

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 083**

51 Int. Cl.:

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2013 PCT/IB2013/050368**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014 WO14111751**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2013 E 13705591 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2945626**

54 Título: **Uso de agonistas del receptor nicotínico alfa 7 para el tratamiento de la narcolepsia**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2019

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:
**FENDT, MARKUS;
FEUERBACH, DOMINIK;
GOMEZ-MANCILLA, BALTAZAR;
LOPEZ-LOPEZ, CRISTINA y
MCALLISTER, KEVIN HALL**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 701 083 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

Uso de agonistas del receptor nicotínico alfa 7 para el tratamiento de la narcolepsia

La presente invención se refiere a usos farmacéuticos de agonistas del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 ($\alpha 7$ nAChR).

5 La narcolepsia es un trastorno neurológico crónico del sueño producido por la incapacidad del cerebro para regular normalmente los ciclos de sueño-vigilia. Varias veces durante el día, las personas que sufren de narcolepsia experimentan episodios irresistibles de sueño. Si la necesidad se hace incontenible, los individuos dormirán durante periodos que duran desde unos pocos segundos hasta varios minutos. Hay tres formas de narcolepsia: narcolepsia con cataplexia, narcolepsia sin cataplexia, y narcolepsia debido a una condición médica (NDMC).

10 Los síntomas comunes de narcolepsia son: somnolencia diurna excesiva (EDS); cataplexia; sueño REM anormal, perturbación del sueño nocturno, parálisis durante el inicio del sueño o durante el despertar, y/o alucinaciones hipnagógicas.

Además, la EDS, la cataplexia, una pérdida súbita del tono muscular, muy comúnmente en respuesta a la aparición súbita de emociones fuertes, y/o la perturbación del sueño nocturno, que es la fragmentación del sueño durante la noche, afectan frecuentemente a pacientes que sufren de diversos trastornos tan diversos como trastornos del sueño, tumores, depresión atípica, traumatismo craneal, anemia, insuficiencia renal, hipotiroidismo, o una lesión en el sistema nervioso central. Además de la narcolepsia, los trastornos del sueño asociados con EDS, cataplexia, y/o perturbación del sueño nocturno incluyen apnea del sueño, hipersomnia, trastornos que tienen su base en el ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas, y enfermedad de Niemann-Pick. Particularmente, EDS se observa en la mayoría de estos trastornos. Para una revisión, véase, por ejemplo, Billiard M y EFNS Task Force; EFNS guidelines on management of narcolepsy, Eur J Neurol, (2006) Vol. 13 (10), p. 1035-48.

Los tratamientos actuales para la narcolepsia son puramente sintomáticos, e incluyen (i) medicamentos contra la somnolencia, por ejemplo, estimulantes similares a las anfetaminas (por ejemplo, Modafinil); y (ii) medicamentos contra otros síntomas de narcolepsia (por ejemplo, sueño REM anormal, cataplexia, parálisis durante el inicio del sueño o durante el despertar, alucinaciones hipnagógicas), por ejemplo, antidepresivos y oxibato de sodio. Estos tratamientos inducen numerosos efectos secundarios, así como también somnolencia y episodios de cataplexia residuales. Estos tratamientos también perturban el sueño nocturno en muchos pacientes, y pueden desarrollar tolerancia como resultado del tratamiento continuo. Los problemas principales con los tratamientos actuales son: seguridad (antidepresivos), eficacia (Modafinil), y potencial de drogadicción (oxibato de sodio, similar a las anfetaminas). Para una revisión, véase Seiji Nishino, J Clin Psychiatry, 2007; 68 suppl. 13; Seiji Nishino et al. Sleep Medicine Reviews, Vol. 4, n° 1, p 57-99, 2000, y Aldrich, M.S., 1998, Neurology 50: S2-S7.

Lammers Y Overeem (Expert Opinion on Pharmacotherapy, Ashley Publications Ltd, London, UK, vol. 4, no. 10, 1 Oct 2003, páginas 1739-1746) han revisado el manejo farmacológico de la narcolepsia.

35 Houghton, Scammell y Thorpy (Sleep Medicine Reviews (2004), 8, 355-366) han revisado la seguridad y eficacia de las clases principales de fármacos usadas para mejorar la cataplexia en pacientes con narcolepsia.

Banerjee, Vitiello y Grunstein (Sleep Medicine Reviews (2004), 8, 339-354) han considerado la farmacoterapia para la somnolencia diurna excesiva.

40 En consecuencia, hay una necesidad de nuevos compuestos farmacológicos que traten efectivamente la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno, y/o la cataplexia, pero que no produzcan los efectos secundarios adversos que son comunes en los regímenes de tratamiento conocidos.

Se ha encontrado que ciertos agonistas de $\alpha 7$ nAChR se pueden usar en el tratamiento (ya sea terapéutico o profiláctico), la prevención, la mejora o el retraso del avance de la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno, o la cataplexia.

45 En particular, se ha encontrado que dichos agonistas de $\alpha 7$ nAChR se pueden usar en el tratamiento, prevención, mejora o retraso del avance de la narcolepsia.

En particular, se ha encontrado que dichos agonistas de $\alpha 7$ nAChR se pueden usar en el tratamiento, prevención, mejora o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociada con un trastorno del sueño, un tumor, una depresión atípica, un traumatismo craneal, una anemia, una insuficiencia renal, un hipotiroidismo o una lesión del sistema nervioso central.

50 Más particularmente, se ha encontrado que dichos agonistas de $\alpha 7$ nAChR se pueden usar para el tratamiento, prevención, mejora o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociada con un trastorno del sueño seleccionado del grupo que consiste en narcolepsia, apnea del sueño, hipersomnia, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas y enfermedad de Niemann-Pick.

Más particularmente, se ha encontrado que dichos agonistas de $\alpha 7$ nAChR se pueden usar en el tratamiento, prevención, mejora o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociadas con un trastorno del sueño seleccionado del grupo que consiste en apnea del sueño, hipersomnia, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas y enfermedad de Niemann-Pick.

- 5 En consecuencia, un primer aspecto de la invención se refiere a un agonista de $\alpha 7$ nAChR para uso en el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia; en el que dicho agonista de $\alpha 7$ nAChR es

(R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octanoH-indol;

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

- 10 En particular, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia.

En particular, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la EDS.

- 15 En particular, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la perturbación del sueño nocturno.

En particular, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la cataplexia.

- 20 En particular, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociadas con un trastorno del sueño, un tumor, una depresión atípica, un traumatismo craneal, una anemia, una insuficiencia renal, un hipotiroidismo, o una lesión del sistema nervioso central.

- 25 Más particularmente, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociadas con un trastorno del sueño seleccionado del grupo que consiste en narcolepsia, apnea del sueño, hipersomnia, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas, y enfermedad de Niemann-Pick.

Más particularmente, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociadas con un trastorno del sueño seleccionado del grupo que consiste en apnea del sueño, hipersomnia, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas, y enfermedad de Niemann-Pick.

- 30 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia en un sujeto que necesita de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención.

- 35 En particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia en un sujeto que necesita de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención.

En particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la EDS en un sujeto que necesita de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención.

- 40 En particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la perturbación del sueño nocturno en un sujeto que necesita de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención.

- 45 En particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la cataplexia en un sujeto que necesita de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención.

- 50 En particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento, prevención, mejora o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociadas con un trastorno del sueño, un tumor, una depresión atípica, un traumatismo craneal, una anemia, una insuficiencia renal, un hipotiroidismo o una lesión del sistema nervioso central, en un sujeto que necesita de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención.

Más particularmente, la invención se refiere a un método para el tratamiento, prevención, mejora o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociadas con un trastorno del sueño seleccionado del grupo que consiste en narcolepsia, apnea del sueño, hipersomnia, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas y enfermedad de Niemann-Pick, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención.

Más particularmente, la invención se refiere a un método para el tratamiento, prevención, mejora o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociadas con un trastorno del sueño seleccionado del grupo que consiste en apnea del sueño, hipersomnia, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas y enfermedad de Niemann-Pick, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia.

