



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.13

(51) Int. Cl. **A61K 31/44** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) Номер заявки
201490832

(22) Дата подачи заявки
2012.10.18

(54) БИОМАРКЕРЫ, ИМЕЮЩИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ОТНОШЕНИИ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ АКТИВАТОРОМ АЛЬФА 7 НИКОТИНОВЫХ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(31) **61/549,319**

(32) **2011.10.20**

(33) **US**

(43) **2015.12.30**

(86) **PCT/IB2012/055692**

(87) **WO 2013/057687 2013.04.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Фойербах Доминик, Гомес-Манкилла
Бальтазар (CH), Хэ Юньшэн, Джонс
Доналд (US), Лопес-Лопес Кристина,
Макаллистер Кевин Холл, Пезу
Николь, Сэндфорд Лиза, Вайсс
Маркус (CH)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) ANATOLY A. MAZUROV ET AL.: "Discovery and Development of [alpha]7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 23, 15 September 2011 (2011-09-15), pages 7943-7961, XP055060345, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm2007672, figure 8

HORENSTEIN NICOLE A. ET AL.: "Multiple Pharmacophores for the Selective Activation of Nicotinic alpha 7-Type Acetylcholine Receptors",

MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 74, no. 6, 2 September 2008 (2008-09-02), pages 1496-1511, XP55060348, ISSN: 0026-895X, figure 1, page 1510, column 2, paragraph 2

L.E. HONG ET AL.: "A CHRNA5 allele related to nicotine addiction and schizophrenia", GENES, BRAIN AND BEHAVIOR, vol. 10, no. 5, 6 April 2011 (2011-04-06), pages 530-535, XP055059804, ISSN: 1601-1848, DOI: 10.1111/j.1601-183X.2011.00689.x, abstract, table 2

NADINE PETROVSKY ET AL.: "Sensorimotor Gating is Associated with CHRNA3 Polymorphisms in Schizophrenia and Healthy Volunteers", NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 35, no. 7, June 2010 (2010-06), pages 1429-1439, XP055059821, ISSN: 0893-133X, DOI: 10.1038/npp.2010.12, abstract, figure 1c

GEORG WINTERER ET AL.: "Risk gene variants for nicotine dependence in the CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 cluster are associated with cognitive performance", AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART B: NEUROPSYCHIATRIC GENETICS, vol. 153B, no. 8, 5 December 2010 (2010-12-05), pages 1448-1458, XP055059810, ISSN: 1552-4841, DOI: 10.1002/ajmg.b.31126, abstract, page 1453, column 1, last paragraph

JOHANSSON I. ET AL.: "CNVs of human genes and their implication in pharmacogenetics", CYTOGENETIC AND GENOME RESEARCH 200903 CH, vol. 123, no. 1-4, March 2009 (2009-03), pages 195-204, XP9168924, ISSN: 1424-8581, DOI: 10.1159/000184709, the whole document

(57) Изобретение относится к способам прогнозирования способности индивида, страдающего когнитивными нарушениями или дисфункциями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, к ответу на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Уровень техники

Когнитивные расстройства были признаны как клинически значимый аспект шизофрении и основной фактор, определяющий успешную функциональную реабилитацию и социальную реинтеграцию (Green, 1996; Green, 2007). Когнитивное расстройство при шизофрении или при других психических заболеваниях представляет собой приобретенное расстройство одной или более из функции памяти, решения проблем, ориентации и/или абстракции, что нарушает способность индивидуума функционировать независимо, что особенно выражено в вербальной памяти, исполнительных функциях, внимании и его активном поддержании, беглости речи и скорости движений, но также включая другие функции. Когнитивные нарушения не являются результатом положительных или отрицательных симптомов расстройства или не связаны с недостаточной мотивацией (Harvey et al., 2004). В большинстве случаев когнитивные расстройства не усугубляются или ослабляются по мере прогрессирования заболевания (Harvey et al., 2004). Нет принятых способов лечения по поводу когнитивных расстройств при шизофрении. Доступные в настоящее время способы антипсихотического лечения не улучшают когнитивную функцию сверх практических эффектов (Goldberg et al., 2007; Keefe et al., 2007).

Несколько серий данных свидетельствуют о том, что альфа 7 никотиновые ацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7$ -nAChR) могут быть вовлечены в когнитивные нарушения при шизофрении. Связь между нарушениями сенсорной синхронизации P50, проявляемыми у лиц, страдающих шизофренией, и дефектом на хромосоме 15q14, сайте гена $\alpha 7$ -nAChR (Chini et al., 1994), была установлена Freedman et al., 1997. Полиморфизмы в промоторной области $\alpha 7$ -nAChR, которые уменьшали транскрипцию, были более распространены у пациентов с шизофренией, чем у контрольных индивидуумов (Leonard et al., 2002). Посмертные исследования продемонстрировали, что уровни $\alpha 7$ -nAChR снижены в мозге страдающего шизофренией пациента (Freedman et al., 1995). Рецепторы $\alpha 7$ -nAChR экспрессированы в ключевых зонах мозга, важных для обучения и памяти (гиппокамп, префронтальная кора и миндалевидные тела). Было показано, что активация $\alpha 7$ -nAChR модулирует высвобождение глутаматергических, ГАМКергических и холинергических нейромедиаторов и улучшает когнитивную функцию на многообразии различных преclinical экспериментальных моделей у животных.

Были разработаны новые активаторы $\alpha 7$ -nAChR для лечения патологических состояний, связанных с дефектными или неадекватно функционирующими никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами. Хотя предполагали, что лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR может уменьшить когнитивные нарушения, противоречивые данные и варьирование индивидуальных когнитивных ответов на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR до настоящего времени препятствовало разработке способов лечения когнитивных нарушений на основе активатора $\alpha 7$ -nAChR, например неизвестно, почему некоторые пациенты не реагируют на эти медикаментозные средства. Следовательно, существует потребность в прогнозировании заранее перед лечением вероятности того, будет ли пациент, страдающий когнитивными нарушениями или дисфункциями, отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR. Соответственно, в данной области существует настоятельная потребность в способах прогнозирования способности пациентов с когнитивными нарушениями или дисфункциями отвечать на активатор $\alpha 7$ -nAChR.

Краткое изложение сущности изобретения

Существует потребность в прогнозировании вероятности того, что пациент будет отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR. Эта цель достигается способами и композициями, предоставленными в настоящем описании. В настоящем изобретении к удивлению было показано, что генетические варианты хромосомного локуса 15q24 представляют собой прогностические маркеры способности пациентов, страдающих когнитивными нарушениями или дисфункциями, отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR.

Поэтому первый предмет изобретения относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у выбранной популяции пациентов, причем популяция пациентов выбрана на основании присутствия по меньшей мере одного характерного SNP (однонуклеотидного полиморфизма) гена субъединицы альфа-5 (CHRNA5) человеческого ацетилхолинового рецептора (SEQ ID NO: 39; хромосома 15 NC_000015.9, цитогенетическая локализация: 15q24; геномные координаты (GRCh37): 78857861-78887610) или гена субъединицы альфа-3 (CHRNA3) человеческого ацетилхолинового рецептора (SEQ ID NO: 40; хромосома 15, NC_000015.9, цитогенетическая локализация: 15q24; геномные координаты: 78885394..78913637, комплемент).

Как описано здесь, характерный SNP, подобный rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), дифференциально присутствует у людей, и вероятность способности пациента отвечать на лечение можно прогнозировать на основании присутствия SNP в виде варианта rs55853698-T в геноме указанного пациента. Следовательно, "характерный SNP" в контексте настоящей заявки относится к специфическому SNP, который обеспечивает возможность заранее перед лечением прогнозировать вероятность того, что пациент, страдающий когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, будет отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR. Характерный SNP в контексте настоящего описания относится к SNP, присутствующим в гене CHNA5 или CHRNA3, и к тем, которые образуют гаплотип,

или с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs. В другом варианте осуществления изобретение относится к способу идентификации характерных SNPs генов CHRNA5 или CHRNA3, включающему стадии:

- а) выбора группы страдающих шизофренией пациентов, достаточно большой для получения статистически значимых результатов; и
- б) получения генотипа указанных пациентов в генетическом локусе гена CHRNA5 или CHRNA3; и
- с) введения указанным пациентам терапевтически эффективного количества активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов; и
- д) выполнения теста оценки когнитивной функции у пациента со стадии с) использованием набора тестов когнитивной функции у страдающих шизофренией пациентов (например, набор тестов при шизофрении CogState™); и
- е) подразделения пациентов со стадии д) на подгруппы отвечающих и не отвечающих на лечение идентификацией тех пациентов, которые проявляют статистически релевантное улучшенное визуальное обучение, способность запоминания, улучшенную когнитивную функцию, улучшенную аргументацию, способность разрешения проблем или улучшения внимания и его активного поддержания ("отвечающие на лечение пациенты"), причем улучшения, измеренные в виде размера эффекта, как описано ниже в разделе "Примеры", составляют по меньшей мере примерно 0,1, или примерно 0,2, или примерно 0,3, или примерно 0,4, или более чем примерно 0,5; и
- ф) анализа последовательности ДНК генетических локусов субпопуляций отвечающих и не отвечающих на лечение пациентов, идентифицированных на стадии е), и отбора тех SNPs, которые присутствуют только в генетических локусах гена CHRNA5 или CHRNA3 отвечающих на лечение пациентов;
- г) идентификации гетерозиготных или гомозиготных характерных вариантов SNP определением корреляции существования SNPs, отобранных на стадии ф), с результатами теста когнитивной функции стадии д).

Способы получения и анализа генотипа пациента в определенном локусе или гене, а также тест оценки когнитивной функции хорошо известны в данной области техники и подробно описаны в настоящей заявке.

Предпочтительно, указанная композиция применяется для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. В одном варианте осуществления когнитивные нарушения, психотические и/или нейродегенеративные расстройства выбраны из группы, состоящей из легкого когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, шизофрении, сосудистой деменции, деменции при СПИДе, сенильной деменции, легкого когнитивного нарушения, связанного с возрастом (MCI), связанного с возрастом нарушения памяти, аутизма, деменции при дегенерации лобной доли, инсульта, дегенеративных расстройств базальных ганглиев, рассеянного склероза, травмы, опухолей мозга, инфекций мозга, гидроцефалии, депрессии, токсических или метаболических расстройств и деменции, вызванных лекарственными средствами.

В другом варианте осуществления композиция применяется у популяции пациентов, выбранной на основании носительства SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) человеческого гена CHRNA5 или SNP, образующего гаплотип вместе с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs.

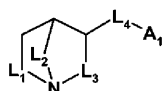
В еще одном варианте осуществления гаплотип SNP содержит по меньшей мере два из SNPs, rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) и rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34).

В определенных вариантах осуществления композиция для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств применяется у популяции пациентов, выбранных на основании носительства гаплотипа SNP, содержит SNPs rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), и где указанные SNPs образуют гаплотип delTTC или insATC. В другом варианте осуществления композиция для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств применяется у пациентов, выбранных на основании гомозиготности в отношении гаплотипов указанных выше характерных SNPs CHRNA5 или характерных SNP CHRNA5, в частности являющихся гомозиготными в отношении SNP rs55853698-T/T (SEQ ID NO: 1) или SNPs rs16969968-G/G (SEQ ID NO: 37).

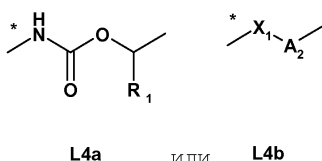
Кроме того, изобретение относится к композициям для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, причем популяция пациентов выбрана на основании носительства характерных SNPs rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) гена CHRNA3 или SNPs, образующих гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с

указанными SNPs, причем гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и причем гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того, что индивидуум не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, в то время как гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-C/T (SEQ ID NO: 3/4) является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

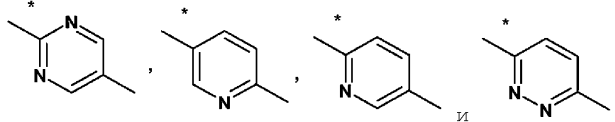
Кроме того, изобретение относится к описанным в настоящей заявке и применяемым для осуществления способов по изобретению композициям, содержащим активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов формулы (I)



где L_1 обозначает $-\text{CH}_2-$; L_2 обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; или L_1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; L_2 обозначает $-\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; L_4 обозначает группу, выбранную из



где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалькильной составляющей; R_1 обозначает водород или C_{1-4} алкил; X_1 обозначает $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$; группа A_2 выбрана из



где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ; A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген; каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, циано или от трех- до шестичленную моноциклическую кольцевую систему, которая может быть ароматической, насыщенной или частично насыщенной и которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и причем каждая кольцевая система может в свою очередь быть замещена один или несколько раз C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогеном, циано, и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген; или две группы R_2 на соседних кольцевых атомах образуют C_{3-4} алкиленовую группу, где 1-2 атома углерода могут быть замещены X_2 , и где C_{3-4} алкиленовая группа может быть замещена одной или несколькими группами R_3 ; каждая группа X_2 независимо обозначает $-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}_4)-$; каждая группа R_4 независимо обозначает водород или C_{1-6} алкил; и каждая группа R_3 независимо обозначает галоген или C_{1-6} алкил; в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

Дополнительный предмет изобретения относится к описанной в настоящей заявке композиции и применяемой для осуществления способов по изобретению композиции, где активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов применяется в виде свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли. В другом варианте осуществления активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представлен в форме его свободного основания или фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли в ассоциации с фармацевтическим носителем или разбавителем.

В другом варианте осуществления изобретения описанная в настоящей заявке и применяемая для осуществления способов по изобретению композиция дополнительно содержит второе средство, улучшающее когнитивную функцию, или терапевтическое соединение, полезное для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу прогнозирования способности к ответу на лечение индивидуума или группы индивидуумов при лечении активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для повышения когнитивных способностей и/или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства, включающему стадии: I)

получения генотипа индивидуума в генетическом локусе гена *CHRNA5*; II) идентификации тех индивидуумов стадии I), которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) гена *CHRNA5*, или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, причем присутствие по меньшей мере одного из SNP или гаплотипов SNPs, указанных выше, является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу прогнозирования способности к ответу на лечение индивидуума или группы индивидуумов при лечении активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для повышения когнитивных способностей и/или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства, включающему стадии: I) получения генотипа индивидуума в генетическом локусе гена *CHRNA3*; II) идентификации тех индивидуумов стадии I), которые являются носителями SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35) гена *CHRNA3* или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, причем гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) или гаплотипов SNP, указанных выше, является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и причем гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того, что индивидуум не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-C/T является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Кроме того, изобретение относится к терапевтическому способу улучшения когнитивных способностей индивидуума и/или лечения индивидуумов, страдающих когнитивным нарушением, психотическим и/или нейродегенеративным расстройством, включающему стадии: III) получения генотипа индивидуума в генетическом локусе гена *CHRNA5*; IV) идентификации тех индивидуумов стадии III), которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) гена *CHRNA5* или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP, причем присутствие по меньшей мере одного из SNPs или гаплотипов SNP является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов; или альтернативно III) получения генотипа индивидуума в генетическом локусе гена *CHRNA3*; IV) идентификации тех индивидуумов стадии III), которые являются носителями SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35) гена *CHRNA3* или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, причем гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и причем гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того, что индивидуум не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-C/T является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и V) введения терапевтического эффективного количества активатора альфа 7 никотинового рецептора тем индивидуумам, которые идентифицированы на стадии IV). В дополнительном варианте осуществления описанные выше стадии I) и III) дополнительно включают стадии: VI) получения биологического образца у указанного индивидуума, причем указанный образец выбран из группы, состоящей из крови, происходящего из крови продукта (такого как лейкоцитарная пленка, сыворотка и плазма), лимфы, мочи, слезной жидкости, слюны, спинномозговой жидкости, буккальных мазков, мокроты, волосных корней, лейкоцитарного образца или образцов ткани или любой их комбинации, и VII) обеспечения контакта биологического образца стадии VI) с реагентом, способным выявить (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) *CHRNA5*, или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или (iii) *CHRNA3* SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4), или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36), или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP.

Предпочтительно, указанные выше способы применяются для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Следовательно, в одном варианте осуществления указанные выше способы дополнительно включают в качестве первой стадии диагностику необходимости в улучшении когнитивных способностей или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства у индивидуума, причем когнитивные нарушения, психотические и/или нейродегенеративные расстройства могут быть выбраны из группы, состоящей из легкого когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, шизофрении, сосудистой деменции, деменции при СПИДе, сенильной деменции, легкого когнитивного нарушения связанного с возрастом (MCI), связанного с возрастом нарушения памяти, аутизма, деменции при дегенерации лобной доли, инсульта, дегенеративных расстройств базальных ганглиев,

рассеянного склероза, травмы, опухолей мозга, инфекций мозга, гидроцефалии, депрессии, токсических или метаболических расстройств и деменции, вызванных лекарственными средствами.

В другом варианте осуществления изобретения в указанных выше способах присутствие (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5, или SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36) или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP, определяется использованием по меньшей мере одного олигонуклеотида, который специфически гибридизируется с определенными областями на молекуле нуклеиновой кислоты, несущей указанный SNP или множество SNP. В частности, присутствие указанных CHRNA5/CHRNA3 SNP может быть выявлено типированием с использованием сиквенс-специфических праймеров (SSP), типированием с использованием сиквенс-специфических олигонуклеотидов (SSO), типированием на основе последовательности (SBT), амплификацией ДНК, такой как полимеразная цепная реакция (PCR, ПЦР), анализом с использованием микрочипа, норзерн-блот-анализом или обращенно-транскрипционной ПЦР.

В другом аспекте изобретения индивидуумов, отобранных в соответствии с описанными выше способами в качестве реагирующих на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для улучшения когнитивных способностей и/или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства, лечат соединением формулы (I). В еще одном варианте осуществления можно совместно вводить второе средство, улучшающее когнитивную функцию, используемое для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, такое как обычное антипсихотическое средство или атипичное антипсихотическое средство.

В другом аспекте описанных способов подлежащая введению доза активатора 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов составляет от примерно 2 мг до примерно 100 мг в день.

Другой вариант осуществления изобретения относится к применению активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для лечения пациента, страдающего когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, или состоянием, при котором играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем пациент, отвечающий на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, был отобран в соответствии с описанными выше способами.

Кроме того, изобретение относится к применению по меньшей мере одного зонда для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRNA3 или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36) или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP, для определения того, реагирует ли индивидуум на лечение агонистом альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств или состояния, при котором играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. В другом аспекте изобретение относится к набору, содержащему по меньшей мере один зонд для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36) или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP. Предпочтительно, указанный набор содержит VIII) средство для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и/или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 и/или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36) и/или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP, и IX) инструкции по применению указанного набора.

Дополнительный предмет изобретения относится к применению набора, предпочтительно, описанного выше набора, пригодного для любого из описанных выше способов или видов применения, причем указанный набор содержит по меньшей мере один зонд для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36) или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP. В связанном варианте осуществления описанный выше набор содержит олигонуклеотидные зонды.

