTTTTTCCCTGCAGTTGGTACAGATGGCATTGTCCCAGTCT GTTCCCTTCTCGGCCACAGAGCTTCTCCTGGCCTCTGCCATCTTCTGCCTGGTATTCT GGGTGCTCAAGGGTTTGAGGCCTCGGGTCCCCAAAGGCCTGAAAAGTCCACCAGAG CCATGGGGCTGGCCCTTGCTCGGGCATGTGCTGACCCTGGGGAAGAACCCGCACCT GGCACTGTCAAGGATGAGCCAGCGCTACGGGGACGTCTGCGATCCGCATTGGCT CCACGCCCCGTGCTGGTGCTGAGCCGCCTGGACACCATCCGGCAGGCCCTGGTGCG GCAGGGCGACGATTTCAAGGGCCGGCCTGACCTCTACACCTCCACCCTCATCACTGA TGCCAGAGCTTGACCTTCAGCACAGACTCTGGACCGGTGTGGGCTGCCCGCCGGC GCCTGGCCCAGAATGCCCTCAACACCTTCTCCATCGCCTCTGACCCAGCTTCTCAT CCTCCTGCTACCTGGAGGAGCATGTGAGCAAGGAGGCTAAGGCCCTGATCAGCAGG TTGCAGGAGCTGATGGCAGGGCCTGGGCACTTCGACCCCTTACAATCAGGTGGTGGT GTCAGTGGCCAAACGTCATTGGTGCCATGTGCTTCGGACAGCACTTCCCTGAGAGTAG CGATGAGATGCTCAGCCTCGTGAAGAACTCATGAGTTCTGTGGAGACTGCCCTCTC CGGGAACCCCTGGACTTCTTCCCCATCCTTCGCTACCTGCCTAACCCCTGCCCTGCA

[illegible]