En particular, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia.

En particular, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la EDS.

En particular, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la perturbación del sueño nocturno.

En particular, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la cataplexia.

En particular, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociadas con un trastorno del sueño, un tumor, una depresión atípica, un traumatismo craneal, una anemia, una insuficiencia renal, un hipotiroidismo o una lesión del sistema nervioso central.

Más particularmente, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociadas con un trastorno del sueño seleccionado del grupo que consiste en narcolepsia, apnea del sueño, hipersomnia, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas y enfermedad de Niemann-Pick.

Más particularmente, la invención se refiere al uso del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la EDS, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia asociadas con un trastorno del sueño seleccionado del grupo que consiste en apnea del sueño, hipersomnia, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas y enfermedad de Niemann-Pick.

Agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención:

Como se usa aquí, un "agonista de $\alpha 7$ nAChR" es un compuesto que se une in vivo e in vitro a un receptor que comprende una subunidad de $\alpha 7$ nAChR y está activando al receptor. La activación se puede medir mediante el método descrito en el documento WO2001/85727, es decir, un ensayo de afinidad funcional en el $\alpha 7$ nAChR homomérico llevado a cabo con una línea celular de pituitaria de rata que expresa de manera estable el $\alpha 7$ nAChR. Como lectura, se usa el influjo de calcio al estimular el receptor en comparación con epibatidina. Los "agonistas de $\alpha 7$ nAChR de la invención" de acuerdo con la invención inducen típicamente el influjo de calcio de al menos 50% del influjo máximo provocado por epibatidina, con un valor de EC_{50} de al menos 1 μM .

En una realización, el agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención es selectivo para un receptor que comprende una subunidad del receptor alfa 7 de acetilcolina nicotínico, puesto que se esperaría que tal agonista provocase menores efectos secundarios que un agonista no selectivo a un sujeto tratado. Un agonista que es selectivo para un receptor que comprende una subunidad del receptor alfa 7 de acetilcolina nicotínico tiene una afinidad funcional por tal 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, en comparación con cualquier otro receptor de acetilcolina nicotínico. Para evaluar la afinidad de los agonistas $\alpha 7$ nAChR de la invención sobre otros receptores de acetilcolina nicotínicos, se puede usar el método descrito en el documento WO2001/85727; es decir, para evaluar la afinidad en $\alpha 4\beta 2$ nAChR neuronal humano, se lleva a cabo un ensayo funcional similar usando una estirpe celular de riñón embrionario humano, que expresa de forma estable el subtipo $\alpha 4\beta 2$ humano; y para evaluar la actividad de los compuestos de la invención sobre el "subtipo ganglionar" y el "tipo muscular" del receptor de acetilcolina nicotínico, se llevan a cabo ensayos funcionales similares con una estirpe celular de riñón embrionario humano que expresa el "subtipo ganglionar" humano, o una estirpe celular que expresa de forma endógena el "tipo

muscular” humano de receptores de acetilcolina nicotínicos.

En los últimos 15 años se han centrado muchos esfuerzos en el desarrollo de agonistas de $\alpha 7$ nAChR selectivos que conduzcan al descubrimiento de muchos quimiotipos diferentes que presenten 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 familias diferentes de agonistas de $\alpha 7$ nAChR, en la mayoría de las cuales se han encontrado agonistas selectivos. Todos los compuestos descritos en la figura 1 de dicha revisión se incorporan aquí como referencia. De hecho, varios candidatos farmacéuticos que tienen un modo de acción de tipo agonista de $\alpha 7$ nAChR entraron en ensayos preclínicos o incluso clínicos (para un repaso: Broad et al, Drugs of the Future, 2007, 32(2), 161-170; Romanelli et al, Expert Opin Ther Patents, 2007, 17(11), 1365-1377). Los ejemplos de tales compuestos – que pertenecen nuevamente a una diversidad de quimiotipos – son MEM3454, MEM63908, SSR180711, GTS21, EVP6124, ABT107 y TC-5619. Otros agonistas de $\alpha 7$ nAChR, y su uso como sustancias farmacéuticas, son conocidos, por ejemplo, a partir de los documentos WO2001/85727, WO2004/022556, WO2005/118535, WO2005/123732, WO2006/005608, WO2007/045478, WO2007/068476 y WO2007/068475.

Las formas de sales de adición de ácidos de los agonistas de $\alpha 7$ nAChR de la invención son preferiblemente formas salinas farmacéuticamente aceptables. Tales sales son conocidas en el campo (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 and VHCA: Zurich, 2002). Una “forma salina farmacéuticamente aceptable” pretende significar una forma salina que no es tóxica, biológicamente intolerable, o de otro modo biológicamente indeseable.

El agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención es B1: (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano.

El agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención es un compuesto B1 en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácidos.

El compuesto y su fabricación son conocidos a partir del documento WO2004/022556, o se pueden preparar de forma análoga a dicha referencia.

Trastornos/síntomas/métodos terapéuticos:

La narcolepsia es un trastorno del sueño neurológico que se puede subdividir en tres formas: narcolepsia con cataplexia, narcolepsia sin cataplexia, y narcolepsia debida a afección médica (NDMC).

La narcolepsia tiene a menudo los siguientes síntomas: somnolencia diurna excesiva (EDS); cataplexia (en narcolepsia con cataplexia); sueño REM anormal; perturbación del sueño nocturno; parálisis durante el inicio del sueño o durante el despertar; y/o alucinaciones hipnagógicas.

La narcolepsia debido a una afección médica (NDMC) es un grupo de trastornos también conocidos como narcolepsia secundaria o sintomática. Las afecciones médicas que provocan habitualmente la narcolepsia con cataplexia pueden ser: tumores, sarcoidosis, malformaciones arteriovenosas que afectan al hipotálamo, placas de esclerosis múltiple que alteran el hipotálamo, síndrome paraneoplásico asociado a anticuerpos anti-Ma2, enfermedad de Neimann-Pick tipo C, o síndrome de Coffin-Lowry. La afección médica que causa habitualmente la narcolepsia sin cataplexia puede ser: trauma craneal, distrofia miotónica, síndrome de Prader-Willi, enfermedad de Parkinson, o atrofia multisistémica.

La expresión “parálisis durante el inicio del sueño o durante el despertar”, como se usa aquí, es la incapacidad temporal para hablar y/o moverse durante el inicio del sueño o durante el despertar. La parálisis del sueño puede durar desde unos pocos segundos hasta minutos.

La expresión “alucinaciones hipnagógicas”, como se usa aquí, se refiere a alucinaciones auditivas o visuales similares a sueños durante el inicio del sueño o durante el despertar. Las alucinaciones hipnagógicas pueden ser experiencias vívidas, a menudo aterradoras, similares a sueños, que se producen durante el inicio del sueño o durante el despertar.

Las características de la somnolencia diurna excesiva (EDS) incluyen, por ejemplo, episodios repetidos de siestas o lapsos en el sueño de corta duración, habitualmente menos de una hora. El paciente, por ejemplo, duerme durante 10 a 20 minutos, y se despierta renovado, pero comienza a sentirse somnoliento de nuevo, y el propio patrón se repite. En pacientes afectados por la EDS, el sueño se produce habitualmente en situaciones en las que es habitual el cansancio, tal como el viaje en transporte; asistencia a una reunión monótona que no requiere participación activa, o la escucha de una interpretación, un concierto, una película o una conferencia, pero también pueden haber ataques de sueño repentinos e irresistibles en situaciones en las que el sueño nunca ocurre normalmente, incluyendo durante un examen, conversaciones de negocios interactivas, mientras se come, se pasea o se conduce, y cuando se conversa de forma activa. Habitualmente, el ataque de sueño se produce sobre un fondo de sopor que es una característica diaria habitual.