В другом варианте осуществления описанных выше способов и видов применения гаплотип CHRNA5/CHRNA3 SNP состоит по меньшей мере из двух SNP, выбранных из группы, состоящей из rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs6495308 (SEQ ID NO: 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) и rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34). В другом варианте осуществления описанных выше способов или видов применения гаплотип SNP CHRNA5 состоит из характерного SNP rs55853698-T (SEQ ID NO:

1) и по меньшей мере одного дополнительного SNP, выбранного из группы, состоящей из группы, состоящей из rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) и rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34). В связанном варианте осуществления гаплотип SNP выбран из гаплотипа delTTC и insATC, образованного SNP rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7).

Общие определения.

Для облегчения понимания настоящего изобретения сначала определяются отдельные термины. Дополнительные определения представлены по всему подробному описанию.

Термин "содержащие" означает "включающие", например композиция, "содержащая" X, может состоять исключительно из X или может включать какой-либо дополнительный компонент, например X+Y.

Термин "примерно" в отношении числовой величины x означает, например, $x \pm 10\%$.

Термин "средство, улучшающее когнитивную функцию" в контексте настоящего описания относится к любому лекарственному средству, добавке, нутрицевтику, или функциональному пищевому продукту, который по сообщениям улучшает психические функции, такие как познание, память, интеллект, мотивация, внимание и концентрация.

Используемые в настоящем изобретении средства, улучшающие когнитивную функцию, включают без ограничения холинергические соединения, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы и/или ингибиторы бутирилэстеразы (ривастигмин, донезепил, галантамин, гуперзин), ампакины (например, CX614, CX516), мускариновые модуляторы (например, агонисты мускариновых рецепторов), модуляторы NMDA-рецептора (например, положительные модуляторы, антагонисты, мемантин), ингибиторы фосфодиэстеразы (например, ингибиторы PDE4), ноотропные соединения, такие как гипергин, оксирацетам, анирацетам, ацетил-L-карнитин, соединения, полученные из гинко, соединения, содержащиеся в геровиталах (омолаживающих средствах), такие как п-аминобензойная кислота и диэтиламиноэтанол и их производные, и соединения, модулирующие внимание, такие как метилфеникат, томокесетин и модафинил.

Термин "обычные антипсихотические средства" обозначает соединения, которые эффективны при лечении психозов, главным образом посредством антагонизма к D2 рецепторам допамина. Используемый в настоящем описании термин "обычные антипсихотические средства" включает без ограничения галоперидол, дроперидол, молиндон, флуфеназин, тиотиксен, флупентиксол, промазин, пимозид, хлорпромазин, метотримепразин, пипотиазин, трифлуоперазин, тиоридазин, ацетофеназин, хлорпротиксен и мезоридазин.

Термин "атипичные антипсихотические средства" обозначает соединения, которые эффективны при лечении психозов посредством дополнительного и/или механизма, отличного от антагонизма в отношении 2 рецепторов допамина. Используемый в настоящем описании термин "атипичные антипсихотические средства" включает без ограничения клозарил, рисперидон, оланзапин, кветиапин, zipразидон, арипипразол, сертиндол, перфеназин, мезоридазин, прохлорперазин, напроксен и локсапин.

Используемый в настоящем описании термин "активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (активаторы $\alpha 7$ -nAChR)" относится к агонистам $\alpha 7$ -nAChR и положительным аллостерическим модуляторам $\alpha 7$ -nAChR, в частности к соединениям с низкой молекулярной массой (LMW), как описано здесь.

Термин "SNP" в контексте настоящего описания относится к "однонуклеотидному полиморфизму". "SNP" представляет собой генетическое различие между индивидуумами; например, положение одиночного основания в ДНК организмов, которое является переменным. Термин "SNP" определяет специфическую аллель данного гена. Используемый в настоящем описании термин "SNPs" представляет собой множественное число SNP. SNP встречается в полиморфном сайте, занятом одиночным нуклеотидом, который представляет собой сайт различия между аллельными последовательностями. Этому сайту обычно предшествуют и за ним следуют высоко консервативные последовательности аллели (например, последовательности, которые варьируются менее чем у 1/100 или 1/1000 членов популяций). SNPs чаще всего являются диаллельными. Однонуклеотидный полиморфизм обычно возникает вследствие замещения одним нуклеотидом другого в полиморфном сайте. Переход представляет собой замещение одного пурина другим пурином или одного пиримидина другим пиримидином. Трансверсия представляет собой замещение пурина пиримидином или наоборот. Однонуклеотидный полиморфизм может также возникнуть в результате делеции нуклеотида или вставки нуклеотида относительно эталона. SNP может также относиться к полиморфному сайту на одной хромосоме или в пределах области одной хромосомы, причем SNP может относиться к вставке или делеции нескольких пар оснований (например, описанный здесь SNP rs3841325 относится к вставке/делеции 22 пар оснований в положении -71 выше стартового сайта транскрипции человеческого гена CHRНА5). Следовательно, термин "SNP" относится также к об-

ласти гена, имеющей одну из нескольких нуклеотидных последовательностей, обнаруживаемых в этой области гена у различных индивидуумов популяции. Хотя большинство SNPs являются редкими, по оценкам, имеется 5,3 миллиона общих SNPs, каждый с частотой 10-50%, которые составляют основную часть различий последовательностей ДНК между людьми. Такие SNPs присутствуют в человеческом геноме в одной из каждых 600 пар оснований (Kruglyak и Nickerson, *Nature Genet.* 27:235 (2001)). Аллели (варианты), составляющие блоки таких SNPs в тесной физической близости, часто коррелируются, что приводит к сниженной генетической вариативности и определяет ограниченное число "гаплотипов SNP" (Fullerton et al., *Am. J. Hum. Genet.* 67:881 (2000)).

Термин "ген" относится к кодирующей области, функционально связанной с соответствующими регуляторными последовательностями, способной некоторым образом регулировать экспрессию полипептида. Ген включает не транслированные регуляторные области ДНК (например, промоторы, энхансеры, репрессоры и т.д.), предшествующие (находящиеся выше по ходу транскрипции) и следующие (ниже по ходу транскрипции) за кодирующей областью (открытая рамка считывания, ORF), а также, где применимо, вставочные последовательности (т.е. интроны) между отдельными кодирующими областями (т.е. эксонами). Гены могут также включать последовательности, локализующиеся и на 5'-, и на 3'-конце последовательностей, которые присутствуют на транскрипте РНК. Эти последовательности именуются "фланкирующими" последовательностями или областями (эти фланкирующие последовательности расположены ближе к 5' или 3' относительно не транслированной последовательности, присутствующей на транскрипте мРНК). 5'-фланкирующая область может содержать регуляторные последовательности, такие как промоторы и энхансеры, которые контролируют или влияют на транскрипцию гена. 3'-фланкирующая область может содержать последовательности, которые направляют терминацию транскрипции, посттрансляционное расщепление и полиаденилирование.

Термин "легкое когнитивное нарушение" (MCI) в контексте настоящего описания относится к когнитивному нарушению, тяжесть которого выходит за пределы, ожидаемые для индивидуума определенного возраста и образования, но которое значимо не препятствует повседневной деятельности такого индивидуума (Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome". *Arch. Neurol.* 56 (3) : 303-8).

Термин "гаплотип" в контексте настоящего описания относится к группе SNPs, которые, как представляется, не рекомбинируются независимо, и которые могут быть сгруппированы вместе в блоки SNPs. Следовательно, SNPs, которые составляют гаплотип, находятся в дисбалансе связи, и, таким образом, имеют тенденцию наследоваться вместе. В предпочтительном варианте осуществления гаплотип SNP относится к комбинации SNPs, присутствующих в человеческом гене CHR5A5 (SEQ ID NO: 39) и/или гене CHR5A3 (SEQ ID NO: 40), причем SNPs, образующие указанный гаплотип, локализируются в зоне примерно 100000, или примерно 50000, или примерно 30000, или примерно 20000, или примерно 10000 пар оснований выше по ходу транскрипции и/или ниже по ходу транскрипции от положения данного SNP в геноме. "Гаплотип" также относится к определенным комбинациям полиморфных вариантов (SNPs и/или аллелей), наблюдаемых в популяции, в полиморфных сайтах на одной хромосоме или в пределах области одной хромосомы. Описанный здесь "гаплотип" относится к любой комбинации SNPs или полиморфных сайтов. Гаплотип может содержать два или более SNPs/аллелей, и длина геномной области, содержащей гаплотип, может варьироваться от нескольких сотен оснований до сотен тысяч оснований. Специалистам в данной области техники известно, что один и тот же гаплотип может быть описан различным образом путем определения ограничивающих гаплотип аллелей из различных нитей нуклеиновой кислоты. Например, гаплотип delTTC, определяемый SNPs rs3841324-Del (SEQ ID NO: 6), rs503464-T (SEQ ID NO: 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7) по настоящему изобретению, представляет собой такой же гаплотип как GAAdel, определяемый теми же SNPs, в которых аллели определяются из другой нити, или delATC, в котором второй SNP определяется из другой нити. Описанные здесь SNPs дифференциально присутствуют у людей, и их специфическая последовательность указывает на вероятность ответа на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Поэтому эти SNPs и гаплотипы, содержащие указанные SNPs, имеют диагностическую ценность для оценки риска и эффективности лечения у индивидуума. Выявление SNPs или полиморфных областей, образующих гаплотипы, может осуществляться известными в данной области техники способами, используемыми для выявления нуклеотидов в полиморфных сайтах (см. также представленное ниже определение дисбаланса связи).

"Дисбаланс связи" или "LD" относится к ситуации, при которой два или более аллельных варианта связаны, т.е. существует не случайная корреляция между аллельными вариантами в двух или более полиморфных сайтах у индивидуумов в популяции. LD обычно обозначается заглавной буквой D. Нормализация D делением ее на теоретический максимум для наблюдаемых частот аллелей приводит к получению величины D'. Величина 0 для D' указывает на то, что исследованные локусы в действительности независимы друг от друга, тогда как величина 1 демонстрирует полную зависимость. Два или более аллельных вариантов/SNPs, которые связаны, считаются находящимися в дисбалансе связи. В целом, аллельные варианты, которые являются частью гаплотипа или блока гаплотипов, находятся в дисбалансе связи. В данной области техники известны разнообразные способы/метрические показатели для оценки

степени, в которой любые два полиморфных варианта (аллели) или SNPs находятся в LD. Пригодные метрические показатели D' , r^2 и другие (см., например, Hedrick P.W., Genetics, 117(2):331-41, 1987). Используемые здесь полиморфные варианты или SNPs находятся в "прочной LD" и образуют гаплотип, если $D' > 0,8$.

Используемый в настоящем описании термин "индивидуум" относится предпочтительно к человеку, в частности пациенту, у которого диагностировано когнитивное нарушение, шизофрения или другое психическое заболевание, которое представляет собой приобретенную недостаточность одной или нескольких из функции памяти, решения проблем, ориентации и/или абстракции, что нарушает способность индивидуума независимо функционировать. Термины "субъект", "пациент" или "индивидуум" используются взаимозаменяемо.

Термины "когнитивные расстройства/нарушения" и "психотические и/или нейродегенеративные расстройства" относятся к психическим заболеваниям, которые представляют собой приобретенные дефициты одной или нескольких из функции памяти, решения проблем, ориентации и/или абстракции, что нарушает способность индивидуума независимо функционировать. Примерами указанных расстройств являются болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, боковой амиотрофический склероз, нарушение памяти, потеря памяти, недостаточность когнитивной функции, дефицит внимания, расстройство в виде гиперактивности, шизофрения, деменция при болезни Паркинсона и сосудистая деменция.

Подробное описание изобретения

Было обнаружено, что генетические варианты, присутствующие на гене субъединицы альфа-5 человеческого ацетилхолинового рецептора (CHRNA5) (SEQ ID NO: 39) или гене субъединицы альфа-3 человеческого нейронного ацетилхолинового рецептора (CHRNA3) (SEQ ID NO: 40), представляют собой маркеры для прогнозирования вероятности ответа на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR у индивидуума, страдающего когнитивными нарушениями или дисфункциями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChRs), такие как CHRNA5 или CHRNA3, являются членами суперсемейства управляемых лигандами ионных каналов, которые опосредуют быструю передачу сигналов в синапсах. Раскрытые здесь положения настоящего изобретения относятся к способу лечения когнитивных нарушений и дисфункций, психотических и/или нейродегенеративных расстройств активаторами $\alpha 7$ -nAChR, на основании присутствия определенных характерных SNPs в человеческом гене CHRNA5 и/или CHRNA3.

Поэтому способы, композиции и наборы по настоящему изобретению обеспечивают средство для отбора пациентов, страдающих когнитивными нарушениями или дисфункциями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, которые более вероятно будут отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR, посредством этого повышая терапевтическую эффективность таких способов лечения.

Поэтому в одном аспекте изобретение относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у отобранной популяции пациентов, причем популяция пациентов отобрана на основании генотипа пациентов в гене субъединицы альфа-5 человеческого ацетилхолинового рецептора (CHRNA5) или гене субъединицы альфа-3 человеческого нейронного ацетилхолинового рецептора (CHRNA3), и причем указанный генотип указывает на эффективность лечения активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Специфический маркер для прогнозирования ответной реакции на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR может представлять собой SNP и/или полиморфную область. Специалисту в данной области техники известна последовательность нуклеиновых кислот и локализация гена CHRNA5 (локализующегося на человеческой хромосоме: 15 (NC_000015.9 (78857862..78887611) и гена CHRNA3 (локализующегося на человеческой хромосоме: 15 (NC_000015.9 (78885394..78913637, комплемент). Для более легкого понимания настоящего изобретения, описанные здесь SNPs определяются следующим образом:

Название SNP и идентификационный номер последовательности	Последовательность
rs55853698 (SEQ ID NO. 1 или 2) rs55853698-T (SEQ ID NO. 1) rs55853698-G (SEQ ID NO. 2)	CGGGAGCTGTGGCGCGAGCGCCCC[G/T]CTGCTGCGTCTGCCCTCGT TTTGTC
rs6495308 (SEQ ID NO. 3 или 4) rs6495308-C (SEQ ID NO. 3) rs6495308-T (SEQ ID NO. 4)	GTAAGTGTCTGATGGCAGGTTTCTGTC[C/T]TGGGAGAGTAGAGAAGAGGT TTGGG
rs3841324 (SEQ ID NO. 5 или 6) rs3841324-Ins (SEQ ID NO. 5) rs3841324-Del (SEQ ID NO. 6)	GAAGCTCCCGGCGCCTAGCCCCGCC[- /CTATTTCCCTCTGGCCCCGCC]AATCCTCGCCTTGTTCCTTTGGCC
rs55781567 (SEQ ID NO. 7 или 8) rs55781567-C (SEQ ID NO. 7) rs55781567-G (SEQ ID NO. 8)	TTGTCTCAGACTCACACTCAGTGCT[C/G]CATTCCCAAGAGTTTCGCGTT CCCC
rs503464 (SEQ ID NO. 9 или 10) rs503464-A (SEQ ID NO. 9) rs503464-T (SEQ ID NO. 10)	ACAGCTCCCGCCGGGACAGCAGCCTC[A/T]GCCTAGCAGCTTCTGGCGG GCTCGG
rs56182392 (SEQ ID NO. 11 или 12) rs56182392-G (SEQ ID NO. 11) rs56182392-A (SEQ ID NO. 12)	GGAGCTTCCACATGCGTCCCGAGCCC[A/G]CCAGAAGCTGCTAGGCTGA GGCTGC

rs77293642 (SEQ ID NO. 13 или 14) rs77293642-C (SEQ ID NO. 13) rs77293642-T (SEQ ID NO. 14)	CTGCTAGGCTGAGGCTGCTGTCCCGG[C/T]GGGAGCTGTGGCGCGGAGC GGCCCC
rs67624739 (SEQ ID NO. 15 или 16) rs67624739-Ins (SEQ ID NO. 15) rs67624739-Del (SEQ ID NO. 16)	GGAACAAGGCGAGGATTGGGCGGGGC[- /CAGAGGGAAATAGGGGCGGGGC]TAGGCGCCGGGAGCTTCCACATGCG
rs142774214 (SEQ ID NO. 17 или 18) rs142774214-Ins (SEQ ID NO. 17) rs142774214-Del (SEQ ID NO. 18)	GGGCCAAAAGGAACAAGCGAGGATT[- /GGGCGGGGCCAGAGGGAAATAG]GGGCGGGGCTAGGCGCCGGGAGCTT
rs60182379 (SEQ ID NO. 19 или 20) rs60182379-G (SEQ ID NO. 19) rs60182379-T (SEQ ID NO. 20)	GGGGATCGGAGGCGGGGCTATGAATA[G/T]ACCGGACTGGGCCAAAAGG AACAAG
rs77541452 (SEQ ID NO. 21 или 22) rs77541452-A (SEQ ID NO. 21) rs77541452-G (SEQ ID NO. 22)	GACAGGGTTGGACCAGAGGCGGGGCG[A/G]GGTGGGAAAGGGTTGGT GGGGATC
rs72648882 (SEQ ID NO. 23 или 24) rs72648882-G (SEQ ID NO. 23) rs72648882-T (SEQ ID NO. 24)	TGTTATCTTAAGGTGTGCAGTACTA[G/T]GCCAAGGACATCCGGTGGTTA GAGA
rs144334096 (SEQ ID NO. 25 или 26) rs144334096-A (SEQ ID NO. 25) rs144334096-T (SEQ ID NO. 26)	AGAGCAGACATCAATGAATAGCTGTT[A/T]TCTTAAGGTGTGCAGTACTA GGCC
rs114037126 (SEQ ID NO. 27 или 28) rs114037126-C (SEQ ID NO. 27) rs114037126-T (SEQ ID NO. 28)	AGCACAGAGCAGACATCAATGAATAG[C/T]TGTTATCTTAAGGTGTGCAGT GACT
rs140280786 (SEQ ID NO. 29 или 30) rs140280786-A (SEQ ID NO. 29) rs140280786-G (SEQ ID NO. 30)	CGGCTCCCTCTGCCACTGAAGTTAA[A/G]GATAATTGCCTGAATCCCTT CAGC
rs147565924 (SEQ ID NO. 31 или 32) rs147565924-A (SEQ ID NO. 31) rs147565924-C (SEQ ID NO. 32)	TTCTTTGCAACCAGGTTTATTTTC[A/C]CAGATTTACTAGTCTGGAGGGT GGA
rs115662711 (SEQ ID NO. 33 или 34) rs115662711-C (SEQ ID NO. 33) rs115662711-T (SEQ ID NO. 34)	TGGCTCCATTGGATGTAATTACATT[C/T]TCCAGCTGTATTTGGACCTAA GAA
rs1051730 (SEQ ID NO. 35 или 36) rs1051730-C (SEQ ID NO. 35) rs1051730-T (SEQ ID NO. 36)	TGGGCCATCATCAAAGCCCCAGGCTA[C/T]AAACACGACATCAAGTACAAC TGCT
rs16969968 (SEQ ID NO. 37 или 38) rs16969968-G (SEQ ID NO. 37) rs16969968-A (SEQ ID NO. 38)	CTAGAAACACATTGGAAGCTGCGCTC[A/G]ATTCTATTGCTACATTACAA GACA

Предпочтительно, как описано здесь, указанная композиция применяется для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, путем улучшения когнитивных способностей индивидуума. В одном варианте осуществления когнитивные нарушения, психотические и/или нейродегенеративные расстройства выбраны из группы, состоящей из легкого когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции при СПИДе, сенильной деменции, легкого когнитивного нарушения связанного с возрастом (MCI), связанного с возрастом нарушения памяти, аутизма, деменции при дегенерации лобной доли, инсульта, дегенеративных расстройств базальных ганглиев, рассеянного склероза, травмы, опухолей мозга, инфекций мозга, гидроцефалии, депрессии, токсических или метаболических расстройств и деменции, вызванных лекарственными средствами. В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция по изобретению применяется для лечения пациентов, страдающих шизофренией.