	GGAGGGGACCTCAATTGCTATAGTCTGCTCTAAGTGACGATATTTACAAAAGTTTCAC AAACTTTAGTGACAGGAATCAACTAGGATGGCCAGGCGCAGTGCGCTCAAGCCTATA ATCCCAGCAGTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCAGATCAGTTGAGGTGAGGAGTTTGAG ACCAGCCTGGGCAACATGGTGAAACCCCTATCTCTACTAAAAATACAAAACAAAAATTA GCCGGACATGGTGGTGGCCCTATAATCCCAGCTACTCCAGAGGCTGAGGCAGGAGA ATTGCTTGAACCTCGGAGGTAGAGGCTGCAGTGAGCCGAGATCGCTCCACTGCACCTC CAGCCTGGGTGACGGAGTGAGACTCTGCCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCAACCAAG ACGTTTGTACAGGTGATGGTTCCCCAGGATTCTACTGTGGTATCTAAGGTGGGGTA CCTCAGGCGATTCTGATGTGAATGGCTCAGAGACCTCTCTTTGGAAAGCCCACTTTA GTGTATAGGTAGGGGGACCATATATATAATTTACCATCCACTGGGACATTTGAGTG TGAAAATGCTATCAATGTTTATGCTAGTCATCACTTCCAAAACAATAACATAAGCC AGGACATACTGTTGAGGCCCTTAGGAGGCATATTTGAGTAGGATGAAGAAACGTAT GTCTTTCTTTCTCTCTTCACTTTAATTTTAAATAGAGACAAGGTCTTCTATGTGGTC CAGGCTGGTGTGAACTCCTGGGTTCAAGGGATCTTCTGCCTCAGCCTCCCAAGT GCTAGGGTTACGGGTGTAAGCCACCAACCCAGCCTGTTTTCTTCTTTAATTTCTTT TAGATAAAGCATTATTTAAAGTAAATTAATTTAAAGGCACTATCTTTAAGGCTGGTCA TTTTAGAGAGAGCTTTGTAAGCAAAATAAGCATCAGCCAGGTGCTGCTGACTCATGCC TGTAACCCAGCACTTTGGGAGTCCGAGGAAGGTGGATCGCTTGAGCTCATGAGTCT GAGACCACTGAAACCCCGTCTCTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAATACAAAATTAG CCGATATGGTGGCTGTAGTCCAGCTACACGGGAGGCTCAGGTGGGTGGTGGCT TGAGCTGGGGAGGCAGAGAGAGTGACGTGAGCTGAGATCGCACCAGTGTACTCCAG CCTGGGTGATAGGAGCCGGAGGGTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAGAAAGAAAAAGAAAA GAAATAAGCATCAAAAGTTCAGTTGGTTCTTCCACCTACCTTCATTGCTTTCAAAAG TGCCCTCACACTTGTGTTCTCAACAGAAAGTCTCCCTCCCCAGGCACCTCTCTCCAG GGCCTCTCCAGCCCTGAGGTCCCATCTCTCTGTTCTCTTGCAGAGAGCTGTGGGA GGACCCCTCTGAGTTCCGGCCTGAGCGGTTCTCACCGCCGATGGCACTGCCATTAA CAAGCCCTTGAGTGAGAAGATGATGCTGTTTGGCATGGGCAAGCGCCGGTGTATCGG GGAAAGTCTTGCCCAAGTGGGAGATCTTCTCTTCTGCCATCTGCTACAGCAACT GGAGTTCAGCGTGCCGCCGGCGGTGAAAGTCGACCTGACCCCCATCTACGGGTGA CCATGAAGCACGCCCGCTGTGAACATGTCCAGGCGCGGCTGCGCTTCTCCATCAACT GAAGAAGACACCACCATCTGAGGCCAGGAGCGAGTGGGGGCCAGCCACGGGGA CTCAGCCCTTGTCTCTTCTTCTTTTAAAAAATAGCAGCTTTAGCCAAAGTGCA GGGCTGTAAATCCAGCATTTTAGGAGGCCAAGGTTGGAGGATCATTTGAGCCAGG AATTGAAAGCAGCCTGGCCAAACATAGTGGGACCCTGTCTACAAAAAAAAAATTTG CCAGAGCCTGAGTGACAGAGCAAGACCCCATCTCAAAAAAAAAAACAAACAAACAA AAAAAACCATATATACATATATATATAGCAGCTTTATGGAGATATAATTCTTATGCC ATATAATTACCTTCTTTTTTTTTTTTGTCTGAGACAGAATCTCAGTCTGTACCCAGG TTGGAGTGCACTGGCGTGATCTCAGCTCACTGCAACCTCCACCTCGCAGGTTCAAGC AATCCTCCCACTTCAAGCTCCCAAGCACCTGGGATTACAAGCATGAGTCACTACGCT GGCTGATTTTGTAGTTTGTAGTGGAGATGGGTTTTACCATGTTGGCCAGGCTTGTCT CGAATCCTGACCCCAAGTTATCCACCTGCCTTGGCTTCCCAAGTCTTGGGATTACA GGTGTGAGCCACCACATCCAGCCTAACTTACATTCTAAAGTGTCGAATGACTTCTAG TGAGAAATTGTGAACCATCACCAGAAATTAATTTTATTATTCTATTATTTTGAGACAG AGTCTTACTCTGTTGCCAGGCTGAGTGACGTGGCGCGATCTCAGCTCACTACAACC TCCGCCCTCCATGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTACGTGGGACTA TAGGCATGCCCAACCATGGCCAGCTAATTTTGTATTTTGTAGAGACGAGGTTTCA CTGTGTTGGCCAGGATGGTCTCCATCTCTTGACCTCGTGATCCACCCGCCCTCAGCCT CCCAAGTGCTGGGATTAACAGGTATGAACCACCGCGCCAGCCTTTTGTTTTTTT TTTTTTGAGACAGAGTCTTCTCTGTCTCCTAAGCTGGAGTGCACTGGCATCATCTCA GCTCACTGCAACCTCTGCCTCCAGGTTCAAGTGCTTCTCAGCCTCAGCCTCCCA
	GTAGCTGAGACTACAGGCACACACCACCACGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTGTAG AGACGGGTTTACCATGTTGGCTAGACTAGTCTCAAACTCCTGACCTCAAGTGATCTG CCCGCCTCGACCTCTCTCAAAGTGCTGGCATTACAGGTGTGAGCCACGGTGCCCCG CCCACAATTAATTTAGAACATTTTCATCACCCCTAAAAGAAACCCTGCACCCATTAGC AGTCCCTCCACATTTCCCCCTAGCCTGCCTCCCCCTGCCTCACCAGCCCTGGCAACTG CTAATCTACTTTCTGTGTCTATGGATTTGCCCTTCTCTAAACATTTTCATATAAATGGAATT ACACAATG

Ejemplos

Metodología general

5 Para medir el efecto de tratamiento con activador de receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 sobre las destrezas cognitivas de pacientes esquizofrénicos, se aplicó una batería de ensayo cognitivo adecuada (CogState™) con corta duración (como se describe con detalle a continuación) permitiendo mediciones en múltiples momentos durante el periodo de tratamiento (Pietrzak, et al. 2009; Maruff, et al. 2009).