La expresión “somnolencia diurna excesiva”, como se usa aquí, excepto que se indique de otro modo, significa cualquier EDS que acompaña, o sigue en el curso de, o que está provocada por, por ejemplo, un trastorno del sueño, un tumor, una depresión atípica, un trauma craneal, una anemia, una insuficiencia renal, hipotiroidismo, o una lesión

del sistema nervioso central. En una realización, dicho trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, apnea del sueño, hipersomnias, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas y enfermedad de Niemann-Pick. En una realización, dicho trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en apnea del sueño, hipersomnias, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas y enfermedad de Niemann-Pick.

La expresión “perturbación del sueño nocturno”, como se usa aquí, excepto que se indique de otro modo, significa cualquier perturbación de los patrones de sueño nocturno normales que acompaña, o sigue en el curso de, o que está provocada por, por ejemplo, un trastorno del sueño, un tumor, una depresión atípica, un trauma craneal, una anemia, una insuficiencia renal, un hipotiroidismo, o una lesión del sistema nervioso central. En una realización, dicho trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, apnea del sueño, hipersomnias, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas y enfermedad de Niemann-Pick. En una realización, dicho trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en apnea del sueño, hipersomnias, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas y enfermedad de Niemann-Pick.

La cataplexia se caracteriza por pérdida súbita del tono muscular. La duración de la cataplexia es habitualmente corta, variando desde unos pocos segundos hasta varios minutos, y la recuperación es inmediata y completa. La pérdida de tono muscular varía en intensidad, y varía desde una sensación leve de debilidad con inclinación de cabeza, flacidez facial, caída de la mandíbula, dificultad para hablar y el desplome de las rodillas hasta el colapso postural total, con una caída al suelo. La cataplexia se precipita habitualmente por la emoción que habitualmente tiene un componente placentero o excitante, tal como la risa, la alegría, el orgullo, la ira o sorpresa. La cataplexia puede estar asociada con la narcolepsia. La cataplexia puede estar asociada con lesiones específicas localizadas primordialmente en el hipotálamo lateral y posterior, como por ejemplo tumores (astrocitoma, glioblastoma, glioma, craneofaringioma y subependinoma) y malformaciones arteriovenosas. Las condiciones en las cuales se puede observar la cataplexia incluyen sucesos isquémicos, esclerosis múltiple, lesión craneal, síndromes paraneoplásicos, e infecciones, tales como encefalitis. La cataplexia puede ocurrir temporalmente, o de forma permanente, debido a lesiones del hipotálamo que fueron causadas por cirugía, especialmente en resecciones difíciles de tumor. En la infancia, la cataplexia se puede observar en asociación con otros síndromes neurológicos tales como la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C. Para una revisión, véanse Mignot, E., W. Chen, y J. Black, On the value of measuring CSF hypocretin-1 in diagnosing narcolepsy. *Sleep* 2003. 26(6): p. 646-9; Einhaus SI, S.R., Craniopharyngioma, en *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*, P.I. Albright AL, Adelson PD, Editor. 1999, Thieme: New York. p. 545-562; Malik, S., et al., Narcolepsy associated with other central nervous system disorders; *Neurology*, 2001. 57(3): p. 539-41; Marcus, C.L., et al., Secondary narcolepsy in children with brain tumors; *Sleep*, 2002. 25(4): p. 435-9; Vankova, J., et al., Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. *Sleep*, 2003. 26(4): p. 427.

Como se usa aquí, el término “cataplexia”, a menos que se indique de otro modo, significa cualquier suceso de cataplexia que acompaña, o sigue en el transcurso de, o que es producido, por ejemplo, por un trastorno del sueño, un tumor, una depresión atípica, un traumatismo craneal, una anemia, una insuficiencia renal, un hipotiroidismo o una lesión al sistema nervioso central. En una realización, dicho trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, apnea del sueño, hipersomnias, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas, y enfermedad de Niemann-Pick. En una realización, dicho trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en apnea del sueño, hipersomnias, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de las piernas inquietas, y enfermedad de Niemann-Pick.

Dentro de la presente invención, una depresión atípica puede ser, pero sin limitarse a, un subtipo de distimia y depresión mayor caracterizada por reactividad del estado de ánimo y por síntomas vegetativos invertidos, a saber, comer y dormir en exceso, como lo describe el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) y la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, 10ª revisión (ICD-10).

Los trastornos del sueño asociados con EDS, cataplexia y/o perturbación del sueño nocturno pueden ser, por ejemplo:

Narcolepsia: como se describió anteriormente.

Apnea del sueño, la apnea del sueño se caracteriza por el cese o disminución del esfuerzo respiratorio durante el sueño, y está asociada habitualmente con la desaturación de oxígeno. El trastorno está asociado habitualmente con una queja de insomnio, con incapacidad para mantenerse dormido; sin embargo, también puede ocurrir excesiva somnolencia. Las sensaciones de cansancio/somnolencia diurnos son comunes. Dentro de la presente invención, la apnea del sueño puede ser, pero sin estar limitada a, síndrome de apnea del sueño central, como se describe en los *Standards of the International Classification of Sleep Disorders* revisados, producidos por la American Academy of Sleep Science ISBN 0-9657220-1-5.

Hipersomnias: Dentro de la presente invención, la hipersomnias puede ser, pero sin estar limitada a, trastornos de somnolencia excesiva, como se describen en los *Standards of the International Classification of Sleep Disorders* revisados, producidos por la American Academy of Sleep Science ISBN 0-9657220-1-5.

Trastorno del ritmo circadiano: Dentro de la presente invención, un trastorno del ritmo circadiano puede ser, pero no

está limitado a, síndrome de cambio de zona horaria (desfase horario), trastorno del sueño por cambio de turno, patrón irregular de sueño-vigilia, síndrome de fase del sueño demorada, síndrome de fase del sueño adelantada, trastorno de sueño-vigilia en periodo distinto a 24 horas, y trastorno del ritmo circadiano no especificado de otro modo, como se describe en los Standards of the International Classification of Sleep Disorders revisados, producidos por la American Academy of Sleep Science ISBN 0-9657220-1-5.

Síndrome de las piernas inquietas: Dentro de la presente invención, el síndrome de las piernas inquietas puede ser, pero no se limita a, un síndrome de las piernas inquietas caracterizado por una sensación desagradable en la pierna que ocurre habitualmente antes del inicio del sueño y que produce una necesidad casi irresistible de mover las piernas, como se describe en los Standards of the International Classification of Sleep Disorders revisados, producidos por la American Academy of Sleep Science ISBN 0-9657220-1-5.

Enfermedad de Niemann-Pick: Dentro de la presente invención, la enfermedad de Niemann-Pick puede ser, pero no está limitada a, enfermedad de Niemann-Pick que se refiere a un grupo de trastornos metabólicos hereditarios mortales que están incluidos en la familia más grande de enfermedades del almacenamiento lisosómico (LSD), que habitualmente dan como resultado hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, anemia, y deterioro físico y mental. Para referencia, véanse, por ejemplo, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10^a Revisión (ICD-10), y en la siguiente publicación: Winchester B, Vellodi A, Young E (2000) "The molecular basis of lysosomal storage diseases and their treatment". Biochem. Soc. Trans. 28 (2): 150-4.

Como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a un ser humano, especialmente a un paciente que sufre de narcolepsia, EDS, perturbación del sueño nocturno y/o cataplexia.

Como se usa aquí, el término "tratamiento" se refiere a cualquier tipo de tratamiento que imparte un beneficio a un sujeto, especialmente un paciente, que sufre de narcolepsia, EDS, perturbación del sueño nocturno y/o cataplexia, incluyendo una reducción de una o más características asociadas con narcolepsia, EDS, perturbación del sueño nocturno y/o cataplexia, o prevención/retraso del inicio/avance de la narcolepsia, EDS, perturbación del sueño nocturno y/o cataplexia (por ejemplo, tratamiento profiláctico).

Como se usa aquí, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere típicamente a una cantidad de fármaco que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico, por ejemplo es suficiente para tratar, mejorar, prevenir o retrasar el avance de la narcolepsia, EDS, perturbación del sueño nocturno y/o cataplexia (por ejemplo, la cantidad proporciona una mejora de las características asociadas con la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno y/o la cataplexia, por ejemplo conduce a un mayor intervalo de tiempo entre los episodios de cataplexia).