Лечение активаторами $\alpha 7$ -nAChR популяции пациентов, отобранной на основании присутствия определенных характерных SNPs в человеческом гене CHRNA5 и/или CHRNA3, ведет к статистически релевантному улучшению способностей к визуальному обучению и памяти, улучшенной когнитивной функции, улучшенным способностям аргументации и решения проблем и улучшениям внимания и его активного поддержания, по сравнению с индивидуумами, не являющимися носителями характерных SNPs, в то время как улучшения, измеренные в виде размера эффекта, как описано в разделе "Примеры", составляют по меньшей мере 0,1, или 0,2, или 0,3, или 0,4, или выше 0,5. Величины размера эффекта будут отличаться в зависимости от применяемых тестов и условия лечения. Фраза "улучшение когнитивных способностей индивидуума" относится к ситуации, при которой: (i) когнитивные навыки или способности, физиологическое состояние и/или психологическое состояние индивидуума считалось бы специалистом в данной области техники выходящим за пределы нормального диапазона здорового индивидуума, и (ii) где лечение композициями по изобретению или в соответствии со способами по изобретению ведет к значительному улучшению, по сравнению с индивидуумами контрольной группы (например, индивидуумами, которые не являются носителями маркерного SNP) или группы плацебо. Улучшение может быть полным (когда, например, по мнению специалиста в данной области техники, оцениваемые показатели состояния пациента укладываются в нормальный диапазон) или частичным, при котором характерные признаки указанного выше состояния индивидуума становятся значительно меньше выраженными, чем они были бы у индивидуума, не получавшего композицию или лечение в соответствии с настоящим изобретением. Частичные результаты лечения могут привести к уменьшению тяжести

указанных выше состояний или патологических симптомов, к увеличению частоты и длительности периодов ремиссии заболевания или предотвращению ухудшения состояния или нетрудоспособности вследствие прогрессирования заболевания. В этом контексте термин "значительно меньше выраженные" относится к состояниям или статусу индивидуума, которого специалист в данной области техники на основании измерения релевантного параметра после лечения композициями по изобретению или в соответствии со способом по изобретению не считал бы полностью здоровым (параметры у пациента могут еще выходить за пределы нормального диапазона), но у которого наблюдалось значительное увеличение релевантного параметра (которое может представлять собой увеличение или уменьшение определенного параметра). Значительное увеличение или уменьшение может быть идентифицировано, например, сравнением результатов лечения отдельных пациентов с индивидуумами контрольной группы (например, с индивидуумами, которые не являются носителями характерного маркерного SNP) или группы плацебо. Специалисту в данной области техники хорошо известен релевантный параметр для определения когнитивных способностей или способностей, физиологического состояния и/или психологического состояния индивидуума и то, как их определить. Специалист в данной области техники (например, врач) может выбрать указанные параметры на основании исследованного связанного с возрастом состояния. Фраза "улучшение когнитивных способностей индивидуума" относится также к ситуации, в которой индивидуум, которого специалист в данной области техники считал бы соответствующим нормальному диапазону (в отношении когнитивных способностей и способностей), желает улучшить свои когнитивные навыки или способности.

В одном варианте осуществления композиция применяется к популяции пациентов на основании носительства SNP rs55853698-T человеческого гена CHRNA5, раскрытого в SEQ ID NO: 1. SNP rs55853698 представляет собой аллель G/T (SEQ ID NO: 1 и 2) с длиной пар оснований 1, находящуюся в положении 78857939 человеческой хромосомы 15. В другом варианте осуществления композиция применяется у популяции пациентов, отобранной на основании носительства SNP rs16969968-G CHRNA5, раскрытого в SEQ ID NO: 37. SNP rs16969968 представляет собой аллель G/A с длиной пар оснований 1, находящуюся в положении 49673482 человеческой хромосомы 15 (SEQ ID NO: 37 и 38).

Специалисту в данной области техники понятно, что несколько SNPs или полиморфных областей существуют в человеческом гене CHRNA5 или в геномных областях человеческой хромосомы 15, образующих гаплотип с SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37). Указанные SNPs или полиморфные области могут локализоваться в зоне примерно 100000 или примерно 50000 или примерно 30000 или примерно 2 0000 или примерно 10000 пар оснований выше и ниже по ходу транскрипции относительно положения SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37). SNPs или полиморфные области, образующие гаплотип с SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), будут в равной степени пригодны для применения в качестве маркеров для прогнозирования ответа на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR. Специалисту в данной области техники известны способы идентификации других SNPs или полиморфных областей, образующих гаплотип с SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) (см., например, Hedrick P.W., Genetics, 1 17(2):331-41, 1987 и представленный выше раздел). Поэтому в другом аспекте изобретение относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения пациентов, страдающих когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, нацеленного на улучшение когнитивных способностей указанных пациентов, причем популяция пациентов отобрана на основании присутствия SNP или полиморфной области, образующих гаплотип с SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37). В еще одном варианте осуществления изобретение также относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения пациентов, страдающих когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, нацеленного на улучшение когнитивных способностей указанных пациентов, причем популяция пациентов отобрана на основании присутствия по меньшей мере одного из следующих SNPs: rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32) и/или rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34), образующих гаплотип с SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и/или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37). На основании изложенного выше композиция, содержащая активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, может применяться для лечения когнитивных, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у популяции пациентов, отобранной на основании носительства SNPs rs3841324-del (SEQ ID NO: 6), rs503464-T (SEQ ID NO: 10) и/или rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), потому что указанные SNPs образуют гаплотип delTTC с rs55853698-T (SEQ ID NO: 1). Альтернативно, популяция пациентов может быть отобрана на основании носительства SNPs rs3841324-инов (SEQ ID NO: 5), или rs503464-A (SEQ ID NO: 9) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), потому что указанные SNPs образуют гаплотип insATC с rs55853698-T (SEQ ID NO: 1). В другом аспекте изобретения популяция пациентов может быть также отобрана на основании генотипа паци-

ентов в субъединице альфа-3 человеческого нейронного ацетилхолинового рецептора (CHRNA3). В одном варианте осуществления композиция применяется для лечения пациентов, страдающих когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, нацеленного на улучшение когнитивных способностей указанных пациентов, в популяции пациентов, отобранной на основании носительства SNP rs6495308 человеческого CHRNA3, раскрытого в SEQ ID NO: 3/4. SNP rs6495308 представляет собой вариант аллели C/T с длиной пары оснований 1, находящейся в положении 78907656 человеческой хромосомы 15 (SEQ ID NO: 3 и 4). В еще одном варианте осуществления изобретение также относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения пациентов, страдающих когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, нацеленного на улучшение когнитивных способностей указанных пациентов, причем популяция пациентов отобрана на основании присутствия SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35). SNP rs1051730 представляет собой вариант аллели C/T с длиной пары оснований 1, находящейся в положении 78894339 человеческой хромосомы 15.

Несколько SNPs или полиморфных областей существуют в человеческом гене CHRNA3 (например, SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36)). Указанные SNPs или полиморфные области могут быть расположены в зоне примерно 100000 или примерно 50000 или примерно 30000 или примерно 20000 или примерно 10000 пар оснований выше и ниже по ходу транскрипции от положения rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36). SNPs или полиморфные области, образующие гаплотип с SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или SNP rs1051730-C (SEQ ID NO: 35/36), одинаково пригодны для использования в качестве маркеров для прогнозирования способности к ответу на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR. Поэтому в другом аспекте изобретение относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у отобранной популяции пациентов, причем популяция пациентов отобрана на основании присутствия SNP или полимерной области, образующих гаплотип с rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или SNP rs1051730-C (SEQ ID NO: 35/36). Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того, что индивидуум не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-C/T является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

В другом варианте осуществления изобретения композиция для лечения пациентов, страдающих когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, применяется у пациентов, отобранных на основании их гомозиготности/гетерозиготности в отношении указанных выше характерных гаплотипов SNPs CHRNA5 или CHRNA3 или характерных гаплотипов SNP CHRNA5 или CHRNA3, в частности гомозиготности в отношении SNPs rs55853698-T/T (SEQ ID NO: 1) или rs16969968-G/G (SEQ ID NO: 37), rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) и/или гомозиготности/гетерозиготности в отношении SNP rs6495308-C/C или C/T (SEQ ID NO: 3/4) или SNPs, образующих гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs.

Активаторы $\alpha 7$ -nAChR с низкой молекулярной массой: Агонисты $\alpha 7$ -nAChR с низкой молекулярной массой: В одном варианте осуществления применяемый активатор $\alpha 7$ -nAChR представляет собой агонист $\alpha 7$ -nAChR.

Агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, которое связывается с рецептором, содержащим субъединицу $\alpha 7$ -nAChR *in vivo* и *in vitro*, и активирует рецептор. Активацию можно измерить способом, описанным в заявке на Международный патент WO 2001/85727, т.е. функциональным анализом аффинитета в гомомерном $\alpha 7$ -nAChR, проводимым с линией крысиных гипофизарных клеток, устойчиво экспрессирующих $\alpha 7$ -nAChR. В качестве показателя используется входящий ток кальция после стимуляции рецептора, по сравнению с эпибатином. "Агонисты $\alpha 7$ -nAChR" в соответствии с изобретением обычно вызывают входящий ток кальция, составляющий по меньшей мере 50% максимального входящего тока, вызванного эпибатином, при величине EC_{50} по меньшей мере 1 мкМ; предпочтительные агонисты вызывают входящий ток кальция по меньшей мере 75% максимального входящего тока, вызванного эпибатином, при величине EC_{50} по меньшей мере 400 нМ; более предпочтительные агонисты вызывают входящий ток кальция по меньшей мере 85% максимального входящего тока, вызванного эпибатином, при величине EC_{50} по меньшей мере 50 нМ.

Предпочтительные агонисты $\alpha 7$ -nAChR должны хорошо всасываться из желудочно-кишечного тракта, должны быть достаточно метаболически устойчивыми и обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами. Дополнительные предпочтительные агонисты $\alpha 7$ -nAChR активно связываются *in-vivo* с $\alpha 7$ -nAChRs, в то же время проявляя небольшой аффинитет в отношении других рецепторов, в частности, в отношении других nAChRs, например $\alpha 4\beta 2$ nAChR, в отношении мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, например M1, и/или 5-HT₃ рецептора. Еще одни предпочтительные агонисты $\alpha 7$ -

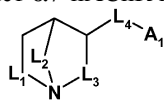
nAChR эффективно проникают через гематоэнцефалический барьер. Предпочтительные агонисты $\alpha 7$ -nAChR должны быть нетоксичными и демонстрировать незначительное количество побочных эффектов. Кроме того, предпочтительный агонист $\alpha 7$ -nAChR должен быть способен существовать в физической форме, которая устойчива, не гигроскопична и легко включаться в состав лекарственного средства.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой селективный агонист $\alpha 7$ -nAChR, т.е. является селективным в отношении рецептора, содержащего субъединицу $\alpha 7$ -nAChR, поскольку можно было бы ожидать, что такой агонист вызовет меньшее число побочных эффектов, чем не селективный агонист, у получающего лечение индивидуума. Агонист, являющийся селективным в отношении рецептора, содержащего субъединицу $\alpha 7$ -nAChR, обладает функциональным аффинитетом к такому рецептору в гораздо более высокой степени, например по меньшей мере 10-кратного различия аффинитета по величине EC_{50} , предпочтительно по меньшей мере 20-кратного, предпочтительнее по меньшей мере 50-кратного, по сравнению с любым другим никотиновым ацетилхолиновым рецептором. Для оценки аффинитета агонистов $\alpha 7$ -nAChR по изобретению в отношении других никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, можно применять способ, описанный в заявке на Международный патент WO 2001/85727, т.е. для оценки аффинитета в отношении человеческого $\alpha 4\beta 2$ nAChR, и аналогичный функциональный анализ проводят с использованием линии человеческих эмбриональных почечных клеток, устойчиво экспрессирующих человеческий подтип $\alpha 4\beta 2$, и для оценки активности соединений по изобретению в отношении "ганглионарного подтипа" и "мышечного типа" никотинового рецептора, аналогичные функциональные анализы проводят с использованием линии человеческих эмбриональных почечных клеток, устойчиво экспрессирующих человеческий "ганглионарный подтип", или клеточной линии, эндогенно экспрессирующей человеческий "мышечный тип" никотиновых рецепторов.

В последние 15 лет много усилий было сосредоточено на разработке селективных агонистов $\alpha 7$ nAChR, что привело к открытию многих различных хемотипов, проявляющих указанную селективную активность. Эти усилия резюмированы в обзоре Horenstein et al. (Mol. Pharmacol., 2008, 74, 1496-1511), в котором описано не менее чем 9 различных семейств агонистов $\alpha 7$ nAChR, у большинства из которых были обнаружены селективные агонисты. Действительно, несколько перспективных лекарственных средств, имеющих агонистический в отношении $\alpha 7$ nAChR тип действия, вступили в преклинические или даже клинические испытания (см. обзор: Broad et al., Drugs of Future, 2007, 32(2), 161-170; Romanelli et al., Expert Opin. Ther. Patents, 2007, 17(11), 1365-1377). Примерами таких соединений - тоже относящихся к разнообразным хемотипам - являются MEM3454, MEM63908, SSR180711, GTS21, EVP6124, ABT107, ABT126, TC-5619, AZD-6319 и SAR-130479. Другие агонисты $\alpha 7$ nAChR и их применение в качестве фармацевтических средств известны, например, из заявок на Международные патенты WO 2001/85727, WO 2004/022556, WO 2005/123732, WO 2006/005608, WO 2007/045478, WO 2007/068476 и WO 2007/068475.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 1500 Да. В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 1000 Да. В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 800 Да. В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 500 Да.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение формулы (I)

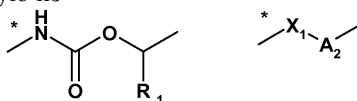


где L_1 обозначает $-CH_2-$; L_2 обозначает $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$; и L_3 обозначает $-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-$;

или

L^1 обозначает $-CH_2-CH_2-$; L_2 обозначает $-CH_2-$; и L_3 обозначает $-CH_2-CH_2-$;

L_4 обозначает группу, выбранную из



L4a

или

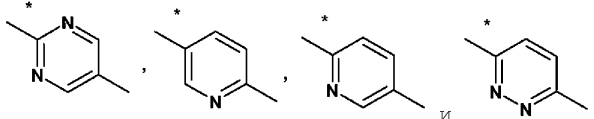
L4b

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалькильной составляющей;

R_1 обозначает водород или C_{1-4} алкил;

X_1 обозначает $-O-$ или $-NH-$;

группа A_2 выбрана из



где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ;

A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген;

каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, циано или от трех- до шестичленную моноциклическую кольцевую систему, которая может быть ароматической, насыщенной или частично насыщенной, и которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и причем каждая кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода, и не более чем 2 атома серы, и причем каждая кольцевая система может в свою очередь быть замещена один или несколько раз C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогеном или циано, и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген;

или две группы R_2 на соседних кольцевых атомах образуют C_{3-4} алкиленовую группу, где 1-2 атома углерода могут быть замещены X_2 , и где C_{3-4} алкиленовая группа может быть замещена одной или несколькими группами R_3 ;

каждая группа X_2 независимо обозначает -O- или -N(R_4)-;

каждая группа R_4 независимо обозначает водород или C_{1-6} алкил; и

каждая группа R_3 независимо обозначает галоген или C_{1-6} алкил;

в форме свободного основания или в форме кислотнo-аддитивной соли.

Пока нет иных указаний, выражения, используемые в настоящем изобретении, имеют следующее значение:

"Алкил" представляет прямоцепочечную или разветвленноцепочечную алкильную группу, например метил, этил, н- или изопропил, н-, изо-, втор- или трет-бутил, н-пентил, н-гексил; C_{1-6} алкил предпочтительно представляет прямоцепочечный или разветвленноцепочечный C_{1-4} алкил при особом предпочтении, отданном метилу, этилу, н-пропилу, изопропилу и трет-бутилу.

Каждая алкильная часть "алкокси", "галогеналкила" и т.д. должна иметь такое же значение, как описано в указанном выше определении "алкила", в частности в отношении линейности и предпочтительного размера.

Заместитель, замещенный "один или несколько раз", например, как определено для A_1 , предпочтительно замещен одним-тремя заместителями. Галоген представляет собой в целом фтор, хлор, бром или йод; предпочтительно фтор, хлор или бром. Галогеналкильные группы предпочтительно имеют длину цепи от 1 до 4 атомов углерода и представляют собой, например фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, пентафторэтил, 1,1-дифтор-2,2,2-трихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил, 2,2,3,3-тетрафторпропил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил или 2,2,3,4,4,4-гексафторбутил;

предпочтительно -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CH₃, -CF₂CH₃ или -CH₂CF₃.

В контексте изобретения определения "две группы R_2 на соседних кольцевых атомах образуют C_{3-4} алкиленовую группу, где 1-2 атома углерода могут быть замещены X_2 " или "две группы R_5 на соседних кольцевых атомах образуют C_{3-4} алкиленовую группу, где 1-2 атома углерода могут быть замещены X_3 " охватывают -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- и -CH₂-CH₂-NH-. Примером замещенной группы является -CH₂-CH₂-N(CH₃)-.

В контексте изобретения определение A_1 или A_3 как "от пяти- до десятичленной моноциклической или конденсированной полициклической ароматической кольцевой системы" охватывает C_6 - или C_{10} -ароматическую углеводородную группу или от пяти- до десятичленную гетероциклическую ароматическую кольцевую систему. "Полициклическая" означает предпочтительно бициклическую.

В контексте изобретения определение R_2 как "от трех- до шестичленной моноциклической кольцевой системы" охватывает C_6 -ароматическую углеводородную группу, от пяти- до шестичленную гетероциклическую ароматическую кольцевую систему и от трех- до шестичленную моноциклическую алифатическую или гетероциклическую кольцевую систему.

C_6 - или C_{10} -ароматическая углеводородная группа представляет собой обычно фенил или нафтил, в частности, фенил.