Ensayo de aprendizaje continuo de pares asociados (CPAL, por sus siglas en inglés)

10 La tarea de CPAL es un ensayo validado que valora la memoria episódica visual (aprendizaje asociado). Este ensayo ha sido usado previamente en la esquizofrenia. Antes de empezar esta tarea, el supervisor del ensayo lee todas las instrucciones al paciente del guion del supervisor del ensayo. En el ensayo CPAL, los participantes deben aprender una serie de asociaciones entre un conjunto de patrones y posiciones difíciles de verbalizar. En la fase de presentación de la tarea, el patrón aparece en la posición y se requiere que el individuo confirme que han visto el patrón tocando la posición en la que aparece. En esta fase de la tarea el paciente también observará que hay dos posiciones en las que no aparece diana (posiciones distractoras). Los patrones se presentan en orden aleatorio. Sin embargo, una vez presentado el patrón queda en la misma posición durante toda la tarea. En la fase de aprendizaje de la tarea, los pacientes deben poner cada uno de los ocho patrones en su posición correcta. Deben hacer esto en seis vueltas. Para la primera vuelta, se presenta uno de los patrones en la posición central y se requiere que el individuo recuerde la posición en la que se ha mostrado. Indican la posición tocándola. Si tocan la posición incorrecta, se produce una señal visual y audible (aparece una cruz roja sobre la posición y se produce un sonido de timbre). Se requiere entonces que el paciente elija una segunda posición. Este procedimiento continúa hasta que el paciente ha colocado correctamente las cuatro dianas en sus posiciones correctas. Una vez que se han colocado correctamente los ocho patrones, empieza la segunda vuelta. En la segunda vuelta los patrones quedan en las mismas posiciones, pero su orden de presentación en el centro de la pantalla es diferente al de la primera vuelta (aleatorizado). El procedimiento de colocar cada diana en la posición correcta transcurre como antes en la primera vuelta. Cuando acaba la segunda vuelta, se repite el mismo procedimiento a medida que avanzan las vueltas se reduce el número de errores cometidos en la colocación de los patrones en sus posiciones correctas. El tiempo de administración es aproximadamente 5 minutos en voluntarios sanos. Se espera que los pacientes con esquizofrenia completen la tarea en aproximadamente 12 minutos.

Métodos estadísticos para análisis farmacodinámicos

30 La valoración de actividad se obtuvo a partir de un análisis estadístico del Área Bajo la Curva de Efecto (AUEC) posdosis 4-10 en CPAL como sigue: se analizaron por separado variables mediante un modelo de efecto mixto lineal ajustado para el valor de referencia específico del periodo para la escala, el grupo del tratamiento, el periodo y la secuencia como efectos fijos, y para el paciente como un efecto aleatorio. El valor de referencia específico del periodo para la escala se obtuvo a partir del promedio de los valores del día -1 específicos del periodo y a partir del valor predosis. La diferencia promedio de tratamiento (y su 95% de CI) entre cada grupo de dosis B-5 y placebo se obtuvo a partir del modelo. Se obtuvo la dimensión del efecto dividiendo la diferencia promedio del tratamiento (y su 95% de CI) por la raíz cuadrada de dos veces la varianza estimada del error residual. La actividad, como se definió en el párrafo anterior, se valoró a partir de la dimensión del efecto de CPAL.

40 Ejemplo 1: Estudio establecido para identificar si existe un subconjunto de pacientes que responda a tratamiento B-5.

En un intento por identificar un subconjunto de pacientes que respondiera a tratamiento B-5, se llevó a cabo un estudio en una población de 29 individuos usando la valoración CPAL. El propósito fue investigar la relación entre las variantes genéticas rs2069514 (SEQ IDs NO. 1 y 2) en el gen *CYP1A2* y la eficacia de B-5 en el estudio. En el estudio, se usó monofumarato B-5 en la forma de cápsulas de gelatina dura como se describe en el ejemplo E.

45 Muestras clínicas: Se extrajo ADN genómico de 29 individuos de sangre entera según las instrucciones de *Gentra Systems*, Inc. (Minneapolis, MN).

50 Prueba de genotipificación: Se genotipificó un total de 29 muestras de ADN para rs2069514 (SEQ IDs NO. 1 y 2) en el gen *CYP1A2*. Se llevó a cabo genotipificación usando diseño de pruebas y petición de pruebas TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA) en un secuenciador ABI 7900. La genotipificación usó 1 ng de ADN genómico según las instrucciones del fabricante.

55 Análisis estadístico: Se usó un modelo de efecto mixto incluyendo la secuencia, el periodo y el tratamiento como efectos fijos, valor de referencia como covariable y sujeto como efecto aleatorio. Se determinó la dimensión del efecto por la diferencia en tratamiento con B-5-placebo, promedios estimados, dividido por la raíz cuadrada de dos veces la varianza estimada del error residual. Se analizó la importancia de la enfermedad de referencia por ANCOVA (análisis de covarianza) ajustado para la edad, el sexo, los años de formación e historial de tabaquismo.