El tratamiento puede comprender una reducción en las características asociadas con la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno y/o la cataplexia, incluyendo, por ejemplo, aunque no limitadas a, una reducción en el grado de somnolencia o sopor; una reducción en la cantidad de ataques de sueño involuntarios; una mejora en la capacidad de preservar la somnolencia o el sopor; una mejora de la consolidación del sueño durante la noche; una mejora en el bienestar del sujeto; una mejora en la capacidad de llevar a cabo tareas normales; una mejor habilidad para conducir automóviles y utilizar máquinas, y/o un mayor intervalo de tiempo entre ataques de sueño y/o episodios de cataplexia.

Un aspecto del tratamiento de la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno y/o la cataplexia, es que dicho tratamiento debe tener un efecto adverso mínimo en el paciente; por ejemplo, el fármaco que se usa debe tener un alto nivel de seguridad cardíaca. Sería de gran importancia, por ejemplo, un agente que se pueda usar para tratar la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno y/o la cataplexia sin producir los efectos secundarios de los regímenes de tratamiento conocidos. Además, sería muy importante para el tratamiento de (i) narcolepsia o (ii) EDS, perturbación del sueño nocturno y/o cataplexia producida por un trastorno del sueño, que fuera un agente que tuviera un efecto positivo en el tratamiento de la narcolepsia o del propio trastorno del sueño.

En el caso del tratamiento profiláctico, los agonistas de $\alpha 7$ nAChR de la invención se pueden usar para retrasar o prevenir el inicio, por ejemplo, de la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno y/o la cataplexia, que en algunos casos se pueden adquirir en etapas posteriores de la vida de un sujeto, por ejemplo durante la pubertad.

Para los métodos de tratamiento mencionados anteriormente, la dosis apropiada variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del hospedante, del modo de administración, y de la naturaleza y gravedad de la afección/síntoma que se está tratando. Sin embargo, en general, se indica que se obtendrán resultados satisfactorios en animales con una dosis diaria de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 1 a 50 mg/kg de peso corporal, por ejemplo 10 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, una dosis diaria indicada está en el intervalo de 0,5 a 500 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, lo más preferible de 2 a 75 mg, por ejemplo 25 mg o 50 mg de un agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención administrado convenientemente, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

En una realización, la dosis diaria del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención es de 1 a 100 mg.

En una realización, la dosis diaria del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención es de 2 a 75 mg.

En una realización, la dosis diaria del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención es de alrededor de 25 mg.

En una realización, la dosis diaria del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención es de alrededor de 50 mg.

Composiciones farmacéuticas:

5 Para uso de acuerdo con la invención, el agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención se puede administrar como un solo agente activo o en combinación con otros agentes activos, de cualquier manera habitual, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, por vía parenteral, por ejemplo en forma de disoluciones o suspensiones para inyección, o por vía transdérmica, por ejemplo en forma de parche.

En una realización, la forma de administración es administración oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas.

10 En una realización, la forma de administración es administración transdérmica, por ejemplo, en forma de parche.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención en asociación con al menos un portador farmacéutico o diluyente, para el tratamiento, mejora, prevención o retraso de la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno y/o la cataplexia. Dichas composiciones se pueden fabricar de forma convencional. Las formas farmacéuticas unitarias pueden contener, por 15 ejemplo, de alrededor de 2,5 a alrededor de 25 mg del agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son composiciones para administración entérica, tal como nasal, rectal u oral; parenteral, tal como intramuscular o intravenosa; o transdérmica (por ejemplo, mediante un parche), a animales de sangre caliente (seres humanos y animales), que comprenden una dosis eficaz del ingrediente activo farmacológico solo o junto con una cantidad significativa de un portador farmacéuticamente aceptable. La dosis 20 del ingrediente activo depende de la especie de animal de sangre caliente, del peso corporal, la edad y la afección individual, de los datos farmacocinéticos del individuo, de la enfermedad que se va a tratar, y del modo de administración.

Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 95%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, 25 supositorios, grageas, comprimidos o cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de disolución, liofilización, mezclado, granulación o grageado. Estos procedimientos se ejemplifican en los documentos WO 2005/079802, WO 2003/047581, WO 2004/000316, WO 30 2005/044265, WO 2005/044266, WO 2005/044267, WO 2006/114262 y WO 2007/071358.

Las composiciones para administración transdérmica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 16^a Edición Mack; Sucker, Fuchs y Spieser, Pharmazeutische Technologie, 1^a Edición, Springer.

Las siguientes son realizaciones adicionales de la invención.

Los siguientes ejemplos no limitantes son ilustrativos de la descripción.

35 **1. Ejemplos de formulación**

1.1 Cápsulas duras

Cápsulas de gelatina dura, comprendiendo cada una como ingrediente activo 0,5, 5 o 25 mg del monofumarato del compuesto B-1, es decir, de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, se pueden preparar de la siguiente forma:

Ingredientes del 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. p.	c. s. p.	c. s. p.

* eliminada durante el procesamiento

Procedimiento de preparación: Monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, una parte de croscarmelosa sódica, e hipromelosa, se mezclan en seco en una taza de mezcladora de alto esfuerzo cortante, y se le añade fluido para la granulación (agua purificada).

- 5 Una vez que termina la granulación, los gránulos húmedos se secan en una secadora de lecho fluido, y los gránulos secos se muelen. La croscarmelosa sódica restante y el dióxido de silicio coloidal se hacen pasar a través de un tamiz adecuado y se añaden al material granular seco y se mezclan en una taza mezcladora adecuada. Esto se logra tamizando conjuntamente la croscarmelosa sódica y el dióxido de silicio coloidal con una parte de los gránulos molidos, a través de un tamiz adecuado en la taza mezcladora. De manera similar, se añade la cantidad requerida de
- 10 estearato de magnesio tamizado al gránulo a granel, y luego se mezcla en la misma taza mezcladora. Esta mezcla final se encapsula en cápsulas usando equipo automatizado. La relación en peso de la cápsula llena con respecto a la cápsula vacía es 2 : 1.

1.2: Comprimidos

Ejemplo 1.2.1: Comprimido Recubierto de Película

- 15 Los comprimidos recubiertos de película, que contienen, por ejemplo, 0,5 mg del monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, se pueden preparar de la siguiente forma:

Preparación de la premezcla:

- 20 Pésese monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (por ejemplo, aprox. 0,7%) y almidón de maíz (por ejemplo, aprox. 13%), mézclese en una mezcladora de tambor (aprox. 100-300 rotaciones), hágase pasar a través de un tamiz de tamaño de malla de aprox. 0,25-1,0 mm. Mézclese en una mezcladora de tambor (aprox. 100-300 rotaciones).

Preparación de la mezcla final:

- 25 Añádase a la premezcla anterior celulosa microcristalina (por ejemplo, aprox. 25%), lactosa pulverizada (por ejemplo, aprox. 68%), carboximetilcelulosa de sodio XL (por ejemplo, aprox. 2%) y Aerosil (por ejemplo, aprox. 0,5%), y mézclese en una mezcladora de tambor (aprox. 100-300 rotaciones). Hágase pasar esta mezcla a través de un tamiz de tamaño de malla de aprox. 0,5-1,0 mm, y mézclese de nuevo (aprox. 100-300 rotaciones).

Añádase estearilfumarato de sodio (por ejemplo, aprox. 1,5%) mediante un tamiz manual de tamaño de malla de aprox. 0,5-1,0 mm, y mézclese en una mezcladora de tambor (aprox. 30-150 rotaciones).

Compresión:

- 30 En una prensa giratoria, comprímase la mezcla final anterior en núcleos de aprox. 100 mg, usando los utensilios específicos para la dosificación (por ejemplo, aprox. 6 mm, redondo, curvo).