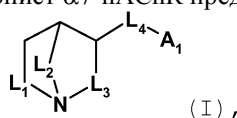
Предпочтительно, но также в зависимости от определения заместителя, "от пяти- до десятичленные гетероциклические ароматические кольцевые системы" состоят из 5-10 кольцевых атомов, из которых 1-3 кольцевых атома представляют собой гетероатомы. Такие гетероциклические ароматические кольцевые системы могут присутствовать в виде одиночной кольцевой системы или в виде бициклических или трициклических кольцевых систем; предпочтительно, в виде одиночных кольцевых систем или в виде бенз-аннелированных кольцевых систем. Бициклические или трициклические кольцевые системы могут быть образованы аннелированием двух или более колец или мостиковым атомом, например кислорода, серы, азота. Примерами гетероциклических кольцевых систем являются: имидазо[2,1-b]тиазол, пиррол,

пирролин, пирролидин, пиразол, пиразолин, пиразолидин, имидазол, имидазолин, имидазолидин, триазол, триазолин, триазолидин, тетразол, фуран, дигидрофуран, тетрагидрофуран, фуразан (оксадиазол), диоксолан, тиофен, дигидротиофен, тетрагидротиофен, оксазол, оксазолин, оксазолидин, изоксазол, изоксазолин, изоксазолидин, тиазол, тиазолин, тиазолидин, изотиазол, изотиазолин, изотиазолидин, тиадиазол, тиадиазолин, тиазолидин, пиридин, пиперидин, пиридазин, пиразин, пиперазин, триазин, пиран, тетрагидропиран, тиопиран, тетрагидротиопиран, оксазин, тиазин, диоксин, морфолин, пурин, птеридин и соответствующие бенз-аннелированные гетероциклы, например индол, изоиндол, кумарин, изохинолин, хинолин и тому подобные. Предпочтительными гетероциклами являются: имидазо[2,1-b]тиазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, триазол, пиррол, фуран, тетрагидрофуран, пиридин, пиримидин, имидазол или пиразол.

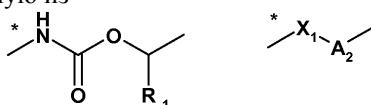
В контексте изобретения от трех- до шестичленных моноциклических алифатических кольцевых систем представляют собой обычно циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

За счет асимметрического атома (атомов) углерода, который может присутствовать в соединениях формулы (I) и соединения формулы (II), соединения могут существовать в оптически активной форме или в форме смесей оптических изомеров, например, в форме рацемических смесей или диастереомерных смесей. Все оптические изомеры и их смеси, включая рацемические смеси, являются частью настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение формулы (I)

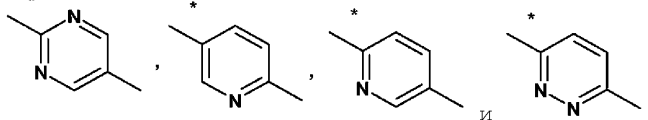


где L_1 обозначает $-\text{CH}_2-$; L_2 обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; L_4 обозначает группу, выбранную из



L4a или **L4b** ,

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалькильной составляющей; R_1 обозначает водород или C_{1-4} алкил; X_1 обозначает $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$; группа A_2 выбрана из

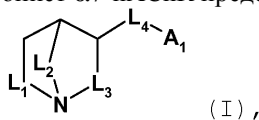


где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ;

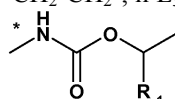
A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген;

каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси или галоген.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение формулы (I)



где L_1 обозначает $-\text{CH}_2-$; L_2 обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2-$; L_4 обозначает



L4a ,

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалкильной составляющей;

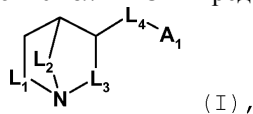
R_1 обозначает водород или C_{1-4} алкил;

A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем кольцевая система может быть замещена один или несколько раз

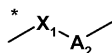
R_2 , и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген; и

каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси или галоген.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение формулы (I)

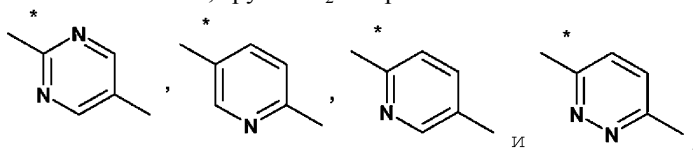


где L_1 обозначает $-CH_2-$; L_2 обозначает $-CH_2-CH_2-$; и L_3 обозначает $-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-$; L_4 обозначает



L4b

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалильной составляющей; группа X_1 обозначает $-O-$ или $-NH-$; группа A_2 выбрана из

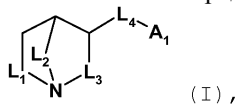


где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ;

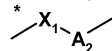
A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и где кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и где заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген; и

каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси или галоген.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение формулы (I)

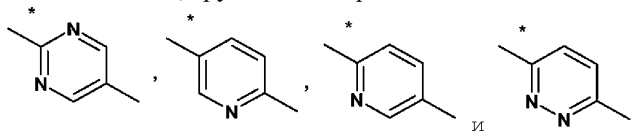


где L_1 обозначает $-CH_2-CH_2-$; L_2 обозначает $-CH_2-$; и L_3 обозначает $-CH_2-CH_2-$; L_4 обозначает



L4b

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалильной составляющей; группа X_1 обозначает $-O-$ или $-NH-$; группа A_2 выбрана из



где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ;

A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и где кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и где заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген; и

каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси или галоген.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы P1; группа P1 представляет собой группу, состоящую из

- А-1: Сложный (S)-1-(2-фторфенил)этиловый эфир (S)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)карбаминовой кислоты;
- А-2: Сложный (R)-1-(2-хлорфенил)этиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)карбаминовой кислоты;
- А-3: Сложный (S)-1-фенилэтиловый эфир (S)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)карбаминовой кислоты;
- В-1: (R)-3-(5-фенилпиримидин-2-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-2: (R)-3-(5-п-толилпиримидин-2-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-3: (R)-3-(5-(2-фтор-4-метилфенил)пиримидин-2-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-4: (R)-3-(5-(3,4-диметилфенил)пиримидин-2-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-5: (R)-3-(6-п-толилпиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-6: (R)-3-(6-фенилпиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-7: (R)-3-(6-(3,4-диметилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-8: (R)-3-[6-(2-фтор-4-метилфенил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-9: (R)-3-[6-(4,5-диметил-2-фторфенил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-10: (R)-3-[6-(3,4-диметилфенил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-11: (R)-3-[6-(4-метилфенил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-12: (R)-3-[6-(2,5-дифтор-4-метилфенил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-13: (2S,3R)-3-[6-(1H-индол-5-ил)пиридазин-3-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-14: (2R,3S)-3-[6-(1H-индол-5-ил)пиридазин-3-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-15: (2S,3R)-3-[5-(1H-индол-5-ил)пиримидин-2-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-16: (2R,3S)-3-[5-(1H-индол-5-ил)пиримидин-2-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-17: 3-[6-(1H-индол-5-ил)пиридин-3-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-18: (2S,3R)-2-метил-3-[6-(5-метилтиофен-2-ил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;
- В-19: 3-[6-(2,3-диметил-1H-индол-5-ил)пиридазин-3-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-20: транс-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил) - (6-фенилпиридин-3-ил) амин;

В-21: транс- [6- (1Н-индол-5-ил) пиридин-3-ил] - (2-метил-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил) амин;

С-1: (4S, 5R) -4- [5- (1Н-индол-5-ил) пиримидин-2-илокси] -1-азабицикло[3.3.1]нонан;

С-2: 5-{2- [(4S, 5R) - (1-азабицикло[3.3.1]нон-4-ил) окси] пиримидин-5-ил} -1, 3-дигидроиндол-2-он;

С-3: (4S, 5R) -4- [6- (1Н-индол-5-ил) пиридин-3-илокси] -1-азабицикло[3.3.1]нонан;

С-4: (4S, 5R) -4- [5- (1Н-индол-5-ил) пиридин-2-илокси] -1-азабицикло[3.3.1]нонан;

С-5: (4S, 5R) -4- [6- (1Н-индол-5-ил) пиридазин-3-илокси] -1-азабицикло[3.3.1]нонан;

С-6: 5-{6- [(4S, 5R) - (1-азабицикло[3.3.1]нон-4-ил) окси] пиридазин-3-ил} -1, 3-дигидроиндол-2-он;

С-7: (1-азабицикло[3.3.1]нон-4-ил) - [5- (1Н-индол-5-ил) пиридин-2-ил] амин;

С-8: (1-азабицикло[3.3.1]нон-4-ил) - [5- (1Н-индол-5-ил) пиримидин-2-ил] амин;

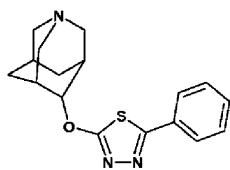
С-9: (1-азабицикло[3.3.1]нон-4-ил) - [6- (1Н-индол-5-ил) пиридин-3-ил] амин;

С-10: (1-азабицикло[3.3.1]нон-4-ил) - [6- (1Н-индол-5-ил) пиридин-3-ил] амин;

С-11: (1-азабицикло[3.3.1]нон-4-ил) - [5- (1Н-индол-4-ил) пиримидин-2-ил] амин;

С-12: (1-азабицикло[3.3.1]нон-4-ил) - [6- (1Н-индол-5-ил) пиридазин-3-ил] амин;

Д-1: 4- (5-фенил-1, 3, 4-тиадиазол-2-илокси) -1-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан, имеющий формулу



Д-1а: (4S) -4- (5-фенил-1, 3, 4-тиадиазол-2-илокси) -1-

азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан;

D-1b: 4-(6-(1H-индол-5-ил)пиридазин-3-илокси)-1-

азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан;

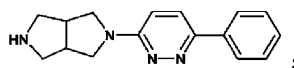
D-1c: 4-(6-(1H-индол-5-ил)пиридин-3-илокси)-1-

азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан;

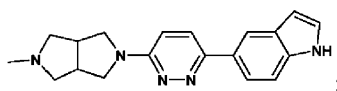
D-1d: 4-(5-(1H-индол-5-ил)пиримидин-2-илокси)-1-

азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан;

D-2: 2-(6-фенилпиридазин-3-ил)октагидропиррол[3,4-с]пиррол, имеющий формулу

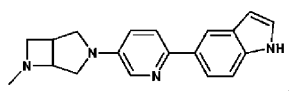


D-3: 5-[6-(5-метилгексагидропиррол[3,4-с]пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-1H-индол, имеющий формулу



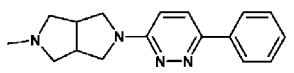
D-3a: 5-[6-(цис-5-метилгексагидропиррол[3,4-с]пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-1H-индол;

D-4: 5-[5-{6-метил-3,6-диазацикло[3.2.0]гепт-3-ил}пиридин-2-ил]-1H-индол, имеющий формулу



D-4a: 5-[5-{(1R,5R)-6-метил-3,6-диазацикло[3.2.0]гепт-3-ил}пиридин-2-ил]-1H-индол;

D-5: 2-Метил-5-(6-фенилпиридазин-3-ил)октагидропиррол[3,4-с]пиррол, имеющий формулу



D-6: 5-{6-[1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]пиридазин-3-ил}-1H-индол;

D-6a: 5-{6-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]пиридазин-3-ил}-1H-индол;

D-7: 5-{6-[1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]пиридазин-3-ил}-1,3-дигидроиндол-2-он;

D-7a: 5- {6- [(3R) 1-азабицикло [2.2.2] окт-3-илокси] пиридазин-3-ил} -1,3-дигидроиндол-2-он;

D-8: N- (1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -1H-индазол-3-карбоксамид;

D-8a: N- ((3R) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -1H-индазол-3-карбоксамид;

D-8b: N- ((3S) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -1H-индазол-3-карбоксамид;

D-9: N- (1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -5- (трифторметокси) -1H-индазол-3-карбоксамид;

D-9a: N- ((3R) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -5- (трифторметокси) -1H-индазол-3-карбоксамид;

D-9b: N- ((3S) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -5- (трифторметокси) -1H-индазол-3-карбоксамид;

D-10: N- (2- ((3-пиридинил) метил) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) бензофуран-2-карбоксамид;

D-10a: (2S, 3R) -N- (2- ((3-пиридинил) метил) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) бензофуран-2-карбоксамид;

D-11: N- (2- ((3-пиридинил) метил) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -3,5-дифторбензамид;

D-11a: (2S, 3R) -N- (2- ((3-пиридинил) метил) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -3,5-дифторбензамид;

D-11b: N- (2- ((3-пиридинил) метил) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид;

D-11c: (2S, 3R) -N- (2- ((3-пиридинил) метил) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид;

D-11d: N- (2- ((3-пиридинил) метил) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -5- (2-пиридинил) тиофен-2-карбоксамид;

D-11e: (2S, 3R) -N- (2- ((3-пиридинил) метил) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -5- (2-пиридинил) тиофен-2-карбоксамид;

D-12: 4- (5-метилоксазол [4,5-b] пиридин-2-ил) -1,4-диазабицикло [3.2.2] нонан;

D-13: [N- [(3R) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил] -4-хлорбензамид;

D-14: (1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) амид фтор [2,3-с] пиридин-5-карбоновой кислоты;

D-15: (1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил) амид 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбоновой кислоты;

D-16: (4-пиридин-3-иленил) амид 5-морфолин-4-илпентановой кислоты;

D-17: N-{4-[4-(2,4-диметоксифенил)пиперазин-1-ил]бутил}-4-пиридин-2-илбензамид;

D-18: 1-[6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил]-3-(4-пиперидин-1-илбутил)мочевина;

D-19: 7,8,9,10-тетрагидро-6,10-метан-6H-пиразин-(2,3-h)(3)-бензазепин;

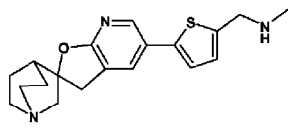
D-20: (2'R)-спиро-[1-азабицикло[2.2.2]октан-3,2'(3'H)-фтор[2,3-b]пиридин];

D-21: Сложный 4-бромфениловый эфир 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-карбоновой кислоты;

D-22: 3-[1-(2,4-Диметоксифенил)мет-(E)-илиден]-3,4,5,6-тетрагидро-[2,3']бипиридирил;

D-23: (1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил) амид 7-(2-метоксифенил)бензофуран-2-карбоновой кислоты;

D-24: N-метил-1-{5-[3'H-спиро[4-азабицикло[2.2.2]октан-2,2'-фтор[2,3-b]пиридин]-5'-ил]-2-тиенил}метанамином, имеющий формулу



D-24a: N-метил-1-{5-[(2R) -3'H-спиро[4-азабицикло[2.2.2]октан-2,2'-фтор[2,3-b]пиридин]-5'-ил]-2-тиенил}метанамином;

D-24b: N-метил-1-{5-[(2S) -3'H-спиро[4-азабицикло[2.2.2]октан-2,2'-фтор[2,3-b]пиридин]-5'-ил]-2-тиенил}метанамином;

D-25a: 6-[(Анилинкарбонил)]-N-[(3R) -1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25b: N-[(3R) -1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(4-хлорфенил)амино]карбонил)амино-1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25c: N-[(3R) -1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(2-

метоксифенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25d: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(4-

метоксифенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25e: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(2-

фенилэтил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25f: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(3-

цианофенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25g: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(3-

бромфенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25h: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(2-

этоксифенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25i: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(4-

(диметиламино) фенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-

карбоксамид;

D-25j: N-(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(2-

нитрофенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25k: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(2, 6-

дифторфенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25l: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(2, 4-

дихлорфенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25m: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(3-

(трифторметил) фенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-

карбоксамид;

D-25n: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(3, 4, 5-

триметоксифенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-

карбоксамид;

D-25o: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(4-

метокси-3- (трифторметил) фенил) амино] карбонил} амино) -1-

бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25p: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(3-

метоксифенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25q: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(3-

трифторметоксифенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-

карбоксамид;

D-25r: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-([(трет-

бутиламино) карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

- D-25s: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-{[(циклогексиламино)карбонил]амино}-1-бензотиофен-2-карбоксамид;
- D-25t: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}карбониламино]-1-бензотиофен-2-карбоксамид;
- D-25u: 7-[(Анилинкарбонил)амино]-N-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-1-бензотиофен-2-карбоксамид;
- D-25v: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-{[(4-метоксифенил)амино]карбонил}амино]-1-бензофуран-2-карбоксамид;
- D-26a: N-[4-(2-Тиенил)фенил]-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид;
- D-26b: N-[4'-(Гидроксиметил)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид;
- D-26c: N-(4'-Фтор-1,1'-бифенил-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид;
- D-26d: N-(4'-Метилсульфанил-1,1'-бифенил-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид;
- D-26e: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-(4'-фтор-1,1'-бифенил-4-ил)ацетамид;
- D-26f: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-(4'-метокси-1,1'-бифенил-4-ил)ацетамид;
- D-26g: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-(4'-фтор-1,1'-бифенил-3-ил)ацетамид;
- D-26h: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-(3'-нитро-1,1'-бифенил-4-ил)ацетамид;
- D-26i: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-[4'-(гидроксиметил)-1,1'-бифенил-3-ил]ацетамид;
- D-26j: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-[4'-(бромметил)-1,1'-бифенил-4-ил]ацетамид;
- D-26k: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-[2'-(гидроксиметил)-1,1'-бифенил-3-ил]ацетамид;
- D-26l: N-[3'(Ацетиламино)-1,1'-бифенил-4-ил]-2-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)ацетамид;
- D-26m: (3R)-N-[2'-(Гидроксиметил)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид;
- D-26n: (3R)-N-[4'-(Гидроксиметил)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-

азабицикло [2.2.2] октан-3-карбоксамид;

D-26o: (3S) -N- [4' - (Гидроксиметил) -1, 1' -бифенил-4-ил] -1-

азабицикло [2.2.2] октан-3-карбоксамид;

D-26p: (3R) -N- [4' - (4-Морфолинил) -1, 1' -бифенил-4-ил] -1-

азабицикло [2.2.2] октан-3-карбоксамид;

D-26q: (3R) -N- [4' - (Гидроксиметил) -3' - (метокси) -1, 1' -бифенил-4-ил] -1-азабицикло [2.2.2] -октан-3-карбоксамид;

D-26r: Метил 4' - { [(3S) -1-азабицикло [2.2.2] окт-3-илкарбонил] амино} -1, 1' -бифенил-4-карбоксилат;

D-26s: 4' - { [(3S) -1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-илкарбонил] амино} -1, 1' -бифенил-4-карбоновая кислота;

D-26t: (3R) -N- [4' - (Гидрокси-1-метилэтил) -1, 1' -бифенил-4-ил] -1-азабицикло [2.2.2] -октан-3-карбоксамид;

D-26u: (3R) -N- [4' - (Амиокарбонил) -1, 1' -бифенил-4-ил] -1-азабицикло [2.2.2] октан-3-карбоксамид;

D-26v: (3R) -N- [4' - (Гидроксиметил) -3-фтор-1, 1' -бифенил-4-ил] -1-азабицикло [2.2.2] октан-3-карбоксамид;

D-26w: 4' - { [(3R) -1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-илкарбонил] амино} -1, 1' -бифенил-4-ил) метил метилкарбамат;