Resultados: Los pacientes que eran homocigóticos o heterocigóticos para la variante "A" (SEQ. ID No. 1) del SNP *CYP1A2* rs2069514-(A/A o A/G) mostraron una respuesta significativa a B-5 en el "aprendizaje y memoria visual" (CPAL) comparado con placebo (2 mg: p=0,018, 15 mg: p=0,0023 y 100 mg: p=0,0043), como puede verse en la Tabla 1. La dimensión del efecto en los tres grupos de tratamiento fue 0,68, 0,91 y 0,83, respectivamente. Por el contrario, los pacientes que eran homocigóticos para la variante "G" (SEQ ID NO: 2) del SNP *CYP1A2* rs2069514-G/G no mostraron ninguna mejoría significativa en función cognitiva, como puede verse en la Tabla 2. Los resultados mostraron que los genotipos "AA" y "AG" del SNP *CYP1A2* rs2069514 es un marcador predictivo de la respuesta clínica a B-5 en pacientes con esquizofrenia. Otro modo de indicar esto es que el genotipo "GG" del SNP *CYP1A2* rs2069514-G (SEQ. ID No. 2) es un marcador predictivo negativo de respuesta clínica a B-5 en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 1: Valoración de la variable de valoración CPAL clínica primaria de la batería de ensayo CogState™ mediante los genotipos AA+AG de *CYP1A2* (n=14)

			Placebo - B-5		
dominio CogState	Tratamiento	ABC promedio estimada 4-10	Dimensión del efecto	(95% de CI)	Valor P *
CPAL-ABC4-10 (total # errores x horas)	Total				0,0089
	Placebo	523,03			
	B-5 2 mg	411,15	0,68	(0,124, 1,226)	0,018
	B-5 15 mg	372,82	0,91	(0,352, 1,462)	0,0023
	B-5 100 mg	384,9	0,83	(0,283, 1,385)	0,0043

Tabla 2: Valoración de la variable de valoración CPAL clínica primaria de la batería de ensayo CogState™ mediante el genotipo GG de *CYP1A2* (n=15)

			Placebo - B-5		
dominio CogState	Tratamiento	ABC promedio estimada 4-10	Dimensión del efecto	(95% del CI)	Valor P *
CPAL-ABC4-10 (total # errores x horas)	Total				0,8048
	Placebo	451,79			
	B-5 2 mg	414,75	0,15	(-0,407, 0,708)	0,59
	B-5 15 mg	481,4	-0,12	(-0,685, 0,445)	0,6706
	B-5 100 mg	457,45	-0,02	(-0,582, 0,536)	0,9344

La siguiente sección describe más aspectos relacionados con esta tecnología:

Ejemplo A: Preparación de 5-cloro-2-(4-metilfenil)piridina

Se suspendieron en nitrógeno 2,5-dicloro-piridina (40 g, 270 mmol), ácido 4-metilfenilborónico (39 g, 289 mmol) y dicloruro de bistrifenilfosfin-paladio (II) (1,14 g; 1,6 mmol) en agua (258 g) / THF (117 g) durante aproximadamente 30 min a 35 °C - 55 °C. Se añadió una disolución de fosfato de tripotasio (143,4 g, 676 mmol) en agua (143 g) a 35 °C - 55 °C durante aproximadamente 60 min - 120 min y se mantuvieron 55 °C durante otros aproximadamente 30 min - 45 min. Se añadió más fosfato de tripotasio (22,9 g, 108 mmol) en agua (22,9 g) durante un periodo de aproximadamente 30 min y se elevó la temperatura a 55 °C - 60 °C para completar la reacción en otras aproximadamente 2 h.

Para la retirada extractiva de paladio se añadió una disolución de cisteína (ca. 16 g) en agua (115 g) a la mezcla de reacción a 60 °C - 55 °C. Después de aproximadamente 1 h a 55 °C, se clarificó la mezcla de reacción bifásica por filtración sobre una almohadilla de medio filtrante cellflock (2 g - 5 g) y se usó una mezcla de THF/agua (110 g/75 g) para enjuague. Se separaron las capas de los filtrados combinados a 25 °C y se extrajo la capa acuosa que contenía la sal con THF (1 x 57 g). Se diluyeron las capas de THF combinadas con 94 % de etanol (195 g) y se concentraron por destilación a presión reducida [30 kPa - 20 kPa (300 mbar - 200 mbar)] a una temperatura de la camisa de 45 °C para retirar el volumen de THF (175 g - 250 g). A la disolución de producto restante se añadió más etanol (97 g) y a 45 °C - 55 °C se añadió gradualmente agua (565 g) durante un periodo de aproximadamente 60 min para inducir y mantener la cristalización. Después de 30 min, se redujo la temperatura a aproximadamente 20 °C en aproximadamente 90 min - 120 min y después de otra hora a esa temperatura se recogieron los sólidos por filtración, se lavaron con etanol/agua 1:2 y se secaron a presión reducida para proporcionar 5-cloro-2-(4-metilfenil)piridina (52,5 g; 95 % del teórico; pureza >95 %; Pd <25 ppm).