Recubrimiento:

Prepárese una suspensión en agua con las premezclas de recubrimiento básicas negra, roja, amarilla y/o blanca. Recúbranse los núcleos obtenidos anteriores en una bandeja de recubrimiento perforada, y séquense.

35 Ejemplo 1.2.2: Comprimido bicapa recubierto de película

Las comprimidos bicapa recubiertos de película, que contienen, por ejemplo, 2,5 mg del monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, se pueden preparar de la siguiente forma:

Mezcla activa final:

- 40 Pésese monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano grueso (por ejemplo, aprox. 15,5%), celulosa microcristalina (por ejemplo, aprox. 25%), lactosa pulverizada (por ejemplo, aprox. 53%), carboximetilcelulosa de sodio XL (por ejemplo, aprox. 3%) y el Aerosil (por ejemplo, aprox. 0,5%), y mézclese en una mezcladora de tambor (aprox. 100-300 rotaciones). hágase pasar esta mezcla a través de un tamiz de tamaño de malla de aproximadamente 0,5-1,0 mm, y mézclese de nuevo (aprox. 100-300 rotaciones).

Añádase el estearilfumarato de Na (por ejemplo, aprox. 3%) mediante un tamiz manual de aprox. 0,5-1,0 mm, y

mézclese en una mezcladora de tambor (aprox. 30-150 rotaciones).

Mezcla final de placebo:

- 5 Pésece celulosa microcristalina (por ejemplo, aprox. 26%), lactosa pulverizada (por ejemplo, aprox. 69%), carboximetilcelulosa de sodio XL (por ejemplo, aprox. 1,9%) y el Aerosil (por ejemplo, aprox. 0,5%), y mézclese en una mezcladora de tambor (aprox. 100-300 rotaciones). Hágase pasar esta mezcla a través de un tamiz de tamaño de malla de aprox. 0,5-10 mm, y mézclese de nuevo (aprox. 100-300 rotaciones).

Añádase el estearilfumarato de sodio (por ejemplo, aprox. 3%) mediante un tamiz manual de aprox. 0,5-1,0 mm, y mézclese en una mezcladora de tambor (aprox. 30-150 rotaciones).

Compresión:

- 10 En una prensa giratoria, comprímase las mezclas finales anteriores en un núcleo de comprimido bicapa de aprox. 100 mg con una capa de placebo (aprox. 77,5 mg) y una capa de ingrediente activo (aprox. 22,5 mg), usando los utensilios específicos para la dosificación (por ejemplo, aprox. de 6 mm, redondo, curvo).

Recubrimiento:

- 15 Prepárese una suspensión en agua con las premezclas de recubrimiento básicas negra, roja, amarilla y/o blanca. Recúbranse los núcleos obtenidos anteriores en una bandeja de recubrimiento perforada, y séquense.

Ejemplo 1.2.3: Comprimido Recubierto de Película

Los comprimidos recubiertos de película, que contienen, por ejemplo, 50 mg del monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, se pueden preparar de la siguiente forma:

Mezcla final:

- 20 Pésece monofumarato de (R)-3-(6-(4-metilfenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano grueso (por ejemplo, aprox. 15,5%), celulosa microcristalina (por ejemplo, aprox. 25%), lactosa pulverizada (por ejemplo, aprox. 53%), carboximetilcelulosa de sodio XL (por ejemplo, aprox. 3%) y Aerosil (por ejemplo, aprox. 0,5%), y mézclese en una mezcladora de tambor (aprox. 100-300 rotaciones). Hágase pasar esta mezcla a través de un tamiz de tamaño de malla de aprox. 0,5-10 mm, y mézclese de nuevo (aprox. 100-300 rotaciones).
- 25 Añádase estearilfumarato de sodio (por ejemplo, aprox. 3%) mediante un tamiz manual de tamaño de malla de aprox. 0,5-1,0 mm, y mézclese en una mezcladora de tambor (aprox. 30-150 rotaciones).

Compresión:

En una prensa giratoria, comprímase la mezcla final anterior en núcleos, usando los utensilios específicos para la dosificación (por ejemplo, aprox. 15*5,9 mm, redondo, curvo).

- 30 Recubrimiento:

Prepárese una suspensión en agua con las premezclas de recubrimiento básicas negra, roja, amarilla y/o blanca. Recúbranse los núcleos obtenidos anteriores en una bandeja de recubrimiento perforada, y séquense.

- 35 La utilidad de los agonistas de $\alpha 7$ nAChR de la invención en el tratamiento de la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno y/o la cataplexia se puede confirmar en una gama de ensayos estándar, incluyendo los que se indican más adelante.

2. Ensayos preclínicos

2.1. Ensayos in vitro: Selectividad de los compuestos A-1 y B-1

En base a los datos de actividad/selectividad que se muestran más adelante, se concluye que dichos compuestos son agonistas selectivos en el $\alpha 7$ -nAChR.

- 40 Ensayos: Para evaluar la actividad de $\alpha 7$ -nAChR, se empleó un ensayo funcional usando células GH3 que expresan $\alpha 7$ -nAChR humano de forma recombinante. Se sembraron 40000 células por pocillo 48 h antes del experimento en placas negras de 96 pocillos (Costar), y se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada (5% de CO₂/95% de aire). El día del experimento, el medio se eliminó sacudiendo las placas, y se reemplazó con 0,1 ml de medio de crecimiento que contenía Fluo-4 0,002 mM (Molecular Probes) en presencia de probenecida 2,5 mM (Sigma). Las células se
- 45 incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada (5% de CO₂/95% de aire) durante 1 h. Las placas se sacudieron para eliminar el exceso de Fluo-4, se lavaron dos veces con disolución salina amortiguada con Hepes (HBSS, en mM: NaCl 130, KCl 5,4, CaCl₂ 2, MgSO₄ 0,8, NaH₂PO₄ 0,9, glucosa 25, Hepes 20, pH 7,4; HBS), y se volvieron a llenar con 0,1 ml de HBS que contenía antagonista cuando fuese apropiado. La incubación en presencia del antagonista duró 3-5

minutos. Las placas se colocaron en la plataforma para placas de células de un dispositivo FLIPR (lector de placas de imágenes fluorométricas, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA). Después de registrar el valor inicial (láser: excitación 488 nm con 1 W, cámara CCD con apertura de 0,4 segundos), se añadieron los agonistas (0,05 ml) a la placa de células usando la pipeteadora FLIPR de 96 puntas, mientras se registraba simultáneamente la fluorescencia.

5 Los datos cinéticos del calcio se normalizaron a la respuesta ajustada máxima inducida por epibatidina, que es un agonista total en $\alpha 7$ -nAChR. Las ecuaciones de Hill de cuatro parámetros se ajustaron a la curva de concentración-respuesta. Los valores de Emax (efecto máximo, en %, comparado con la respuesta a la epibatidina) y EC₅₀ (concentración que produce la mitad del efecto máximo, en μ M) se obtuvieron de este ajuste. Ensayo descrito en: D Feuerbach et al, Neuropharmacology (2005), 48, 215-227.

10 Para evaluar las actividades de los compuestos en los otros receptores (es decir, $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$; $\alpha 4\beta 2$; $\alpha 3\beta 4$ y 5-HT₃), se llevaron a cabo análisis funcionales similares.

	Compuesto B-1	Compuesto A-1
$\alpha 7$ EC ₅₀ (nM) \pm SEM, n	39 \pm 4,7, 18	100 \pm 7,9,17
$\alpha 7$ E _{max} \pm SEM, n	73 \pm 4,1%, 18	85 \pm 5%, 17
$\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ IC ₅₀ (nM) \pm SEM, n	10715 \pm 1376, 6	159222 \pm 4306, 6
$\alpha 4\beta 2$ IC ₅₀ (nM) \pm SEM, n	3981 \pm 770, 6	25119 \pm 4794, 5
$\alpha 3\beta 4$ IC ₅₀ (nM) \pm SEM, n	5248 \pm 609, 5	23097 \pm 4123, 6
5-HT ₃ IC ₅₀ (nM) \pm SEM, n	19054 \pm 3811, 6	22324 \pm 5869, 2

El compuesto A-1 es éster (S)-1-(2-fluoro-fenil)-etílico del ácido (S)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)carbónico.