D-26x: 4' - { [(3R) -1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-илкарбонил] амино} -1, 1' -бифенил-4-ил) метил изопропилкарбамат;

D-26y: 4' - { [(3R) -1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-илкарбонил] амино} -1, 1' -бифенил-4-ил) метил этилкарбамат;

D-26z: форма свободного основания соединения, выбранного из примеров № 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 и 35 документа WO2003/078431;

D-27a: 2- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -N- (7-бром-1-бензотиен-2-ил) ацетамид;

D-27b: 2- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -N- (6-бром-1-бензотиен-2-ил) ацетамид;

D-27c: 2- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -N- (7-хинолинил) ацетамид;

D-27d: 2- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -N- (2-нафтил) ацетамид;

D-27e: 2- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -N- (8-нитро-2-нафтил) ацетамид;

D-28a:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -6-хиолинкарбоксамид;
D-28b:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-феназинкарбоксамид;
D-28c:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -7-хиолинкарбоксамид;
D-28d:	N- [(3R) -1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил] -6-хиолинкарбоксамид;
D-28e:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-этил-7-хиолинкарбоксамид;
D-28f:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-этил-6-хиолинкарбоксамид;
D-28g:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-метил-7-хиолинкарбоксамид;
D-28h:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-метил-6-хиолинкарбоксамид;
D-28i:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -4-метил-6-хиолинкарбоксамид;
D-28j:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-пропил-6-хиолинкарбоксамид;
D-28k:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-этил-4-метил-6-хиолинкарбоксамид;
D-28l:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-пропил-7-хиолинкарбоксамид;
D-28m:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-этил-4-метил-7-хиолинкарбоксамид;
D-28n:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -4- (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил) -6-хиолинкарбоксамид;
D-28o:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -4- (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил) -7-хиолинкарбоксамид;
D-28p:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-фенил-6-хиолинкарбоксамид;
D-28q:	N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-фенил-7-хиолинкарбоксамид;
D-29:	(R) -7-хлор-N- (хинуклидин-3-ил) бензо [b] тиофен-2-карбоксамид;
D-30a:	5- {5- [(эндо) -8-азабицикло [3.2.1] октан-3-илокси] пиридин-2-ил} -1Н-индол;
D-30b:	5- {5- [(экзо) -8-азабицикло [3.2.1] октан-3-илокси] пиридин-2-ил} -1Н-индол;
D-30c:	5- {5- [(эндо) -8-метил-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-илокси] пиридин-2-ил} -1Н-индол;
D-30d:	5- {5- [(экзо) -8-метил-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-илокси] пиридин-2-ил} -1Н-индол;
D-30e:	4- {5- [(экзо) -8-метил-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-илокси] пиридин-2-ил} -1Н-индол; и
D-30f:	5- {6- [(экзо) -8-метил-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-илокси] пиридин-3-ил} -1Н-индол;

причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений -1, -2 и -3; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте осуществления, агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, B-15, B-16, B-17, B-18, B-19, B-20 и B-21; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11 и C-12; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы P2; группа P2 представляет собой группу, состоящую из соединений -1, -2, -3, B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, B-15, B-16, B-17, B-18, B-19, B-20, B-21, C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, D-1, D-1a, D-1b, D-1c, D-1d, D-2, D-3, D-3a, D-4, D-4a, D-8, D-8a, D-8b, D-9, D-9a, D-9b, D-10, D-10a, D-11, D-11a, D-11b, D-11c, D-11d, D-11e, D-12, D-19, D-22, D-24, D-24a, D-24b, D-25a, D-25b, D-25c, D-25d, D-25e, D-25f, D-25g, D-25h, D-25i, D-25j, D-25k, D-25l, D-25m, D-25n, D-25o, D-25p, D-25q, D-25r, D-25s, D-25t, D-25u, D-25v, D-28a, D-28b, D-28c, D-28d, D-28e, D-28f, D-28g, D-28h, D-28i, D-28j, D-28k, D-28l, D-28m, D-28n, D-28o, D-28p, D-28q, D-29, D-30a, D-30b, D-30c, D-30d, D-30e и D-30f; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы P3; группа P3 представляет собой группу, состоящую из соединений -1, -2, -3, B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, B-15, B-16, B-17, B-18, B-19, B-20, B-21, C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, D-1, D-1a, D-1b, D-1c, D-1d, D-2, D-3, D-3a, D-4, D-4a, D-8, D-8a, D-8b, D-9, D-9a, D-9b, D-10, D-10a, D-11, D-11a, D-12, D-19, D-22, D-24, D-24a, D-24b, D-29, D-30a, D-30b, D-30c, D-30d, D-30e и D-30f; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы P4; группа P4 представляет собой группу, состоящую из соединений -1, B-5, B-8, B-12, B-13, C-5, C-6 и C-8; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

Соединения формулы (I) (например, соединения с -1 по -3, с B-1 по B-21 и с C-1 по C-12) и их получение известны из документов WO 2001/85727, WO 2004/022556, WO 2005/123732, WO 2006/005608, WO 2007/045478, WO 2007/068476 и WO 2007/068475, или могут быть получены аналогично указанным ссылкам. Соединения D-1 и D-1a могут быть получены в соответствии с документом WO 2008/058096.

Соединения D-2, D-3, D-3a, D-4, D-4a и D-5 (-582941) могут быть получены в соответствии с документом WO 2005/028477. Соединения D-6, D-6a, D-7 и E7a могут быть получены в соответствии с документом WO 2006/065233 и/или WO 2007/018738. Соединения D-8, D-8a, D-8b, D-9, D-9a и D-9b могут быть получены в соответствии с документом WO 2004/029050 и/или WO 2010/043515.

Соединения D-10 и D-10a могут быть получены в соответствии с документом WO 2004/076449 и/или WO 2009/018505. Соединения D-11, с D-11a по D-11e могут быть получены в соответствии с документом WO 2004/076449 и/или WO 2010/085724 и/или WO 2010/056622. Соединение D-12 (CP-810123) и соединения D-19 (варениклин) описаны в публикации O'Donnell et al., J. Med. Chem., 2010, 53, 1222-1237. Соединения D-13 (PNU-282987), D-14 (PHA543613), D-21 (SSR-180771) и D-23 (ABBF) описаны в публикации Horenstein et al., Mol. Pharmacol., 2008, 74, 1496-1511. Соединения D-15 (PHA568487), D-16 (WAY-317538), D-17 (WAY-264620), D-20 (AZD-0328) и D-22 (GTS-21) описаны в публикации Haydar et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 144-152. Соединение D-18 (WYE-103914) описано в публикации Ghiron et al., J. Med. Chem., 2010, 53, 4379-4389. Соединения D-24, D-24a и D-24b описаны в документе WO 2007/133155 и/или WO 2009/066107. Соединения с D-25a по D-25v описаны в документе WO 2004/013136. Соединения с D-26a по D-26z описаны в документе WO 2003/078431. Соединения с D-27a до D-27e описаны в документе WO 2003/078430. Соединения с D-28a по D-28q описаны в документе WO 2003/043991.

Соединение D-29 описано в документе WO 2003/055878. Соединения с D-30a по D-30f описаны в документе WO 2007/137030.

Положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR с низкой молекулярной массой.

В одном варианте осуществления применяемый активатор $\alpha 7$ -nAChR представляет собой положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR.

Используемый в настоящем описании термин "положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR" обозначает соединение, которое связывается с рецептором, содержащим субъединицу $\alpha 7$ -

nAChR *in vivo* и *in vitro* и потенцирует активацию рецептора, когда связывается его физиологический лиганд (т.е. ацетилхолин). Потенцирование может быть измерено способом, описанным в документе WO 2001/85727, т.е. функциональным анализом аффинитета в гомомерном $\alpha 7$ -nAChR, проводимым с линией крысиных гипофизарных клеток, устойчиво экспрессирующей оп-nAChR. В качестве показателя используется входящий ток кальция после стимуляции рецептора по сравнению с одним связыванием ацетилхолином. "Положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR" в соответствии с изобретением обычно вызывают входящий ток кальция, составляющий по меньшей мере 200% максимального входящего потока, вызванного ацетилхолином, при величине EC_{50} по меньшей мере 5000 нМ; предпочтительные положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR вызывают входящий ток кальция, составляющий по меньшей мере 300% максимального входящего потока, вызванного ацетилхолином, при величине EC_{50} по меньшей мере 1000 нМ; более предпочтительные агонисты вызывают входящий ток кальция, составляющий по меньшей мере 400% максимального входящего тока, вызванного эпибатидином, при величине EC_{50} по меньшей мере 500 нМ.

В частности, предпочтительные положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR должны хорошо всасываться из желудочно-кишечного тракта, должны быть достаточно метаболически устойчивыми и обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами.

Дополнительные предпочтительные положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR активно связываются *in-vivo* с $\alpha 7$ -nAChRs, в то же время проявляя небольшой аффинитет в отношении других рецепторов, в частности в отношении других nAChRs, например $\alpha 4\beta 2$ nAChR, в отношении мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, например рецепторов M1 и/или 5-HT₃. Дополнительные предпочтительные положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR эффективно проходят через гематоэнцефалический барьер.

Предпочтительные положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR должны быть нетоксичными и демонстрировать небольшое число побочных эффектов.

Кроме того, предпочтительный положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR должен быть способен существовать в физической форме, которая является устойчивой, не гигроскопичной и легко включаться в состав лекарственных препаратов.

В одном варианте осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR представляет собой селективный положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR, т.е. избирателен в отношении рецептора, содержащего субъединицу $\alpha 7$ -nAChR, поскольку следовало бы ожидать, что такой положительный аллостерический модулятор вызовет у получающего лечение индивидуума меньшее число побочных эффектов, чем не селективный положительный аллостерический модулятор.

Положительный аллостерический модулятор, являющийся селективным в отношении рецептора, содержащего субъединицу $\alpha 7$ -nAChR, обладает гораздо более высокой степенью функционального аффинитета к такому рецептору, например имеет в 10 раз больший аффинитет по величине EC_{50} , предпочтительно по меньшей мере в 20 раз, предпочтительнее по меньшей мере в 50 раз больший аффинитет по сравнению с любым другим никотиновым ацетилхолиновым рецептором. Для оценки аффинитета положительного аллостерического модулятора $\alpha 7$ -nAChR по изобретению к другим никотиновым ацетилхолиновым рецепторам можно использовать способ, описанный в заявке на Международный патент WO 2001/85727, т.е. для оценки аффинитета к человеческому нейронному $\alpha 4\beta 2$ nAChR проводят аналогичный функциональный анализ с использованием линии человеческих эмбриональных почечных клеток, устойчиво экспрессирующих человеческий подтип $\alpha 4\beta 2$ и для оценки активности соединений по изобретению в отношении "ганглионарного подтипа" и "мышечного типа" никотинового рецептора, аналогичные функциональные анализы проводят с использованием линии человеческих эмбриональных почечных клеток, устойчиво экспрессирующих человеческий "ганглионарный подтип" или линии клеток, эндогенно экспрессирующих человеческий "мышечный тип" никотиновых рецепторов.

В последние 12 лет много усилий было сосредоточено на разработке селективных положительных аллостерических модуляторов $\alpha 7$ -nAChR, что привело к открытию множества различных хемотипов, проявляющих указанную селективную активность. Эти усилия резюмированы в обзоре Haydar et al. (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 144-152), в котором описаны 11 соединений, действующих в качестве положительных аллостерических модуляторов $\alpha 7$ -nAChR, относящихся к семи различным химическим семействам; т.е. XY-4083; PNU-120596, PHA-758454 и NS-1738; PHA-709829; SB-206553; LY-2087101, LY-1078733 и LY-2087133; соединение 26; и A-867744 (обозначения соединений, взятые из публикации Haydar et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 144-152). В действительности, по меньшей мере на одно перспективное лекарственное средство, обладающее типом действия положительного аллостерического модулятора $\alpha 7$ -nAChR, получено разрешение Администрации по пищевым продуктам и лекарственным средствам США на проведение клинических испытаний (т.е. XY-4083).

В одном варианте осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 1500 Да. В одном варианте осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 1000 Да. В одном варианте

осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 800 Да. В одном варианте осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 500 Да. В одном варианте осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы P5; группа P5 представляет собой группу, состоящую из соединений

- Е-1: (Z)-N-(4-Хлорфенил)-3-(4-хлорфениламино)-2-(3-метилизоксазол-5-ил) акриламид (XY-4083);
- Е-2: 1-(5-Хлор-2,4-диметоксифенил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил) мочевины (PNU-120596);
- Е-3: 1-(5-Фтор-2,4-диметоксифенил)-3-(5-трифторметилизоксазол-3-ил) мочевины (PNA-758454);
- Е-4: 1-(5-Хлор-2-гидроксифенил)-3-(2-хлор-5-трифторметилфенил) мочевины (NS-1738);
- Е-5: 4-(4-Хлорфенил)-2-(4-метоксифенил)-5-метил-2Н-пиразол-3-иламин (PNA-709829);
- Е-6: Пиридин-3-иламид 5-метил-3,5-дигидро-2Н-пиррол[2,3-f]индол-1-карбоновой кислоты (SB-206553);
- Е-7: [2-(4-Фторфениламино)-4-метилтиазол-5-ил]тиофен-3-илметанон (LY-2087101);
- Е-8: [2-(4-Фторфениламино)-4-метилтиазол-5-ил]-п-толилметанон (LY-1078733);
- Е-9: Бензо[1,3]диоксол-5-ил-[2-(4-фторфениламино)-4-метилтиазол-5-ил]метанон (LY-2087133);
- Е-10: Амид 4-нафталин-1-ил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-8-сульфоновой кислоты и
- Е-11: 4-[5-(4-Хлорфенил)-2-метил-3-пропионилпиррол-1-ил]бензолсульфонамид (A-867744);

причем указанное соединение представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В еще одном варианте осуществления описанные выше композиции, содержащие активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у группы пациентов, отобранной в соответствии с описанными здесь способами, содержит второе средство, улучшающее когнитивную функцию, или терапевтическое соединение, такое как обычное антипсихотическое средство или атипичное антипсихотическое средство.

В одном варианте осуществления изобретение предоставляет способы прогнозирования способности индивидуума, например, человека к ответу на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на основании присутствия или отсутствия определенных генетических маркеров у подлежащего лечению индивидуума. Используемый в настоящем описании термин "прогнозирование способности индивидуума к ответу на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов" предназначен для ссылки на способность оценки вероятности того, что лечение индивидуума активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов будет (например, обеспечит измеряемое благоприятное воздействие) или не будет клинически эффективным у индивидуума. В частности, такая способность оценить вероятность того, будет ли или не будет лечение клинически эффективным, обычно реализуется перед началом лечения индивидуума активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Однако также возможно, что такая способность оценить вероятность того, будет ли или не будет лечение клинически эффективным, может реализоваться после начала лечения, но перед тем как у индивидуума наблюдался показатель клинической эффективности (например, показатель измеряемого благоприятного эффекта лечения).

Способ включает стадии: I) получения генотипа индивидуума в генетическом локусе гена CHRNA5 и/или гена CHRNA3; II) идентификации тех индивидуумов стадии I), которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs и/или носителями SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36) CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, причем гомозиготное присутствие по меньшей мере одного из указанных SNPs CHRNA5 или SNP гаплотипов является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и причем гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того,

что индивидуум не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-C/T является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Характеристика SNPs CHRNA5 и/или CHRNA3 или получение информации о генотипе индивидуума в указанных локусах может осуществляться путем использования любых технологий, хорошо известных в данной области техники. Например, может секвенироваться любая из областей генов. Любой из хорошо известных способов секвенирования одной или обеих нитей гена CHRNA5 и/или CHRNA3 может использоваться в способах по изобретению, такой как способы, описанные, например, в патенте США № 5075216, в публикациях Engelke et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* 85, 544-548 и Wong et al. (1987) *Nature* 330, 384-386; Maxim и Gilbert (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* 74:560; или Sanger (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* 74:5463. Кроме того, можно использовать любую из разнообразных процедур автоматизированного секвенирования (см., например, публикацию Naeye C.W et al. (1995) *Biotechniques* 19:448), включая секвенирование масс спектрометрией (см., например, опубликованную заявку на Международный патент WO 94/16101; публикации Cohen et al. (1996) *Adv. Chromatogr.* 36:127-162; и Griffin et al. (1993) *Appl. Biochem. Biotechnol.* 38:147-159.

Определение присутствия или отсутствия SNPs CHRNA5 и/или CHRNA3 в биологическом образце может осуществляться с использованием любой хорошо известной технологии, такой как полимеразная цепная реакция (ПЦР), реакция амплификации, ПЦР анализ с обратной транскриптазой, анализ конформационного полиморфизма одонитевой ДНК (SSCP), выявление расщепления ошибочного спаривания оснований, гетеродуплексный анализ, саузерн-блот анализ, вестерн-блот анализ, секвенирование ДНК, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, анализ гаплотипа, серотипирование и их комбинации или субкомбинации. Например, образец мРНК может быть получен у индивидуума, и экспрессия мРНК, кодируемых аллелью CHRNA5 и/или CHRNA3 в образце мРНК, может быть выявлена с использованием стандартных технологий молекулярной биологии, таких как ПЦР анализ. Предпочтительным способом ПЦР анализа является полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (RT-PCR). Другие подходящие системы для анализа образца мРНК включают анализ с использованием микрочипа (например, с использованием системы микрочипа Affymetrix's или технологии Illumina's BeadArray Technology). В определенных ситуациях возможен анализ экспрессии характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 на уровне белка с использованием реагента выявления, который выявляет белковый продукт, кодируемый мРНК биомаркера. Например, если доступен реагент в виде антитела, который специфически связывается с маркерным белком CHRNA5 или CHRNA3, а не с другими белками, то такое антитело можно использовать для выявления экспрессии маркерного белка CHRNA5 или CHRNA3 в клеточном образце, полученном у индивидуума, или препарате, полученном из клеточного образца, используя стандартные технологии на основе антител, известные в данной области техники, такие как анализ FACS (флуоресцентно-активированная клеточная сортировка), ELISA (иммуноферментный анализ) и тому подобные.

Как указано выше, определение присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 может включать, например, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (RFLPS) основан на изменениях в сайте рестрикционного фермента. Кроме того, специфические для последовательности рибозимы (см., например, патент США № 5498531) могут использоваться для балльной оценки присутствия специфического сайта расщепления рибозима.

Другая технология для определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью, включает гибридизацию сегментов ДНК, которые анализируются (ДНК-мишень) комплементарным, меченым олигонуклеотидным зондом, как описано, например, в публикации Wallace et al. (1981) *Nucl. Acids Res.* 9, 879-894. Поскольку дуплексы ДНК, содержащие даже одно ошибочное спаривание пары оснований, проявляют высокую термическую нестабильность, дифференциальная температура плавления может использоваться для отличия целевых ДНК, которые в полной мере комплементарны зонду из целевых ДНК, которые отличаются только одним нуклеотидом. Этот способ был адаптирован для выявления присутствия или отсутствия специфического рестрикционного сайта, как описано, например, в патенте США № 4683194. Способ включает использование меченого на конце олигонуклеотидного зонда, простирающегося по сайту рестрикции, который гибридизируется с ДНК-мишенью. Затем гибридизированный дуплекс ДНК инкубируют с рестрикционным ферментом, соответствующим этому сайту. Реформированные рестрикционные сайты расщепляются перевариванием в паре дуплексов между зондом и мишенью использованием рестрикционной эндонуклеазой. Специфический рестрикционный сайт присутствует в ДНК-мишени, если выявляются укороченные молекулы зонда.