Ejemplo B: Preparación de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma libre y forma de sal de fumarato

Ejemplo B1: Formación de forma libre

Se añadió en nitrógeno, a 3R-quinuclidinol (43,8 g, 0,34 mol) en DMSO (792 g) una disolución de THF de aproximadamente 20 % de terc-butóxido de potasio (210 g, 0,375 mol) y a aproximadamente 40 °C - 45 °C a presión reducida se separó por destilación el disolvente THF. Se elevó la temperatura de la mezcla de reacción a 90 °C y se añadió gradualmente la 5-cloro-2-(4-metilfenil)piridina sólida (61,2 g, 0,30 mol) en al menos 4 porciones. Se elevó la temperatura además a aproximadamente 100 °C - 105 °C y después de al menos otras 3 horas a esta temperatura se completó la reacción a (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano.

Se añadió agua (150 g) a la mezcla de reacción a 60 °C - 25 °C y se redujo gradualmente la temperatura a aproximadamente 20 °C en aproximadamente 60 min y se añadió agua adicional (210 g). Después de al menos otras 2 horas más a esta temperatura se recogieron los sólidos finos por filtración, se lavaron sucesivamente con DMSO /agua (aproximadamente 322 g; mezcla 2:1), agua (500 g) y agua/etanol (aproximadamente 500 g; mezcla 9:1) y se secaron a 60 °C a presión reducida para proporcionar (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (56,3 g, 63 % del teórico).

Ejemplo B2: Formación de forma de sal de fumarato

A una disolución clara de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo [2.2.2]octano (39,6 g; 0,135 mol) y ácido fumárico (16,4 g, 0,141 mol) en etanol (330 g) / agua (21 g) a 65 °C se añadió terc-butil metil éter (142,5 g) y se enfrió la mezcla de reacción a 23 °C en aproximadamente 60 min. Se añadió más terc-butil metil éter (170,6 g). Después de al menos otras 2 horas se recogieron los sólidos por filtración, se lavaron con etanol/terc-butil metil éter (153 g; mezcla 1.1) y se secaron a 55 °C - 60 °C a presión reducida para proporcionar hidrogenofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (43,8 g, 79 % del teórico).

Ejemplo C: Preparación de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma libre y en forma de sal de fumarato

Ejemplo C1: Formación de forma libre

Se añadió en nitrógeno a 3R-quinuclidinol (41,4 g, 0,325 mol) en DMSO (320 g) una disolución de 5-cloro-2-(4-metilfenil)piridina (51 g, 0,250 mol) en tolueno (201 g). Se elevó la temperatura gradualmente a aproximadamente 100 °C - 105 °C mientras se retiraba agua residual, si había, mediante reflujo a presión reducida en una trampa de agua durante ca. 45 min. Durante un periodo de aproximadamente 90 min, se añadió de manera continua una disolución de THF aproximadamente al 20 % de terc-butóxido de potasio (158,8 g, 0,283 mol) mientras se separaba por destilación el disolvente THF gradualmente. Después de otras 2-5 horas a aproximadamente 100 °C - 105 °C se completó la reacción a (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano.

Se añadió agua (293 g) a la mezcla de reacción a 60 °C - 25 °C. Se separaron las capas y se lavó la capa de tolueno con agua (2 x 42 g). Se secó la disolución de tolueno a ca. 60 °C por reflujo a presión reducida en una trampa de agua durante ca. 45 min - 60 min.

Ejemplo C2: Formación de forma de sal de fumarato

A la disolución de tolueno del ejemplo C1, a ca. 50 °C - 55 °C, se añadió gradualmente una suspensión de ácido fumárico (26,1 g, 0,9 eq) en 94 % de EtOH (22 g) y tolueno (97 g). Se añadió más tolueno (97 g) para enjuagar y después de otros ca. 30 min - 60 min a 55 °C se redujo gradualmente la temperatura a aproximadamente 20 °C en aproximadamente 120 min - 180 min. Después de al menos otra 1 hora, se recogieron los sólidos por filtración, se lavaron con tolueno saturado con agua (2 x 104 g) y se secaron a 60 °C a presión reducida para proporcionar hidrogenofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (84,8 g; 82 % del teórico, basado en la cantidad de 5-cloro-2-(4-metilfenil)piridina usada en el ejemplo C1).