2.2. Farmacología in vivo

15 2.2.1 Modelo de deficiencia de orexina:

a) Animales.

Se usan ratones transgénicos machos con una inactivación del gen del péptido de orexina. Los ratones con deficiencia de orexina expresan un fenotipo con sucesos de cataplexia (observados como “paros conductuales”) y un patrón de sueño interrumpido, que incluye sueño fragmentado y somnolencia en su periodo activo.

20 b) Evaluación del comportamiento

Los animales se observan y se graban en cinta de video mediante cámaras infrarrojas durante las primeras horas del periodo de oscuridad, que es la fase activa de los roedores nocturnos como los ratones. En este momento, los ratones con deficiencia de orexina muestran la mayoría de los “paros conductuales”. La cantidad de estos sucesos puede aumentar más al presentarse un nuevo entorno. Para este fin, en el entorno de ensayo se colocó nuevo aserrín, una
25 rueda para correr, canicas y túneles. El experimentador cuenta fuera de línea la cantidad de “paros conductuales” para cada hora de registro.

Los paros conductuales se definieron por fases de inactividad total fuera de la caja siguiente, que duró más de 10 segundos, precedido y seguido por actividad locomotora robusta (véase también Scammell et al., 2009, Sleep 32(1): 111-116). Algunos de los animales tienen electrodos de EEG temporales implantados en el cráneo, que están
30 conectados a transmisores. El EEG se registra por medio de un receptor y se almacena en un ordenador para su análisis posterior. El EEG se usa para evaluar y cuantificar el comportamiento del sueño y la fase de vigilia.

c) Protocolo

Se usa un diseño cruzado debido a la alta variabilidad inter- e intraindividuos de los comportamientos a observar. Además, para evitar la habituación al entorno de ensayo, los animales solamente se someten a ensayo una vez por
35 semana en el entorno de ensayo. Durante los días restantes, los animales están en su jaula.

Para cada sesión experimental, se colocan 3-4 ratones en el entorno de ensayo 3 horas antes de la oscuridad. La primera sesión experimental (semana 1) se usa para obtener un valor inicial (sin tratamiento). La segunda y tercera sesiones (semanas 2+3) se usan para el tratamiento (vehículo y compuesto, diseño cruzado, administración 5 minutos antes de la oscuridad). La cuarta y última sesión experimental es de nuevo sin tratamiento para evaluar un valor inicial
40 posterior al tratamiento.

d) Resultados

La Figura 1 ilustra los efectos de 3 mg/kg del compuesto B-4 ((2S,3R)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano), administrado oralmente directamente antes de la oscuridad, sobre el número de episodios narcolépticos (paros conductuales) en ratones con deficiencia de orexina. El compuesto B-4 disminuyó el número de episodios narcolépticos durante todo el periodo de observación de 4 horas en aprox. 25% (Prueba de la t pareada: $t_{14} = 2,48$, $p = 0,03$; Figura 1A+B). La reducción fue más pronunciada durante la primera hora (aprox. 47%; $t_{14} = 2,32$, $p = 0,04$; Figura 1C).

La Figura 2 ilustra los efectos de 10 mg/kg del compuesto B-1, administrado oralmente directamente antes de la oscuridad, sobre el número de episodios narcolépticos (paros conductuales) en ratones con deficiencia de orexina. El compuesto B-1 disminuyó significativamente el número de episodios narcolépticos durante la primera hora del periodo de observación en aprox. 66 % ($p < 0,05$ Anova).

2.2.2 Datos de EEG

a) Animales.

Los animales tienen electrodos temporales de EEG implantados en el cráneo, que están conectados a transmisores.

Los animales se alojaron en grupos (2 a 4) por jaula a una temperatura constante de $22 \pm 1^\circ\text{C}$, en un programa de 12 h de luz y 12 h de oscuridad. El EEG se registra por medio de un receptor y se almacena en un ordenador para su análisis posterior. El EEG se usa para evaluar y cuantificar el comportamiento del sueño y la etapa de vigilia.

b) Protocolo

Se dio a los animales un periodo de aclimatación de 1 día en las jaulas de grabación con los cables de registro conectados. El primer día del experimento, se realizaron registros de EEG continuamente durante un periodo de 22 horas, comenzando a las 11 am, 15 min después de la administración del vehículo. El segundo día del experimento, los registros de EEG se llevaron a cabo de la misma forma, pero 15 minutos después de la administración del fármaco. De esta forma, cada animal sirvió como su propio control. Se grabó a 10 animales simultáneamente en cada experimento.

La evaluación automática del ciclo nictimeral (sueño REM, sueño clásico, estado de consciencia, y un estado de consciencia no vigilante denominado "sopor") se realizó como se describe (Vigouret et al., 1978 Pharmacology 16 Suppl 1:156-73). En el presente contexto, "despertar tranquilo" y "despertar activo" describen animales conscientes en un estado de reposo y en un estado activo, respectivamente, mientras que "REM" y "NREM" representan estados de sueño.

c) Resultados

La Figura 3 ilustra los efectos de 30 mg/kg del compuesto B-1, administrado por vía oral 6 h después de encender las luces (9:00) en ratones ($n=10$), sobre el despertar tranquilo (frecuencia α , 9,5-12,5 Hz), el despertar activo (frecuencia β , 12,5-30,5 Hz; y frecuencia γ , $>30,5$ Hz), sueño REM (frecuencia θ , 4,5-9,5 Hz) y sueño NREM (frecuencia δ , $<4,5$ Hz). El periodo de evaluación mostrado es 3 horas. El compuesto B-1 produce una disminución del sueño NREM, y aumenta el tiempo gastado en despertar tranquilo. La evaluación numérica de la figura 3 se presenta en la tabla 1.

Tabla 1:

	Diferencia media fármaco-vehículo (min) evaluada en el punto de tiempo			
	9:30	10:30	11:30	12:30
Despertar tranquilo (frecuencia α)	14,3	6,1	-1,8	-0,9
Despertar activo (frecuencias β y γ)	0,9	3,6	0,1	0,3
REM (frecuencia θ)	-2,2	-2,1	-0,9	-0,2
NREM (frecuencia δ)	-12,4	-7,1	2,1	-0,1

2.2.3 Telemetil-histamina

La histamina (HA) es liberada en todo el cerebro por las neuronas del núcleo tuberomamilar. Las pruebas indican que las neuronas histaminérgicas tienen un papel principal en el control del estado de consciencia. La HA es metabolizada por la histamina-N-metiltransferasa en tele-metilhistamina (tMHA) en algunos tejidos, incluido el cerebro.

a) Protocolo

Los ratones (n=8) se trataron durante la primera hora del periodo con luz y se sacrificaron 30 minutos después. Se recolectó tejido cerebral y se sometió a análisis de LC-MS (Croyal et al. Analytical Biochemistry, 2011, 409:28-36) para determinar los niveles de t-MHA.

b) Resultados

- 5 La Figura 4 ilustra los efectos de diferentes dosis de los compuestos B1 y A-1, administrados por vía oral a ratones, 30 minutos después de la administración, sobre los niveles de tMHA en el cerebro. Los niveles de tMHA son significativamente elevados para el compuesto B-1 a todas las dosis ensayadas. Para el compuesto A-1, se observa una elevación significativa para la dosis de 10 mg/kg.

3. Pruebas clínicas: Ensayos de mejora

- 10 Las pruebas clínicas de los agonistas de $\alpha 7$ nAChR de la invención se pueden realizar, por ejemplo, en uno de los siguientes diseños del estudio. El médico experto puede observar un número de aspectos de comportamientos y habilidades del paciente. Se dará cuenta de que estos estudios se consideran como directrices, y que ciertos aspectos de los estudios se pueden modificar y redefinir dependiendo de la circunstancia y entorno, por ejemplo.