Другие способы определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью, включают спосо-

бы, в которых используется защита от расщепляющих агентов, для выявления ошибочно спаренных оснований в гетеродуплексах РНК/РНК или РНК/ДНК (как описано, например, в публикации Myers et al. (1985) *Science* 230:1242). В целом, используемая в данной области техники методика "расщепления ошибочного спаривания" начинается получением гетеродуплексов, образованных гибридизацией (меченой) РНК или ДНК, содержащей полиморфную последовательность с потенциально полиморфной РНК или ДНК, полученной из образца. Двухнитевые дуплексы обрабатывают агентом, который расщепляет однонитевые области дуплекса, такие как существующие вследствие ошибочных спариваний пар оснований между контрольными и взятыми в качестве образца нитями. Например, дуплексы РНК/ДНК могут обрабатываться РНазой, а гибриды ДНК/ДНК обрабатываться нуклеазой S1 для ферментативного переваривания ошибочно спаренных областей. В других вариантах осуществления, дуплексы или ДНК/ДНК, или РНК/ДНК могут обрабатываться гидроксиламином или тетроксидом осмия и пиперидином для переваривания ошибочно спаренных областей. После переваривания ошибочно спаренных областей полученный материал затем отделяют по размеру на денатурирующих полиакриламидных гелях. См., например, публикации Cotton et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:4397; Saleeba et al. (1992) *Methods Enzymol.* 217:286-295. В предпочтительном варианте осуществления контрольная ДНК или РНК может метиться для выявления.

В другом варианте осуществления изменения электрофоретической подвижности могут использоваться для определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена *CHRNA5* или *CHRNA3* или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью. Например, одонитевой конформационный полиморфизм (SSCP) может использоваться для выявления различий электрофоретической подвижности между различными характерными маркерными аллелями гена *CHRNA5* или *CHRNA3* или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью (как описано, например, в публикациях Orita et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*: 86:276; Cotton (1993) *Mutat Res.* 285:125-144; и Hayashi (1992) *Genet. Anal. Tech. Appl.* 9:73-79). Фрагменты одонитевой ДНК образцов и контрольных нуклеиновых кислот могут денатурироваться и обеспечиваться возможностью ренатурироваться. Вторичная структура одонитевых нуклеиновых кислот варьируется в соответствии с последовательностью; полученное в результате изменение электрофоретической подвижности обеспечивает возможность выявления изменения даже одного основания. Фрагменты ДНК можно метить или выявлять мечеными зондами. Чувствительность анализа можно увеличить использованием РНК (а не ДНК), в которой вторичная структура более чувствительна к изменению последовательности. В предпочтительном варианте осуществления в обсуждаемом способе используется гетеродуплексный анализ для отделения двухнитевых гетеродуплексных молекул на основании изменений электрофоретической подвижности (Keen et al. (1991) *Trends Genet.* 7:5).

В еще одном варианте осуществления движение молекулы нуклеиновой кислоты в полиакриламидных гелях, содержащих градиент денатурата, анализируется с использованием денатурирующего градиентного гель-электрофореза (DGGE) (как описано, например, в публикации Myers et al. (1985) *Nature* 313:495). Когда DGGE используется в качестве способа анализа, то ДНК может модифицироваться для обеспечения того, чтобы она не полностью денатурировалась, например, добавлением GC (гуанин-цитозинового) клэмпа длиной приблизительно 40 пар оснований, обогащенной GC ДНК с высокой точкой плавления, с использованием ПЦР. В дополнительном варианте осуществления температурный градиент используется вместо денатурирующего градиента для идентификации различий подвижности контроля и образца ДНК (Rosenbaum и Reissner (1987) *Biophys. Chem.* 265:12753).

Примеры других технологий для определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена *CHRNA5* или *CHRNA3* или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью, включают без ограничения селективную олигонуклеотидную гибридизацию, селективную амплификацию или селективное удлинение праймера. Например, могут быть получены олигонуклеотидные праймеры, в которых полиморфная область размещена в центре, и затем гибридизированы к ДНК-мишени в условиях, которые обеспечивают возможность гибридизации, только если обнаруживается идеальное спаривание (Saiki et al. (1986) *Nature* 324:163; Saiki et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:6230). Такие аллель-специфические олигонуклеотиды гибридизируются с амплифицированной ПЦР ДНК-мишенью или рядом различных полиморфизмов, когда олигонуклеотиды присоединяются к гибридизирующей мембране и гибридизируются с меченой ДНК-мишенью.

Другой способ определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена *CHRNA5* или *CHRNA3* или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью, представляет собой способ удлинения праймера, который состоит из гибридизации меченого олигонуклеотидного праймера с матричной РНК или ДНК, и затем использовании ДНК-полимеразы и дезоксинуклеозидтрифосфатов для удлинения праймера на 5' конце матрицы. Затем разрушение продукта удлинения меченого праймера производится фракционированием на основании размера, например, электрофорезом через денатурирующий полиакриламидный гель. Этот способ часто используется для сравнения сегментов гомологичной ДНК и для выявления различий вследствие вставки или делеции нуклеотидов. Различия вследствие замещения нуклеотидов не выявляются, поскольку размер представляет собой единственный критерий, используемый для характеристики продукта удлинения праймера. Дополнительными хорошо известными способами генотипирования SNP являются

генотипирование динамической аллель-специфической гибридизацией (DASH) (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);

выявление SNP посредством молекулярных маяков (Abravaya K., Huff J., Marshall R., Merchant B., Mullen C., Schneider G. и Robinson J. (2003) Molecular beacons as diagnostic tools: technology and applications. *Clin. Chem. Lab. Med.* 41:468-474;

микрочипы олигонуклеотидных SNP высокой плотности (Rapley R., Harbron S. (Eds.) (2004) *Molecular Analysis and Genome Discovery*. Chichester. John Wiley & Sons Ltd.);

флэп-эндонуклеазы (Invader assay for SNP genotyping. *Mutat Res.* 573 (1-2) : 103-10).

В случае, когда SNP локализуется в промоторной области или другой не кодирующей области, оказывающей влияние на частоту экспрессии гена, несущего указанный SNP, может происходить воздействие на уровни мРНК или белка. В такой ситуации присутствие SNP невозможно определить на основании последовательности мРНК или белка указанного соответствующего гена. Однако присутствие такого характерного SNP может быть определено косвенно измерениями уровней мРНК или белка. Следовательно, в другом варианте осуществления изобретения описанные здесь способы могут включать дополнительную или альтернативную стадию определения уровня мРНК или белка определенного гена или генного продукта в качестве способа косвенного определения присутствия характерного SNP в гене CHRNA5 или CHRNA3. Falvella и соавторы идентифицировали промоторные полиморфизмы и уровни транскрипта гена CHRNA5 (*J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102:1366-1370, Vol. 102, Issue 17, September 8, 2010). В указанной публикации было показано, что частота экспрессии гена CHRNA5, экспрессированного в виде уровней мРНК, белков, несущих гаплотип delTTC (образованный SNPs rs3841324-Del (SEQ ID NO: 6), rs503464-T (SEQ ID NO: 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), составляла 1,82, по сравнению с 0,88 и 1,06 для пациентов, несущих гаплотип InsTGG и InsATC соответственно. Следовательно, анализ уровней мРНК может использоваться в качестве косвенного анализа для определения присутствия гаплотипа delTTC у указанных пациентов.

Анализ гаплотипа одного или нескольких полиморфных сайтов вокруг характерной маркерной аллели или SNP гена CHRNA5 или CHRNA3 может также использоваться для определения присутствия или отсутствия дополнительных характерных SNPs и может включать, например, использование родословных семей, молекулярных технологий и/или статистических выводов.

Кроме того, любой из хорошо известных способов генотипирования таких SNPs (например, секвенирование ДНК, технологии гибридизации, анализа на основе ПЦР, анализ ПЦР на основе флуоресцентного красителя и гасящего агента (система выявления ПЦР по технологии Taqman), технологии на основе RFLP, однокитевой конформационный полиморфизм (SSCP), денатурирующий градиентный гель-электрофорез (DGGE), температурный градиентный гель-электрофорез (TGGE), химическое расщепление ошибочных спариваний (CMC), система на основе гетеродуплексного анализа, методики на основе масс спектроскопии, инвазивный анализ расщепления, секвенирование соотношения полиморфизма (PRS), микрочипы, анализ удлинения по типу катящегося кольца, методики на основе ВЭЖХ, методики на основе DHPLC (денатурирующей ВЭЖХ), анализы удлинения олигонуклеотидов (OLA), анализа на основе удлинения (ARMS, (амплификации рефрактерной мутационной системы), ALEX (амплификации рефрактерного мутационного линейного удлинения), SBCE (удлинение цепи одиночного основания), анализ молекулярного маяка, технологии "оккупант" (технологии третьей волны), анализ цепной реакции лигазы, методики на основе анализа 5'-нуклеазы, гибридизационный электрофорез через набор капилляров (CAE), пиросеквенирование, анализ усечения белка (PTT), иммуноанализы, анализ гаплотипа и твердофазная гибридизация (дот-блот иммуноанализ, обращенный дот-блот, чипсы) очень хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в публикациях Siitari, *Nucleic. Acid. diagnostics market, Technology Review* 125/2002, ISDN 1239-758; Caplin (1999) *Biochemica* 1:5-8; Neville, (2002) *BioTechniques* 32:34-43; Underbill (197) *Genome Res.* 7:996-1005; Oefner (2000) *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 739:345-55 и в заявке на патент США № 20010049586 и могут использоваться в способах по изобретению.

Любой пригодный образец ткани, полученный биопсией или иным образом у индивидуума, пораженного когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, может использоваться для определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3, или SNP, образующих гаплотип с такой характерной аллелью. Методики или способы получения биоптата у индивидуума хорошо известны в данной области техники. Выделение субкомпонентов образцов ткани (например, клеток или РНК или ДНК) может осуществляться с использованием хорошо известных в данной области методик, описанных ниже в разделе "Примеры".

Присутствие, в частности, гомозиготное присутствие SNP rs55853698-T/T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G/G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, является показателем вероятности того, что индивидуум ответит на описанное здесь лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того, что индивидуум не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа rs6495308-C/T SNP является показателем веро-

ятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Следовательно, изобретение также относится к терапевтическому способу улучшения когнитивных способностей у индивидуума и/или лечения индивидуумов, страдающих когнитивным нарушением, психотическим и/или нейродегенеративным расстройством, включающему стадии: III) получения генотипа индивидуума в генетическом локусе гена CHRNA5, как описано выше; IV) идентификации тех индивидуумов III), которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5, в частности тех индивидуумов, которые являются гомозиготными в отношении указанных вариантов SNP, или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs и/или несущими SNP rs6495308-C/C CHRNA3 или T/C (SEQ ID NO: 3/4) или генотип SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) или SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs и V) введения терапевтического эффективного количества активатора альфа 7 никотиновых рецепторов тем индивидуумам, которые идентифицированы на стадии IV). В дополнительном варианте осуществления описанные выше стадии I) и III) дополнительно включают стадии: VI) получения биологического образца у указанного индивидуума, причем указанный образец выбран из группы, состоящей из крови, происходящего из крови продукта (такого как лейкоцитарная пленка, сыворотка и плазма), лимфы, мочи, слезной жидкости, слюны, спинномозговой жидкости, буккальных мазков, мокроты, волосных корней, лейкоцитарного образца или образцов ткани или любой их комбинации, и VII) обеспечения контакта биологического образца стадии VI) с реагентом, способным выявить (как подробно описано выше) (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36), или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs.

Реагент, агент или устройство, с которым вступает в контакт биологический образец, может представлять собой, например, праймер(ы) ПЦР/секвенирования, нуклеотиды и ферменты, пригодные для амплификации, и/или секвенирования, и/или мечения SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5, или SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs и/или несущие SNP rs6495308-C/C CHRNA3, или T/C (SEQ ID NO: 3/4), или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35), или SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, присутствующими в образце, антитело, способное выявлять один из указанных выше SNPs, или SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP в таком же дисбалансе связи с указанными SNPs в образце, рестрикционный фермент и/или микрочип.

Термин "терапевтически эффективное количество" в контексте введения используемого здесь терапевтически эффективного количества относится к количеству активного ингредиента (например, активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и/или второго средства, улучшающего когнитивную функцию, как описано здесь), которое при введении индивидууму достаточно для обеспечения терапевтического благоприятного действия, например, достаточно для лечения когнитивных нарушений или дисфункций, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, в частности, для улучшения когнитивных способностей индивидуума. В другом аспекте изобретения, когнитивные нарушения или дисфункции, психотические и/или нейродегенеративные расстройства представляют собой психическое заболевание или приобретенную недостаточность одной или нескольких из функции памяти, решения проблем, ориентации и/или абстракции, в частности, выраженной в вербальной памяти, исполнительных функциях, внимании и его активном поддержании, беглости речи и скорости движений. В дополнительном варианте осуществления когнитивные нарушения или дисфункции, психотические и/или нейродегенеративные расстройства представляют собой легкое когнитивное нарушение, болезнь Альцгеймера, деменцию при болезни Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, шизофрению, сосудистую деменцию, деменцию при СПИДе, сенильную деменцию, легкое когнитивное нарушение, связанное с возрастом (MCI), связанное с возрастом нарушение памяти, аутизм, деменцию при дегенерации лобной доли, инсульт, дегенеративные расстройства базальных ганглиев, рассеянный склероз, травмы, опухоли мозга, инфекции мозга, гидроцефалию, депрессию, токсические или метаболические расстройства и деменции, вызванные лекарственными средствами.

Введение активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов относится к введению агониста или положительных аллостерических модуляторов альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, в частности, к соединениям с низкой молекулярной массой, выбранным из группы P1. Альтернативно, терапевтический способ улучшения когнитивных способностей индивидуума и/или лечения индивидуумов, страдающих когнитивным нарушением, психотическим и/или нейродегенеративным расстройством включает стадию введения агониста альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, представленной формулой (I), или соединения, выбранного из группы P1.

"Фармацевтически приемлемые соли" известны в данной области (например, S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19; и "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selec-

tion, and Use", Stahl RH., Wermuth C.G., Eds.; Wiley-VCH и VHCA: Zurich, 2002). Термин "фармацевтически приемлемая соль" предназначен для обозначения соли свободной формы, которая является нетоксичной, не является биологически непереносимой или не является иным образом нежелательной. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются те, которые фармакологически эффективны и пригодны для контакта с тканями пациента без вызова ненужной токсичности, раздражения или аллергической реакции.

В еще одном варианте осуществления в описанных способах лечения может вводиться второе средство улучшения когнитивной функции или терапевтического соединения, полезного для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, таких как обычные антипсихотические или атипичные антипсихотические средства. Предпочтительно применяется комбинация, представляющая собой фармацевтическую композицию или комбинированный фармацевтический препарат. Такую фармацевтическую композицию можно вводить вместе, одну за другой или отдельно в одной стандартной лекарственной форме.

В другом аспекте описанных способов доза активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, подлежащая введению, составляет от примерно 1 мг до примерно 100 мг в день. Альтернативно, подлежащая введению доза составляет от примерно 2 мг до примерно 100 мг, или от примерно 3 мг до примерно 90 мг, или примерно от 4 мг до примерно 80 мг, или от примерно 5 мг до примерно 70 мг, или от примерно 6 мг до примерно 60 мг, или от примерно 7 мг до примерно 50 мг, или от примерно 8 мг до примерно 40 мг, или от примерно 9 мг до примерно 35 мг, или от примерно 10 мг до примерно 30 мг в день, или от примерно 5 мг до примерно 10 мг, или от примерно 10 мг до примерно 15 мг, или от примерно 15 мг до примерно 20 мг, или от примерно 20 мг до примерно 25 мг в день. В одном варианте осуществления указанных аспектов активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой агонист альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Другой вариант осуществления изобретения относится к применению активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, как описано выше, для лечения пациента с когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами или состояниями, при котором играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем пациент, являющийся восприимчивым к лечению активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов был выбран в соответствии с описанными выше способами. Кроме того, изобретение относится к применению по меньшей мере одного зонда для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или (iii) SNP rs6495308-C/C CHRNA3 или T/C (SEQ ID NO: 3/4), или (iv) SNP rs1051730-C (SEQ ID NO: 35), или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP в таком же дисбалансе связи с указанными SNPs для определения того, будет ли индивидуум отвечать на (a) лечение когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств или состояний, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, или (b) улучшения когнитивных способностей активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Специалисту в данной области техники известны способы и технологии конструирования полезных зондов.

В другом аспекте изобретение относится к набору, содержащему по меньшей мере один зонд для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5 или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или (iii) SNP rs6495308-C/C или T/C (SEQ ID NO: 3/4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35), или (v) SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs. Предпочтительно, указанный набор представляет собой набор для диагностики вероятности ответа индивидуума на лечение когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств или состояний, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, содержащий VIII) средство для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, и/или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), и/или (iii) SNP rs6495308-C/C или T/C (SEQ ID NO: 3/4) CHRNA3, и/или (iv) SNP rs1051730-C (SEQ ID NO: 35), и/или (v) SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, и IX) инструкции по применению указанного набора.

Дополнительный предмет изобретения относится к применению набора, предпочтительно, описанного выше набора, пригодного для любого из описанных выше способов или видов применения, причем указанный набор содержит по меньшей мере один зонд для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или (iii) SNP rs6495308-C/C или T/C (SEQ ID NO: 3/4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730-C (SEQ ID NO: 35), или (v) SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs. В связанном варианте осуществления описанный выше набор содержит олигонуклеотидные зонды.

В другом варианте осуществления описанных выше способов или видов применения гаплотип SNP CHRNA5/CHRNA3 состоит по меньшей мере из двух SNPs, выбранных из группы, включающей rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14),

rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) и rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34). В другом варианте осуществления описанных выше способов или видов применения гаплотип SNP CHRNA5 состоит из характерного SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и по меньшей мере одного дополнительного SNP, выбранного из группы, состоящей из rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) и rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34). В связанном варианте осуществления гаплотип SNP выбран из гаплотипа delTTC и insATC, образованного SNPs rs3841324 (SEQ ID NO: 5 и 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7).

Действительные уровни дозировки активных средств в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться с тем, чтобы получить количество активного средства, которое эффективно для достижения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и типа введения, без токсического воздействия на пациента. Выбранный уровень дозировки зависит от разнообразных фармакокинетических факторов, включая активность конкретных используемых композиций по настоящему изобретению, или их сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного используемого соединения, длительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраста, пола, массы тела, тяжести заболевания, общего состояния здоровья и медицинского анамнеза получающего лечение пациента и подобных факторов, хорошо известных в областях медицины.