Ejemplo D: Preparación de sal de monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina

- 10 Se suspendieron 500 mg de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre en 20 ml de alcohol isopropílico. Se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico. Se agitó la disolución resultante a temperatura normal durante 14 horas. Se recogió el precipitado por filtración.

Ejemplo D1: Preparación de sal de monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma cristalina por cristalización de siembra

- 15 Se disolvieron 7,3 g de monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (pureza >98 %; preparado como se describe, por ejemplo, en el ejemplo C2) en etanol (42,9 g)/isopropanol (8,5 g)/agua (7,2 g) a aproximadamente 50 °C, se clarificó por filtración y se añadió a esta temperatura gradualmente durante un periodo de aproximadamente 8 horas a terc-butil metil éter (118,4 g) filtrado a una temperatura de aproximadamente 50 °C. Después se añadió aproximadamente un 25 % del líquido filtrado, se añadió una suspensión sometida a ultrasonidos de cristales de siembra del monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (6 mg, preparado, por ejemplo, como se describe en el ejemplo C2) en isopropanol (0,1 ml) para inducir cristalización.

- 25 Se mantuvo la suspensión de producto durante otra hora a 50 °C y se enfrió a 0 °C en 8 horas. Después de otra hora a esta temperatura se lavaron los sólidos por filtración, se lavaron con isopropanol/terc-butil metil éter (40 ml, mezcla 1:1) y se secaron a aproximadamente 50 °C a presión reducida para proporcionar el monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (5,85 g; 81 % del teórico; pureza >99,5 %).

Ejemplo E: Cápsulas duras

Se pueden preparar cápsulas de gelatina dura, comprendiendo cada una como principio activo 0,5, 5 o 25 mg del monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como sigue:

Ingrediente para relleno de la cápsula	% (p/p) para cápsulas de 0,5 mg	% (p/p) para cápsulas de 5 mg	% (p/p) para cápsulas de 25 mg
Monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano	0,46	4,65	23,23
Lactosa monohidratada	65,24	61,05	42,47
Celulosa microcristalina	25,00	25,00	25,00
Hipromelosa	2,50	2,50	2,50
Croscarmelosa sódica	6,00	6,00	6,00
Dióxido de silicio coloidal	0,30	0,30	0,30
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,50
Agua purificada*	c. s.	c. s.	c. s.
* retirado durante el tratamiento			

Procedimiento de preparación: Se mezclaron secos monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, una porción de croscarmelosa sódica e hipromelosa en un recipiente mezclador de alto cizallamiento y granulando fluido añadido (agua purificada). Una vez que se completó la granulación, se secaron los gránulos húmedos en un secador de lecho fluido y se molieron los gránulos secos. Se hicieron pasar la croscarmelosa sódica y el dióxido de silicio coloidal restantes por un tamiz adecuado y se añadieron al material granular secado y se mezclaron en una carcasa de mezclado adecuada. Esto se consiguió por cotamización de la croscarmelosa sódica y el dióxido de silicio coloidal con una porción de los gránulos molidos por un tamiz adecuado en la carcasa de mezclado. De manera similar, se añadió la cantidad requerida de estearato de magnesio tamizado al gránulo volumétrico y después se mezcló en la misma carcasa de mezclado. Se encapsuló esta mezcla final en cápsulas usando equipo automático. La relación en peso de relleno de cápsula a carcasas de cápsula vacía fue 2:1.

Ejemplo F: Comprimidos

Ejemplo F1: Comprimido recubierto de película

Se pueden preparar comprimidos recubiertos de película conteniendo, por ejemplo, 0,5 mg del monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como sigue:

Preparación de premezcla

Peso de monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (por ejemplo, aproximadamente 0,7 %) y almidón de maíz (por ejemplo, aproximadamente 13 %), mezclado en un tambor mezclador (aproximadamente 100 rotaciones - 300 rotaciones), pasa por un tamiz de aproximadamente 0,25 mm - 1,0 mm de tamaño de malla. Mezcla en un tambor mezclador (aproximadamente 100 rotaciones - 300 rotaciones).