3.1 Ensayo A: Población de pacientes normales

- 15 Una población de pacientes, con un control normal, recibe dosis una vez al día durante una semana o más, y se analiza. El ensayo está diseñado para permitir la mejora, es decir, que hay un aumento del parámetro medible de la función alterada. Los pacientes se analizan al comienzo y al final del periodo de dosificación, y los resultados se comparan y se analizan. Se puede aplicar una prueba de exposición (tal como un paradigma de privación del sueño) y la inclusión potencial de un control positivo (por ejemplo, Modafinilo).

- 20 3.2 Ensayo B: Población con déficit

- Se dosifica a una población de pacientes con narcolepsia, EDS, cataplexia y/o perturbación del sueño nocturno, una vez al día durante una semana o más, y se analiza. El ensayo está diseñado para permitir la mejora, es decir, que hay un aumento del parámetro medible del dominio alterado. Los ejemplos de estos ensayos incluyen la escala de somnolencia de Epworth (ESS), un diario de sueño (cantidad y duración del sueño diurno y episodios de somnolencia, número de ataques de cataplexia), Prueba de mantenimiento del estado de consciencia (MWT), Prueba de atención prolongada a tareas de respuesta (SART), polisomnografía nocturna, y EEG. Los pacientes se analizan al comienzo y al final del periodo de administración, y los resultados se comparan y se analizan.

3.3 Consideraciones para el diseño de un ensayo

- 30 • Cuando diseña un ensayo, el experto se dará cuenta de la necesidad de protegerse frente a los efectos de suelo y de techo. En otras palabras, el diseño del estudio debería permitir que el dominio específico sea elevado o disminuido de manera medible.
- Las condiciones que alteran artificialmente una función son una forma de analizar la mejora de esa función. Tales condiciones son, por ejemplo, la privación del sueño, el desfase horario o cambio de turno, y retos farmacológicos.
- En todos los ensayos se requiere un control con placebo.
- 35 • Se puede aplicar un control positivo (medicamento aprobado vigente).

Descripción de las Figuras:

Figura 1: Paro conductual, compuesto B-4

Figura 2: Paro conductual, compuesto B-1

Figura 3: Medidas de EEG, compuesto B-1

- 40 Figura 4: Medidas de telemetil histamina, compuestos B-1 y A-1

La invención también proporciona un kit que comprende un agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención, e instrucciones para usar el agonista en el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia, la EDS, la perturbación del sueño nocturno, o la cataplexia, en un sujeto que necesita de dicho tratamiento.

- 45 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un agonista de $\alpha 7$ nAChR de la invención para el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia.

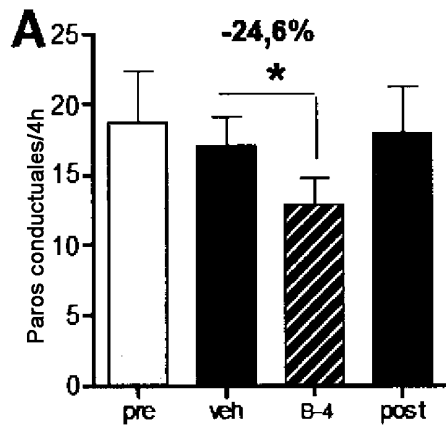
REIVINDICACIONES

1. Un agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 para uso en el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva, la perturbación del sueño nocturno o la cataplexia;
- 5 en el que dicho agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 es (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácidos.
2. El agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 para uso como se define en la reivindicación 1, en el que el uso es el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia.
3. El agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 para uso como se define en la reivindicación 2, en el que la narcolepsia es narcolepsia con cataplexia, narcolepsia sin cataplexia, narcolepsia debida a una afección médica.
- 10 4. Un agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 para uso como se define en la reivindicación 1, para uso en el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la somnolencia diurna excesiva.
5. El agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 para uso como se define en la reivindicación 1, para uso en el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la perturbación del sueño nocturno.
- 15 6. El agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 para uso como se define en la reivindicación 1, para uso en el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la cataplexia.
7. El agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 para uso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la dosis diaria de dicho agonista es de 1 a 1 00 mg.
8. El agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 para uso como se define en la reivindicación 3, en el que la narcolepsia es narcolepsia con cataplexia, y en el que la dosis diaria de dicho agonista es de 1 a 100 mg.
- 20 9. El agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 para uso como se define en la reivindicación 3, en el que la narcolepsia es narcolepsia sin cataplexia, y en el que la dosis diaria de dicho agonista es de 1 a 100 mg.
10. El agonista del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 para uso como se define en la reivindicación 3, en el que la narcolepsia es narcolepsia debida a una afección médica, y en el que la dosis diaria de dicho agonista es de 1 a 100 mg.
- 25 11. Una composición farmacéutica que comprende (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácidos, para uso en el tratamiento, mejora, prevención o retraso del avance de la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva, la perturbación del sueño nocturno, o la cataplexia.
12. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la cantidad de (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano es de 1 a 100 mg.

30

Paro conductual

Periodo de 4 horas



Curso temporal

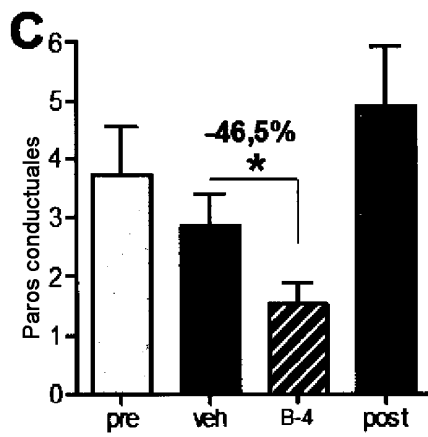
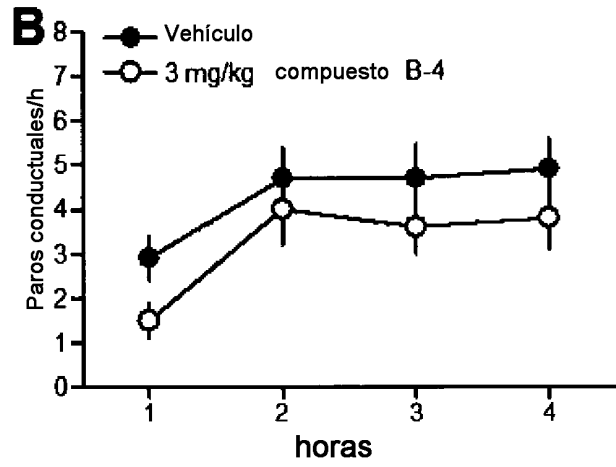
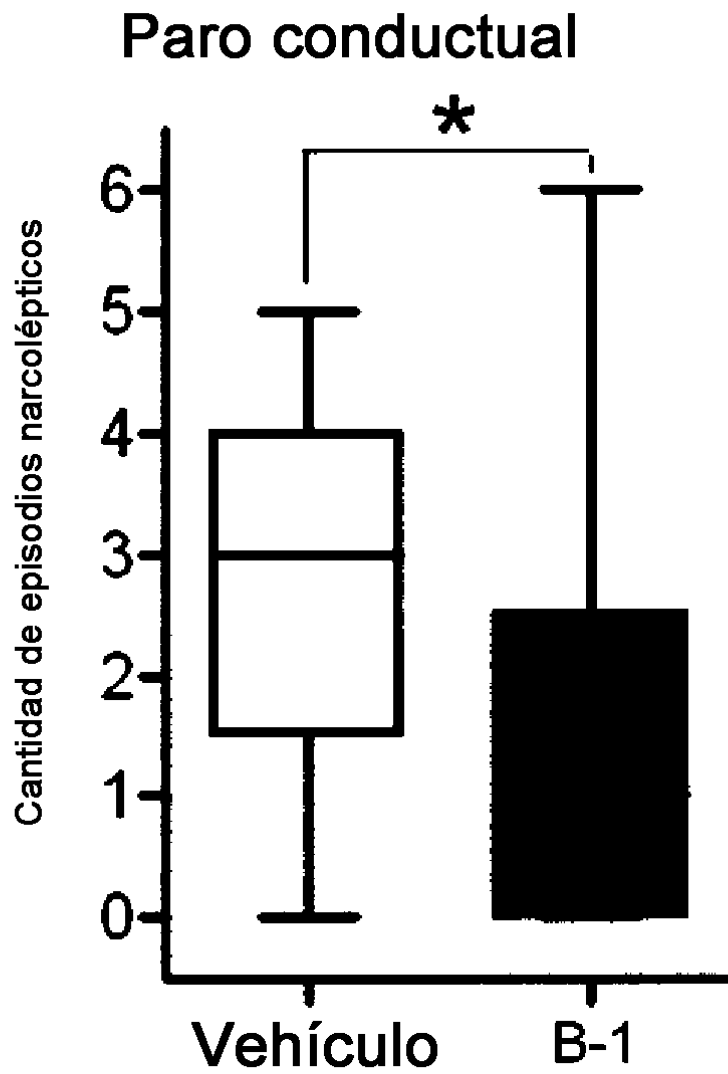