Введение "терапевтически эффективной дозировки" активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, содержащегося в композициях по изобретению, может привести к уменьшению тяжести патологических симптомов, увеличению частоты и длительности периодов ремиссии или профилактики патологии или потери трудоспособности вследствие поражения заболеванием, т.е. к улучшению когнитивных способностей.

Композиция по настоящему изобретению может вводиться одним или несколькими путями введения с использованием одного или нескольких из разнообразия способов, известных в данной области техники. Как понятно специалисту в данной области техники, путь и/или тип введения будет варьироваться в зависимости от желаемых результатов. Пути введения могут включать внутривенный, внутримышечный, интрадермальный, внутрибрюшинный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например инъекцией или инфузией. Используемая в настоящем описании фраза "парентеральное введение" означает типы введения, отличные от энтерального и топического введения, обычно инъекцией, и включает без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, подболоочечную, внутрикапсулярную, внутриорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию. Альтернативно, соединение может вводиться не парентеральным путем, таким как топический, эпидермальный или мукозальный путь введения, например интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или топически.

Активные соединения могут быть получены с носителями, которые защищают соединение против быстрого высвобождения, такие как препаративная форма контролируемого высвобождения, включая имплантаты, трансдермальные системы и микроинкапсулированные системы доставки. Могут использоваться биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Много способов получения таких препаративных форм запатентованы или в целом известны специалистам в данной области техники. См., например, руководство Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

Предпочтительные терапевтические композиции представляют собой композиции для перорального или трансдермального введения.

Композиция для энтерального или парентерального введения представляет собой, например, стандартную лекарственную форму, такую как покрытая сахаром таблетка, таблетка, капсула, суппозитория или ампула.

Стандартное содержание активных ингредиентов в отдельной дозе не должно само по себе составлять терапевтически эффективное количество, поскольку такое количество может быть достигнуто введением множества единиц дозировки. Композиция в соответствии с изобретением может содержать, на-

пример, от примерно 10% до примерно 100%, предпочтительно, от примерно 20% до примерно 60% активных ингредиентов.

Если нет иных указаний, то фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением получают, по существу, известным способом, например посредством способов обычного смешивания, гранулирования, покрытия сахаром, растворения или лиофилизации. При получении композиции для пероральной лекарственной формы можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, например, воду, гликоли, масла, спирты, носители, такие как крахмалы, сахара или микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связывающие агенты, разрыхлители и тому подобные. Ввиду легкости их введения, таблетки и капсулы представляют наиболее предпочтительные пероральные стандартные лекарственные формы, и в этом случае очевидно использование твердых фармацевтических носителей.

Последовательности

SEQ ID NO.	Название SNP	Последовательность
1	CHRNA5 SNP rs55853698-T	CGGGAGCTGTGGCGCGAGCGGCCCTCTGCTGCGTCTGCCCTCGT TTTGTC
2	CHRNA5 SNP rs55853698-G	CGGGAGCTGTGGCGCGAGCGGCCCGCTGCTGCGTCTGCCCTCG TTTTGTCT
3	CHRNA3 SNP rs6495308-C	GTAAGTGTCTGATGGCAGGTTTGCTGCTGGGAGAGTAGAGAAGAGGT TTGGG
4	CHRNA3 SNP rs6495308-T	GTAAGTGTCTGATGGCAGGTTTGCTGTTGGGAGAGTAGAGAAGAGGT TTGGG
5	CHRNA5 SNP rs3841324-Ins	GAAGCTCCCGCGCGCCTAGCCCCGCCCTATTTCCCTCTGGCCCCGC CCAATCCTCGCCTTGTTCCCTTTGGCC
6	CHRNA5 SNP rs3841324-Del	GAAGCTCCCGCGCGCCTAGCCCCGCCCAATCCTCGCCTTGTTCCCTTT GGCC
7	CHRNA5 SNP rs55781567-C	TTGTCTCAGACTCAGCTCAGTGCTCCATTCCCCAAGAGTTGCGGTT CCCC
8	CHRNA5 SNP rs55781567-G	TTGTCTCAGACTCAGCTCAGTGCTGCATTCCCCAAGAGTTGCGGTT CCCC
9	CHRNA5 SNP rs503464-A	ACAGCTCCCGCGCGGACAGCAGCCTCAGCCTAGCAGCTTCTGGCGG GCTCGG

10	CHRNA5 SNP rs503464-T	ACAGCTCCCGCCGGACAGCAGCCTCTGCCTAGCAGCTTCTGGCGG GCTCGG
11	CHRNA5 SNP rs56182392-G	GGAGCTTCCACATGCGTCCCGAGCCCGCCAGAAGCTGCTAGGCTGA GGCTGC
12	CHRNA5 SNP rs56182392-A	GGAGCTTCCACATGCGTCCCGAGCCCGCCAGAAGCTGCTAGGCTGA GGCTGC
13	CHRNA5 SNP rs77293642-C	CTGCTAGGCTGAGGCTGCTGTCCCGGCGGGAGCTGTGGCGCGGAG CGGCC
14	CHRNA5 SNP rs77293642-T	CTGCTAGGCTGAGGCTGCTGTCCCGGTGGGAGCTGTGGCGCGGAGC GGCCC
15	CHRNA5 SNP rs67624739-Ins	GGAACAAGGCAGGATTGGGCGGGCCAGAGGGAAATAGGGGCGG GGCTAGGCGCCGGAGCTTCCACATGCG
16	CHRNA5 SNP rs67624739-Del	GGAACAAGGCAGGATTGGGCGGGCTAGGCGCCGGAGCTTCCA CATGCG
17	CHRNA5 SNP rs142774214-Ins	GGGCCAAAAGGAACAAGGCAGGATTGGGCGGGCCAGAGGG AAATAGGGGCGGGGCTAGGCGCCGGAGCTT
18	CHRNA5 SNP rs142774214-Del	GGGCCAAAAGGAACAAGGCAGGATTGGGCGGGGCTAGGCGCCGG GAGCTT
19	CHRNA5 SNP rs60182379-G	GGGGATCGGAGGCGGGGCTATGAATAGACCGGACTGGGCCAAAAGG AACAAAG
20	CHRNA5 SNP rs60182379-T	GGGGATCGGAGGCGGGGCTATGAATATACCGGACTGGGCCAAAAGG AACAAAG
21	CHRNA5 SNP rs77541452-A	GACAGGGTTGACCAGAGGCGGGGCGAGGTGGGGAAGGGTTGGT GGGGATC
22	CHRNA5 SNP rs77541452-G	GACAGGGTTGACCAGAGGCGGGGCGGGTGGGGAAGGGTTGGT GGGGATC
23	CHRNA5 SNP rs72648882-G	TGTTATCTTAAGGTGTGCAGTACTAGGCCAAGGACATCCGGTGGTT AGAGA
24	CHRNA5 SNP rs72648882-T	TGTTATCTTAAGGTGTGCAGTACTATGCCAAGGACATCCGGTGGTTA GAGA
25	CHRNA5 SNP rs144334096-A	AGAGCAGACATCAATGAATAGCTGTTATCTTAAGGTGTGCAGTACTA GGCC
26	CHRNA5 SNP rs144334096-T	AGAGCAGACATCAATGAATAGCTGTTTTCTTAAGGTGTGCAGTACTA GGCC
27	CHRNA5 SNP rs114037126-C	AGCAGAGCAGACATCAATGAATAGCTGTTATCTTAAGGTGTGCAGT GACT
28	CHRNA5 SNP rs114037126-T	AGCAGAGCAGACATCAATGAATAGTTGTTATCTTAAGGTGTGCAGT GACT
29	CHRNA5 SNP rs140280786-A	CGGCTCCCTCTGCCACTGAAGTTTAAAGATAATTCGCCTGAATCCCTT CAGC
30	CHRNA5 SNP rs140280786-G	CGGCTCCCTCTGCCACTGAAGTTTAAAGATAATTCGCCTGAATCCCTT CAGC
31	CHRNA5 SNP rs147565924-A	TTCTTTGCAACCAGGTTTAGTTTTTCCAGATTTACTAGTCTGGAGGG TGGA
32	CHRNA5 SNP rs147565924-C	TTCTTTGCAACCAGGTTTAGTTTTTCCAGATTTACTAGTCTGGAGGG TGGA
33	CHRNA5 SNP rs115662711-C	TGGCTCCATTGGATGTAATTTACATTCTTCCAGCTGTATTTGGACCTAA GAA
34	CHRNA5 SNP rs115662711-T	TGGCTCCATTGGATGTAATTTACATTTTCCAGCTGTATTTGGACCTAA GAA
35	CHRNA3 SNP rs1051730-C	TGGGCCATCATCAAAGCCCCAGGCTACAAACACGACATCAAGTACAA CTGCT
36	CHRNA3 SNP rs1051730-T	TGGGCCATCATCAAAGCCCCAGGCTATAAACACGACATCAAGTACAA CTGCT
37	CHRNA5 SNP rs16969968-G	CTAGAAACACATTGGAAGCTGCGCTCGATTCTATTCGCTACATTACAA GACA
38	CHRNA5 SNP rs16969968-A	CTAGAAACACATTGGAAGCTGCGCTCAATTCTATTCGCTACATTACAA GACA

Примеры

Общая методология.

Для измерения эффекта активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на когнитивные способности пациентов, страдающих шизофренией, применяли адекватный набор тестов когнитивной функции (CogState™) короткой продолжительности (как подробно описано ниже), обеспечивающий возможность измерений в множественные точки времени в течение периода лечения (Pietrzak et al., 2009; Maruff et al., 2009).

Тест непрерывного парного ассоциативного обучения (CPAL).

Задание CPAL представляет собой обоснованный тест, который оценивает визуальную эпизодическую память (ассоциативное обучение). Этот тест использовали ранее при шизофрении. Перед началом этого задания инспектор, руководящий проведением теста, зачитывает пациенту полные инструкции из своего сценария. При тесте CPAL участники должны научиться серии ассоциаций между набором трудно словесно характеризуемого образца и его расположением. На фазе презентации задания образец появляется в участке, и требуется, чтобы индивидиум подтвердил, что он видел образец, прикосновением к участку, в котором он появляется. На этой стадии задания пациент также увидит, что имеются два положения, в которых мишень не появляется (отвлекающие положения). Образцы представляются в случайном порядке. Однако, будучи однажды представленным, образец остается в одном и том же положении в

течение всего задания. На фазе обучения задания пациенты должны поместить каждый из восьми образцов в их правильные положения. Они должны это сделать в шесть циклов. В первый цикл один из образцов представляется в центральном положении, и индивидуумы должны запомнить положение, в котором он был показан. Они указывают положение прикосновением к нему. Если они прикасаются к неправильному положению, то над положением возникает визуальный звуковой сигнал (над положением появляется красный крест и раздается звонок). Затем пациент должен выбрать второе положение. Этот процесс продолжается до тех пор, пока пациент правильно расположит все четыре мишени в их правильные положения. После того как все восемь образцов были правильно расположены, начинается второй цикл. Во втором цикле образцы остаются в тех же положениях, но порядок их представления в центре экрана отличается от порядка в первом цикле (рандомизированного). Процесс помещения каждой мишени в правильное положение продолжается, как это было в первом цикле. Когда завершается второй цикл, такой же процесс повторяется по мере того, как по ходу циклов уменьшается число ошибок, совершаемых при помещении образцов в их правильные положения. Время введения составляет приблизительно 5 мин у здоровых добровольцев. Следовало ожидать, пациенты, страдающие шизофренией, завершат задание в пределах примерно 12 мин.

Тест NAB-лабиринты.

Набор тестов нейропсихологической оценки (NAB®) в лабиринтах измеряет планирование и предвидение - аспекты исполнительской функции, которые часто нарушаются у пациентов с дисфункцией лобной доли. Этот показатель быстро оценивает планирование и организационные способности посредством заданий прослеживания лабиринта, которые, как было обнаружено, традиционно чувствительны к поражениям лобной доли. Тест NAB-лабиринты состоит из семи лабиринтов, которые становятся все более сложными, позволяя инспектору оценивать в баллах лабиринты на основании полноты и времени завершения (NAB Neuropsychological Assessment Battery Mazes Test Kit; 2009, Robert Stern Travis White).

Набор матриц согласованной оценки когнитивной функции (MCCB, Matrics Assessment Inc.).

В рамках инициативы по исследованиям измерения и лечения для улучшения когнитивной функции при шизофрении (MATRICS) было определено, что определенные зоны или домены когнитивной функции необходимо исследовать для определения наличия эффектов лечения при шизофрении. Семь доменов когнитивной функции были идентифицированы на основании того, что они были достоверно нарушены у пациентов с хронической шизофренией. Эти домены включали скорость обработки, внимания/активного поддержания внимания, рабочей памяти, вербального обучения, визуального обучения, аргументации и решения проблем и социального познания.

CPT-IP (Тест непрерывного функционирования - Идентичные пары).

В представленных на экране инструкциях перед заданием задается вопрос: "Карта красная?" Инспектор, наблюдающий за ходом теста, читает полный текст инструкций индивидууму по сценарию инспектора, наблюдающего за ходом теста. Для начала выполнения задания инспектор или индивидуум должен нажать кнопку "Ввод". Игровая карта представляется в центре экрана. Карта поворачивается на 180° с тем, чтобы оказаться лицевой стороной вверх. Как только это происходит, индивидуум должен решить, красная карта или нет. Если она красная, то индивидуум должен нажать клавишу "Да", если она не красная, то он должен нажать клавишу "Нет". Индивидуумы выполняют тест до тех пор, пока они не достигнут требуемого числа ответов, или до истечения периода проведения теста. Затем на экране представляются инструкции действительного теста. Инспектор, наблюдающий за проведением теста, или индивидуум должен нажать на кнопку "Ввод" для начала действительного теста. Индивидуума следует стимулировать работать как можно быстрее и как можно более точно выполнять задание. Например, индивидуум должен стараться не нажимать клавишу "Да" или "Нет" перед тем как карта повернется лицевой поверхностью вверх. Если они ошибаются, то слышен звук, сигнализирующий об ошибке.

Статистические методы для фармакодинамических анализов.

Оценку активности получали по статистическому анализу площади под кривой "доза-эффект" после введения исследуемого препарата (AUEC) 4-10 на CPAL следующим образом: параметры отдельно анализировали посредством модели линейного смешанного эффекта, скорректированных по период-специфической исходной величине для шкалы, группы лечения, периода и последовательности в качестве фиксированных эффектов и для пациента в качестве случайного эффекта. Период-специфическую исходную величину для шкалы получали по средним период-специфическим величинам в день -1 и по величине перед введением. Стандартное отклонение (и его 95% CI (доверительный интервал)) между каждыми группами дозы В-5 и плацебо получали из модели. Размер эффекта получали делением величины стандартного отклонения в группе лечения (и его 95% CI) на корень квадратный двукратной рассчитанной дисперсии остаточной ошибки. Активность, определенную в параграфе выше, оценивали по размеру эффекта CPAL.

Пример 1. Структура исследования для идентификации существования субпопуляции пациентов, отвечающих на лечение В-5.

При попытке идентификации такой субпопуляции пациентов, которые отвечают на лечение В-5, исследование проводили для изучения связи между генетическими вариантами rs55853698 (SEQ ID NO:

1 и 2) в гене CHRNA5 и эффективностью В-5 в исследовании. В исследовании использовали монофумарат В-5 в форме твердых желатиновых капсул, как описано в примере Е.

Клинические образцы. Геномную ДНК у 29 индивидуумов экстрагировали из цельной крови в соответствии с инструкциями Gentra Systems, Inc. (Minneapolis, MN).

Анализ генотипирования. В общей сложности 29 образцов ДНК генотипировали на наличие rs55853698 (SEQ ID NO: 1 и 2) в гене CHRNA5. Генотипирование выполняли, используя системы Assays-by-Design (анализы по структуре) и Assays-on-Demand (анализы по требованию) (Applied Biosystems, Foster City, CA) на секвенаторе ABI 7900. При генотипировании использовали 1 нг геномной ДНК в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ. Использовали модель смешанного эффекта, включающую последовательность, период и лечение в качестве фиксированных эффектов, исходную величину в качестве ковариата и индивидуума в качестве случайного эффекта. Размер эффекта определяли по разности рассчитанных средних величин Лечение В-5 - Плацебо, деленных на квадратный корень двукратных рассчитанных величин дисперсии остаточной ошибки. Исходную тяжесть заболевания анализировали ANCOVA (анализом ковариации), скорректированным по возрасту, полу, годам получения образования и курению в анамнезе.

Результаты. У пациентов, которые являются гомозиготными в отношении варианта "Т" SNP rs55853698-Т/Т (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, проявился значимый ответ на В-5 по тесту "визуального обучения и памяти" (CPAL), в сравнении с плацебо (2 мг: $p=0,015$, 15 мг: $p=0,003$ и 100 мг: $p=0,024$). Размер эффекта в трех группах лечения составил соответственно 0,63, 0,80 и 0,58. Напротив, пациенты, не являющиеся гомозиготными в отношении варианта "Т" (G/T) или являющиеся гомозиготными в отношении варианта "G" (G/G) SNP rs55853698 CHRNA5, не проявили никакого значимого улучшения когнитивной функции (табл. 1). Эти результаты показывают, что генотип "ТТ" SNP rs55853698-Т (SEQ ID NO: 1) CHRNA5 представляет собой прогностический маркер клинического ответа на В-5 у пациентов, страдающих шизофренией.

Таблица 1. Первичная клиническая конечная точка оценки CPAL набора тестов CogState™ по генотипам CHRNA5

Доза (мг) В-5	Генотип rs55853698 ТТ (n=18)		Генотип rs55853698 GG+GT (n=8)	
	Размер эффекта	Величина Р	Размер эффекта	Величина Р
2	0,626	0,015	–	–
15	0,795	0,003	–0,231	0,561
100	0,578	0,024	–0,158	0,681

Ключевую вторичную клиническую конечную точку набора матриц согласованной оценки когнитивной функции (MCCB) оценивали в отношении эффективности В-5 у субпопуляций, определенных вариантом (rs55853698) CHRNA5. Как резюмировано в табл. 2, пациенты, являющиеся гомозиготными в отношении варианта "Т" SNP rs55853698-Т (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, проявили большее улучшение в отношении "Аргументации и решения проблем" (NAB-Mazes), по сравнению с плацебо. Размер эффекта составил 0,40, 0,50 и 0,32, соответственно, в когортах 2, 15 и 100 мг. Кроме того, у пациентов, являющихся гомозиготными в отношении варианта "Т" SNP rs55853698-Т (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, также проявилось большее улучшение в отношении "Внимания и активности поддержания внимания" (СРТ-IP). Размер эффекта составил 0,47, 0,40 и 0,39, соответственно, в когортах 2, 15 и 100 мг. Напротив, у пациентов, не являющихся гомозиготными в отношении варианта "Т" (G/T), или являющихся гомозиготными в отношении варианта "G" (G/G) SNP rs55853698 CHRNA5, не проявилось никакого значимого улучшения когнитивной функции. Полученные результаты показывают, что генотип "ТТ" SNP rs55853698-Т (SEQ ID NO: 1) CHRNA5 представляет собой прогностический маркер клинического ответа на В-5 у пациентов, страдающих шизофренией.