Preparación de mezcla final

A premezcla anterior se añade celulosa microcristalina (por ejemplo, aproximadamente 25 %), lactosa pulverizada (por ejemplo, aproximadamente 68 %), carboximetilcelulosa de sodio XL (por ejemplo, aproximadamente 2 %) y Aerosil (por ejemplo, aproximadamente 0,5 %) y se mezcla en un tambor mezclador (aproximadamente 100 rotaciones - 300 rotaciones). Se hace pasar esta mezcla por un tamiz de aproximadamente 0,5 mm - 1,0 mm de tamaño de malla y se mezcla de nuevo (aproximadamente 100 rotaciones - 300 rotaciones).

Se añade el esterarilfumarato de sodio (por ejemplo, aproximadamente 1,5 %) por un tamiz manual a aproximadamente 0,5 mm - 1,0 mm de tamaño de malla y se mezcla en un tambor mezclador (aproximadamente 30-150 rotaciones).

Compresión:

En una prensa giratoria se comprime la mezcla final anterior para núcleos de aproximadamente 100 mg, usando la herramienta específica de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 6 mm, redonda, curvada).

Recubrimiento

Se prepara una suspensión en agua con premezclas de recubrimiento básicas, negras, rojas, amarillas y/o blancas. Se recubren los núcleos obtenidos anteriores en un recipiente de recubrimiento perforado y se seca.

Ejemplo F2: Comprimido recubierto de película bicapa

Se pueden preparar comprimidos recubiertos de película bicapa conteniendo, por ejemplo, 2,5 mg del monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como sigue:

Mezcla activa final

Peso de monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano grueso (por ejemplo, aproximadamente 15,5 %), celulosa microcristalina (por ejemplo, aproximadamente 25 %), lactosa pulverizada (por ejemplo, aproximadamente 53 %), carboximetilcelulosa de sodio XL (por ejemplo, aproximadamente 3 %) y Aerosil (por ejemplo, aproximadamente 0,5 %) y se mezcla en un tambor mezclador (aprox. 100 rotaciones - 300 rotaciones). Se pasa esta mezcla por un tamiz de aproximadamente 0,5 mm - 1,0 mm de tamaño de malla y se mezcla de nuevo (aproximadamente 100 rotaciones - 300 rotaciones).

Se añade el esterarilfumarato de sodio (por ejemplo, aproximadamente 3 %) por un tamiz manual a aproximadamente 0,5 mm - 10 mm y se mezcla en un tambor mezclador (aproximadamente 30 rotaciones - 150 rotaciones).

Mezcla de placebo final

- 5 Peso de celulosa microcristalina (por ejemplo, aproximadamente 26 %), lactosa pulverizada (por ejemplo, aproximadamente 69 %), carboximetilcelulosa de sodio XL (por ejemplo, aproximadamente 1,9 %) y Aerosil (por ejemplo, aproximadamente 0,5 %) y se mezcla en un tambor mezclador (aproximadamente 100 rotaciones - 300 rotaciones). Se pasa esta mezcla por un tamiz de aproximadamente 0,5 mm - 1,0 mm de tamaño de malla y se mezcla de nuevo (aproximadamente 100 rotaciones - 300 rotaciones).
- Se añade el esterarilfumarato de sodio (por ejemplo, aproximadamente 3 %) por un tamiz manual a aproximadamente 0,5 mm - 1,0 mm y se mezcla en un tambor mezclador (aproximadamente 30 rotaciones - 150 rotaciones).
- Compresión
- 10 En una prensa giratoria se comprimen las mezclas finales anteriores para un núcleo de comprimido bicapa de aproximadamente 100 mg con una capa de placebo (aproximadamente 77,5 mg) y una capa activa (aproximadamente 22,5 mg) usando la herramienta específica de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 6 mm, redonda, curvada).
- Recubrimiento
- 15 Se prepara una suspensión en agua con premezclas de recubrimiento básicas, negras, rojas, amarillas y/o blancas. Se recubren los núcleos obtenidos anteriores en un recipiente de recubrimiento perforado y se seca.
- Ejemplo F3: Comprimido recubierto de película
- Se pueden preparar comprimidos recubiertos de película conteniendo, por ejemplo, 50 mg del monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como sigue:
- 20 Mezcla final
- Se pesa monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano grueso (por ejemplo, aproximadamente 15,5 %), celulosa microcristalina (por ejemplo, aproximadamente 25 %), lactosa pulverizada (por ejemplo, aproximadamente 53 %), carboximetilcelulosa de sodio XL (por ejemplo, aproximadamente 3 %) y Aerosil (por ejemplo, aproximadamente 0,5 %) y se mezcla en un tambor mezclador (aproximadamente 100 rotaciones - 300 rotaciones). Se pasa esta mezcla por un tamiz de aproximadamente 0,5 mm - 1,0 mm de tamaño de malla y se mezcla de nuevo (aproximadamente 100 rotaciones - 300 rotaciones).
- 25 Se añade el esterarilfumarato de sodio (por ejemplo, aproximadamente 3 %) por un tamiz manual a aproximadamente 0,5 mm - 10 mm y se mezcla en un tambor mezclador (aproximadamente 30 rotaciones - 150 rotaciones).
- 30 Compresión
- En una prensa giratoria se comprime la mezcla final anterior para núcleos, usando la herramienta específica de dosificación (por ejemplo, aproximadamente 15*5,9 mm, redonda, curvada).
- Recubrimiento
- 35 Se prepara una suspensión en agua con premezclas de recubrimiento básicas, negras, rojas, amarillas y/o blancas. Se recubren los núcleos obtenidos anteriores en un recipiente de recubrimiento perforado y se seca.