Figura 1



* = $p < 0,05$ Anova, $n = 10$

Figura 2

Medidas de EEG

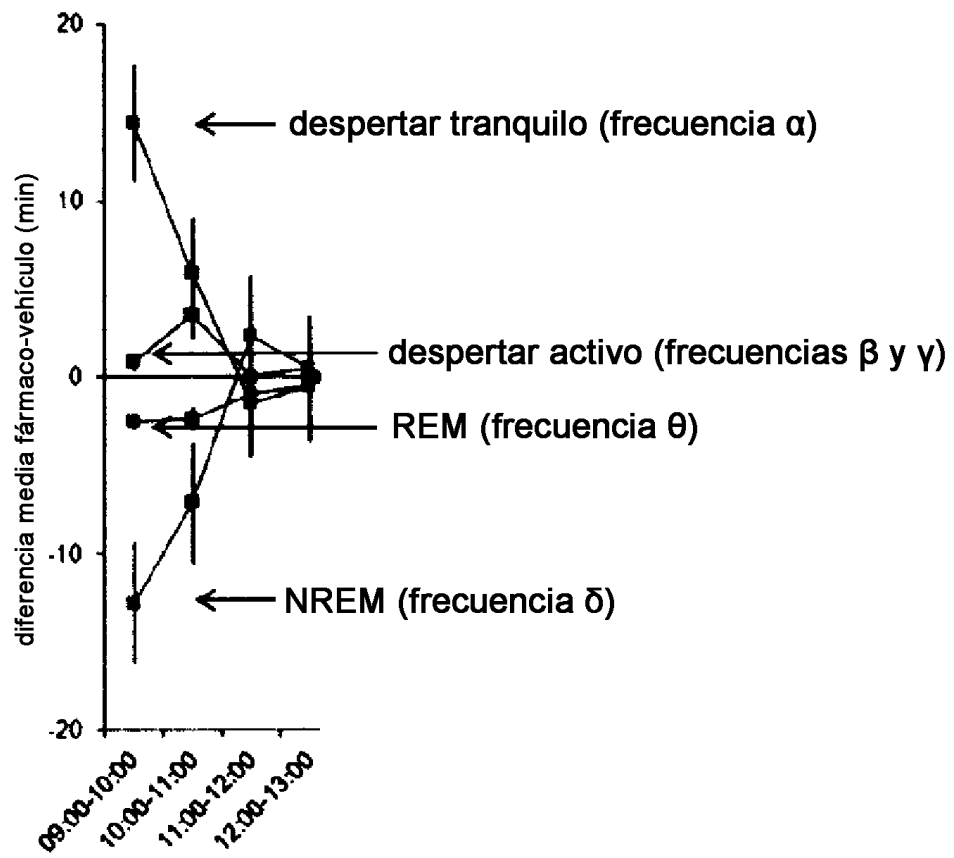


Figura 3

Medidas de telemetil histamina

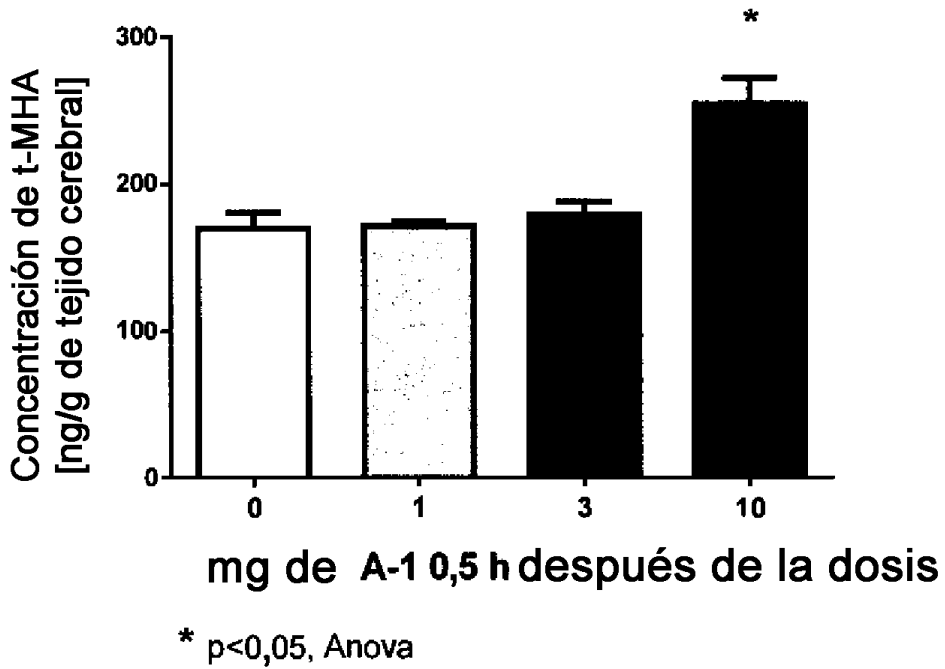
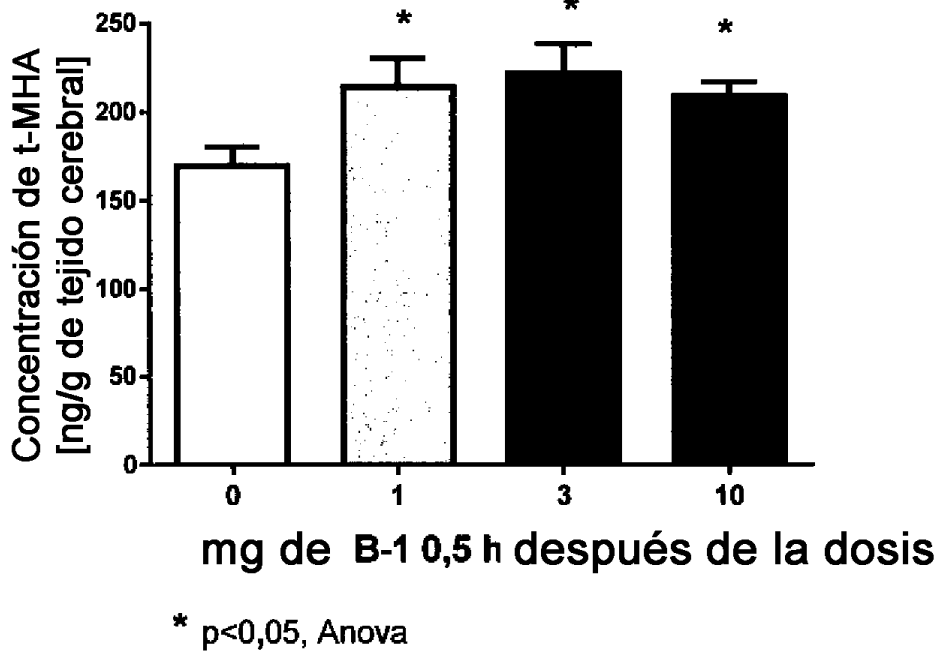


Figura 4