Referencias

1. Chini B, Raimond E, Elgoyhen AB, Moralli D, Balzaretto M, Heinemann S (1994). - Molecular cloning and chromosomal localization of the human alpha 7-nicotinic receptor subunit gene (CHRNA7). *Genomics* 19: 379-381.
2. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S (1995). - Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 38: 22-33.
3. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W (1997). - Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. - *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 94: 587-592.
4. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, Woerner MG, Schooler NR, Kane JM, Robinson DG (2007). - Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? - *Archives of General Psychiatry* 64: 1115-1122.
5. Green MF (1996). - What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *American Journal of Psychiatry* 153: 321-330.
6. Green MF (2007). - Cognition, drug treatment, and functional outcome in schizophrenia: a tale of two transitions. *American Journal of Psychiatry* 164: 992-994.
7. Harvey PD, Green MF, Keefe RS, Velligan DI (2004). - Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *Journal of Clinical Psychiatry* 65: 361-372.
8. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA, CATIE I, - Neurocognitive Working Group (2007). - Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. - *Archives of General Psychiatry* 64: 633-647.
9. Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, Drebing C, Berger R, Venn D, Sirota P, Zerbe G, Olincy A, Ross RG, Adler LE, Freedman R (2002). - Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 59: 1085-1096.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende un agonista del receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7 (nAChR) para uso en el tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos o aumentar las destrezas cognitivas de un individuo en una población de pacientes seleccionada,
- 5 en donde el agonista nAChR alfa-7 es (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
 en donde la población de pacientes se selecciona sobre la base de que tienen al menos un SNP indicativo del citocromo P450 1A2 (*CYP1A2*) humano y
 en donde los pacientes seleccionados son homocigóticos para el SNP *CYP1A2* rs2069514-A/A indicativo (SEQ. ID No. 1) o haplotipos de SNP *CYP1A2* indicativos correspondientes o heterocigóticos para el SNP *CYP1A2* rs2069514-A/G indicativo o haplotipos de SNP *CYP1A2* indicativos correspondientes.
- 10 2. Composición para uso según la reivindicación 1, que comprende el agonista del nAChR alfa 7 en su forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, junto con un portador farmacéutico o un diluyente.
- 15 3. Composición para uso según las reivindicaciones 1 a 2, que comprende además un segundo potenciador cognitivo o un compuesto terapéutico útil para el tratamiento de deterioros cognitivos, trastornos psicóticos y/o neurodegenerativos, en donde el segundo potenciador cognitivo o compuesto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un antipsicótico convencional y un antipsicótico atípico.
- 20 4. Composición para uso según la reivindicación 1, en donde la presencia de dichos SNP se detecta por tipificación de cebador específico de secuencia (SSP), tipificación de oligonucleótido específico de secuencia (SSO), tipificación basada en la secuencia (SBT), multiplicación de ADN tal como reacción en cadena de la polimerasa (PCR), análisis de micromatriz, análisis por *Northern blot* o PCR con transcripción inversa.
5. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en:
 25 deficiencia cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con el sida, demencia senil, deficiencia cognitiva leve relacionada con la edad (MCI), trastorno de memoria asociado a la edad, autismo, demencias en degeneraciones del lóbulo frontal, apoplejía, trastornos degenerativos de los ganglios basales, esclerosis múltiple, traumatismo, tumores cerebrales, infecciones cerebrales, hidrocefalia, depresión, trastornos tóxicos o metabólicos y demencias inducidas por fármacos.
- 30 6. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el deterioro cognitivo, trastorno psicótico y/o neurodegenerativo está presente en un paciente que padece esquizofrenia.
7. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano está en forma de sal de fumarato.
- 35 8. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano está en forma de sal de monofumarato.