Таблица 2. Вторичная клиническая конечная точка МССВ (набора матриц согласованной оценки когнитивной функции) по генотипам CHRNA5 MATRICS: Инициатива Национального Института психического здоровья по исследованию измерения и лечения для улучшения когнитивной функции при шизофрении

Исследования для изучения влияния когнитивной функции при инсульте				
Доза (мг)	Генотип rs55853698 TT (n=18)		Генотип rs55853698 GG+GT (n=8)	
B-5				
	Лабиринты NAB			
	Размер эффекта	Величина P	Размер эффекта	Величина P
2	0,4	0,102	-0,157	0,706
15	0,5	0,045	-0,109	0,814
100	0,316	0,199	-0,153	0,708
	CPT-IP			
	Размер эффекта	Величина P	Размер эффекта	Величина P
2	0,465	0,059	-	-
15	0,404	0,105	0,019	0,971
100	0,389	0,116	-0387	0,494

Таблица 3. Оценка с использованием первичной клинической конечной точки CPAL набора тестов CogState™ по генотипам (rs1051730) CHRNA3

Доза (мг) В-5	Генотип rs10517130 CC (n=19)		Генотип rs10517130 CT+TT (n=7)	
	Размер эффекта	Величина P	Размер эффекта	Величина P
2	0,443	0,068	0,565	0,183
15	0,627	0,012	-0,202	0,622
100	0,464	0,057	-0,209	0,606

Таблица 4. Оценка с использованием первичной клинической конечной точки CPAL набора тестов CogState™ по генотипам (rs6495308) CHRNA3

Доза (мг) В-5	Генотип rs6495308 CC+CT (n=15)		Генотип rs6495308 TT (n=11)	
	Размер эффекта	Величина P	Размер эффекта	Величина P
2	0,553	0,048	0,001	0,998
15	0,593	0,034	-0,112	0,749
100	0,342	0,208	-0,154	0,639

В следующем разделе описаны дополнительные аспекты, относящиеся к этой технологии.

Пример А. Получение 5-хлор-2-(4-метилфенил)пиридина.

В атмосфере азота 2,5-дихлорпиридин (40 г, 270 ммоль), 4-метилфенилбороновую кислоту (39 г, 289 ммоль) и дихлорид бистрифенилфосфин-палладия(II) (1,14 г; 1,6 ммоль) суспендировали в воде (258 г)/THF (тетрагидрофуран) (117 г) в течение приблизительно 30 мин при 35-55°C. Раствор трикалия фосфата (143,4 г, 676 ммоль) в воде (143 г) добавляли при 35-55°C в течение приблизительно 60-120 мин и температуру 55°C поддерживали в течение еще приблизительно 30-45 мин. Добавляли еще трикалий фосфат (22,9 г, 108 ммоль) в воде (22,9 г) в течение периода приблизительно 30 мин, и температуру повышали до 55-60°C для завершения реакции в пределах еще приблизительно 2 ч.

Для экстрактивного удаления палладия раствор цистеина (примерно 16 г) в воде (115 г) добавляли к реакционной смеси при 60-55°C. Приблизительно через 1 ч при 55°C двухфазную реакционную смесь просветляли фильтрацией через прокладку вспомогательного фильтра клеточного осадка (2-5 г) и смесь THF/воды (110 г/75 г) использовали для споласкивания. Слои объединенных фильтратов разделяли при 25°C, и водный слой, содержащий соль, экстрагировали THF (1×57 г). Объединенные слои THF разбавляли 94% этанолом (195 г) и концентрировали перегонкой под пониженным давлением (300-200 мбар) при температуре в кожухе 45°C для удаления основного количества THF (175-250 г). К остающемуся

раствору продукта добавляли дополнительный этанол (97 г) и при 45-55°C постепенно добавляли воду (565 г) в течение периода приблизительно 60 мин для вызова и поддержания кристаллизации. Через 30 мин температуру снижали приблизительно до 20°C приблизительно через 90-120 мин, и еще через час при этой температуре твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этанолом/водой 1:2 и сушили под пониженным давлением для выхода 5-хлор-2-(4-метилфенил)пиридина (52,5 г; 95% теории; чистота >95%; Pd <25 м.д.).

Пример В. Получение (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана в свободной форме и в форме фумарата.

Пример В1. Образование свободной формы.

В атмосфере азота к 3R-хинуклидинолу (43,8 г, 0,34 моль) в DMSO (диметилсульфоксиде) (792 г) добавляли приблизительно 20% раствор в THF трет-бутоксиде калия (210 г, 0,375 моль), и приблизительно при 40-45°C под пониженным давлением отгоняли растворитель THF. Температуру реакционной смеси повышали до 90°C, и постепенно добавляли твердый 5-хлор-2-(4-метилфенил)пиридин (61,2 г, 0,30 моль) по меньшей мере 4 порциями. Температуру дополнительно повышали до приблизительно 100-105°C, и по меньшей мере еще через 3 часа при этой температуре реакция на (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан была завершена.

К реакционной смеси добавляли воду (150 г) при 60-25°C, и температуру постепенно снижали приблизительно до 20°C приблизительно за 60 мин, и добавляли дополнительную воду (210 г). По меньшей мере еще через дополнительных 2 часа при этой температуре мелкие твердые вещества собирали фильтрацией, промывали последовательно DMSO/водой (приблизительно 322 г; смесь 2:1), водой (500 г) и водой/этанолом (приблизительно 500 г; смесь 9:1) и сушили при 60°C под пониженным давлением для выхода (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (56,3 г, 63% теории).

Пример В2. Образование формы в виде фумарата.

К прозрачному раствору (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (39,6 г; 0,135 моль) и фумаровой кислоты (16,4 г, 0,141 моль) в этаноле (330 г)/воде (21 г) при 65°C добавляли трет-бутилметилэфир (142,5 г) и реакционную смесь охлаждали до 23°C приблизительно за 60 мин.

Дополнительно добавляли трет-бутилметилэфир (170,6 г). По меньшей мере еще через 2 ч твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этанолом/трет-бутилметилэфиром (153 г; смесь 1:1) и сушили при 55-60°C под пониженным давлением для выхода гидрофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (43,8 г, 79% теории).

Пример С. Получение (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана в свободной форме и в форме фумарата.

Пример С1. Образование свободной формы.

В атмосфере азота к 3R-хинуклидинолу (41,4 г, 0,325 моль) в DMSO (320 г) добавляли раствор 5-хлор-2-(4-метилфенил)пиридин (51 г, 0,250 моль) в толуоле (201 г). Температуру постепенно повышали приблизительно до 100-105°C при удалении остаточной воды, если она имела, кипячением в сосуде с обратным холодильником под пониженным давлением у водной ловушки в течение примерно 45 мин. В течение периода приблизительно 90 мин непрерывно добавляли приблизительно 20% раствор в THF трет-бутоксиде калия (158,8 г, 0,283 моль) при постоянной отгонке растворителя THF. Еще через 2-5 ч приблизительно при 100-105°C реакция на (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан была завершена.

Воду (293 г) добавляли к реакционной смеси при 60-25°C. Слои разделяли и толуоловый слой промывали водой (2×42 г). Раствор толуола сушили примерно при 60°C кипячением в сосуде с обратным холодильником под пониженным давлением у водной ловушки в течение примерно 45-60 мин.

Пример С2. Образование формы в виде фумарата.

К раствору толуола примера С1 примерно при 50-55°C постепенно добавляли кашицеобразную суспензию фумаровой кислоты (26,1 г, 0,9 экв.) в 94% EtOH (22 г) и толуол (97 г).

Дополнительное количество толуола (97 г) добавляли для споласкивания и еще через примерно 30-60 мин при 55°C температуру постепенно снижали приблизительно до 20°C приблизительно за 120-180 мин. По меньшей мере еще через 1 ч твердые вещества собирали фильтрацией, промывали насыщенным водным раствором толуола (2×104 г) и сушили при 60°C под пониженным давлением для выхода гидрофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (84,8 г; 82% теории, на основании количества 5-хлор-2-(4-метилфенил)пиридина, использованного в примере С1).

Пример D. Получение монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана в кристаллической форме.

500 мг (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана в форме свободного основания суспендировали в 20 мл изопропилового спирта. Добавляли стехиометрическое количество фумаровой кислоты. Полученный раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 14 ч. Осадок собирали фильтрацией.

Пример D1. Получение монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана в кристаллической форме затравочной кристаллизацией.

7,3 г монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (чистота >98%; полученного, как описано, например, в примере С2) растворяли в этаноле (42,9 г)/изопропанол (8,5 г)/воде (7,2 г) примерно при 50°C, просветляли фильтрацией и постепенно добавляли при этой температуре в течение периода примерно 8 ч к фильтрованному трет-бутилметилэфир (118,4 г) при температуре примерно 50°C. После добавления примерно 25% фильтрата добавляли обработанную ультразвуком суспензию затравочных кристаллов монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (6 мг, полученного, например, как описано в примере С2) в изопропанол (0,1 мл) для индукции кристаллизации. Суспензию продукта поддерживали в течение еще 1 ч при 50°C и охлаждали до 0°C в пределах 8 ч. Еще через 1 ч при этой температуре твердые вещества выделяли фильтрацией, промывали изопропанолом/трет-бутилметилэфиром (40 мл, смесь 1:1) и сушили примерно при 50°C под пониженным для выхода монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (5,85 г; 81% теории; чистота >99,5%).

Пример Е. Твердые капсулы.

Твердые желатиновые капсулы, каждая из которых содержит в качестве активного ингредиента 0,5, 5 или 25 мг монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана, могут быть получены следующим образом:

Ингредиент для заполнения капсул	% (масс./ масс.) для капсул по 0,5 мг	% (масс./ масс.) для капсул по 5 мг	% (масс./ масс.) для капсул по 25 мг
Монофумарат (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана	0,46	4,65	23,23
Моногидрат лактозы	65,24	61,05	42,47
Микрокристаллическая целлюлоза	25,00	25,00	25,00
Гипромеллоза	2,50	2,50	2,50
Кроскармеллоза натрия	6,00	6,00	6,00
Коллоидный диоксид кремния	0,30	0,30	0,30
Стеарат магния	0,50	0,50	0,50
Очищенная вода*	Сколько требуется	Сколько требуется	Сколько требуется

*удаляется во время переработки.

Способ получения. Монофумарат (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, порцию кроскармеллозы натрия и гипромеллозу в сухой форме смешивали в резервуаре мешалки с высоким усилием сдвига и добавляли гранулирующую жидкость (очищенную воду). После завершения гранулирования влажные гранулы сушили в сушилке с псевдосжиженным слоем и сухие гранулы подвергали помолу. Остаточные кроскармеллозу натрия и коллоидный диоксид кремния пропускали через подходящее сито и добавляли к сушеному гранулярному материалу и смешивали в подходящем смешивающем барабане. Это было достигнуто совместным просеиванием кроскармеллозы натрия и коллоидного диоксида кремния с порцией молотых гранул через подходящее сито в смешивающий барабан. Аналогичным образом добавляли требуемое количество просеянного стеарата магния к основному количеству гранул и затем смешивали в том же смешивающем барабане. Эту конечную смесь инкапсулировали в капсулы, используя автоматизированное оборудование. Массовое отношение заполняющего материала к оболочкам пустых капсул составило 2:1.

Пример F. Таблетки.

Пример F1. Таблетка с пленочным покрытием.

Покрытые пленкой таблетки, содержащие, например, 0,5 мг монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана могут быть получены следующим образом.

Получение премикса.

Отвесить монофумарат (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (например, приблизительно 0,7%) и маисовый крахмал (например, приблизительно 13%), смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100-300 вращений), пропустить через сито с размером отверстий приблизительно 0,25-1,0 мм. Смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100-300 вращений).

Получение конечной смеси.

К указанному выше премиксу добавить микрокристаллическую целлюлозу (например, приблизительно 25%), распылить лактозу (например, приблизительно 68%), кабоксиметилцеллюлозу натрия XL (например, приблизительно 2%) и Аэросил (например, приблизительно 0,5%) и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100-300 вращений). Пропустить через сито с размером отверстий приблизительно 0,25-1,0 мм и снова смешать (приблизительно 100-300 вращений).

Добавить стеарилфумарат натрия (например, приблизительно 1,5%) через ручное сито с размером пор приблизительно 0,5-1,0 мм и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 30-150 вращений).

Прессование.

На роторном прессе спрессовать указанную выше конечную смесь в сердцевину массой приблизительно 100 мг, используя специфический для дозировки инструментарий (например, приблизительно диаметром 6 мм, круглые, двояковыпуклые).

Покрытие.

Получить суспензию в воде с основными премиксами покрытия черного, красного, желтого и/или белого цвета. Покрыть указанные выше сердцевин в перфорированном барабане для нанесения покрытия и высушить.

Пример F2. Таблетка, покрытая двухслойной пленкой.

Таблетки, покрытые двухслойной пленкой, содержащие, например, 2,5 мг монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана, могут быть получены следующим образом.

Конечная активная смесь.

Отвесить монофумарат (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (например, приблизительно 15,5%), микрокристаллическую целлюлозу (например, приблизительно 25%), распылить лактозу (например, приблизительно 53%), карбоксиметилцеллюлозу натрия XL (например, приблизительно 3%) и Аэросил (например, приблизительно 0,5%) и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100-300 вращений). Пропустить эту смесь через сито с размером отверстий приблизительно 0,5-1,0 мм и снова смешать (приблизительно 100-300 вращений).

Добавить стеарилфумарат Na (например, приблизительно 3%) через ручное сито с размером отверстий приблизительно 0,5-1,0 мм и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 30-150 вращений).

Конечная смесь плацебо.

Отвесить микрокристаллическую целлюлозу (например, приблизительно 26%), распылить лактозу (например, приблизительно 69%), карбоксиметилцеллюлозу натрия XL (например, приблизительно 1,9%) и Аэросил (например, приблизительно 0,5%) и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100-300 вращений). Пропустить эту смесь через сито с размером отверстий приблизительно 0,5-1,0 мм и снова смешать (приблизительно 100-300 вращений). Добавить стеарилфумарат натрия (например, приблизительно 3%) через ручное сито с размером отверстий приблизительно 0,5-1,0 мм и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 30-150 вращений).

Прессование.

На роторном прессе спрессовать указанные выше конечные смеси в двухслойную сердцевину таблетки массой приблизительно 100 мг с одним слоем плацебо (приблизительно 77,5 мг) и одним активным слоем (приблизительно 22,5 мг), используя специфический для дозировки инструментарий (например, диаметром приблизительно 6 мм, круглые, двояковыпуклые).

Покрытие.

Получить суспензию в воде с основными премиксами покрытия черного, красного, желтого и/или белого цвета. Покрыть указанные выше сердцевин в перфорированном барабане для нанесения покрытия и высушить.

Пример F3. Таблетка с пленочным покрытием.

Покрытые пленкой таблетки, содержащие, например, 50 мг монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана могут быть получены следующим образом.

Конечная смесь.

Отвесить монофумарат (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (например, приблизительно 15,5%), микрокристаллическую целлюлозу (например, приблизительно 25%), распылить лактозу (например, приблизительно 53%), карбоксиметилцеллюлозу натрия XL (например, приблизительно 3%) и Аэросил (например, приблизительно 0,5%) и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100-300 вращений). Пропустить эту смесь через сито с размером отверстий приблизительно 0,5-1,0 мм и снова смешать (приблизительно 100-300 вращений).

Добавить стеарилфумарат натрия (например, приблизительно 3%) через ручное сито с размером отверстий приблизительно 0,5-1,0 мм и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 30-150 вращений).

Прессование.

Спрессовать указанные выше конечные смеси в сердцевинки на роторном прессе, используя специфический для дозировки инструментарий (например, диаметром приблизительно 5,9 мм, круглые, двояковыпуклые).

Покрытие.

Получить суспензию в воде с основными премиксами покрытия черного, красного, желтого и/или белого цвета. Покрыть указанные выше сердцевинки в перфорированном барабане для нанесения покрытия и высушить.

Ссылки

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.

Список последовательностей

<110> Новартис АГ
 <120> Биомаркеры, имеющие прогностическое значение в отношении ответа на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов
 <130> VAND-0146-EA
 <140> EA 201490832
 <141> 2014-05-19
 <150> PCT/IB2012/055692
 <151> 2012-10-18
 <150> US 61/549,319
 <151> 2011-10-20
 <160> 40
 <170> PatentIn версии 3.5
 <210> 1
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 cgggagctgt ggcgcggagc ggcccctctg ctgcgtctgc cctcgttttg tc 52
 <210> 2
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 cgggagctgt ggcgcggagc ggccccgctg ctgcgtctgc cctcgttttg tc 52
 <210> 3
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 gtaactgtct gatggcaggt ttgctgctgg gagagtagag aagaggtttg gg 52
 <210> 4
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 gtaactgtct gatggcaggt ttgctggttg gagagtagag aagaggtttg gg 52
 <210> 5
 <211> 73
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 gaagctcccg ggccttagcc ccgcccctat ttccctctgg ccccgcccaa tcctgcctt 60
 gttccttttg gcc 73

<210> 6
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 6
 gaagctcccg ggcgctagcc ccgcccaatc ctcgccttgt tccttttggc c 51

 <210> 7
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 7
 ttgtctcacg actcacactc agtgctccat tccccaagag ttcgcgttcc cc 52

 <210> 8
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 8
 ttgtctcacg actcacactc agtgctgcat tccccaagag ttcgcgttcc cc 52

 <210> 9
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 9
 acagctcccg ccgggacagc agcctcagcc tagcagcttc tggcgggctc gg 52

 <210> 10
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 10
 acagctcccg ccgggacagc agcctctgcc tagcagcttc tggcgggctc gg 52

 <210> 11
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 11
 ggagcttcca catgcgtccc gagcccgcca gaagctgcta ggctgaggct gc 52

 <210> 12
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 12
 ggagcttcca catgcgtccc gagccacca gaagctgcta ggctgaggct gc 52

 <210> 13
 <211> 52
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <400> 13
 ctgctaggct gaggctgctg tcccggcggg agctgtggcg cggagcggcc cc 52

 <210> 14
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 14
 ctgctaggct gaggctgctg tcccggcggg agctgtggcg cggagcggcc cc 52

 <210> 15
 <211> 73
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 15
 ggaacaaggc gaggattggg cggggccaga gggaaatagg ggcggggcta ggcgccggga 60
 gcttccacat gcg 73

 <210> 16
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 16
 ggaacaaggc gaggattggg cggggctagg cgccgggagc ttccacatgc g 51

 <210> 17
 <211> 122
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 17
 gcggggctat gaatagaccg gactgggcca aaaggaaca ggcgaggatt gggcggggcc 60
 agagggaaat aggggcgggg ctaggcgccg ggagcttcca catgcgtccc gagcccggca 120
 ga 122

 <210> 18
 <211> 110
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 18
 gcggggctat gaatagaccg gactgggcca aaaggaaca ggcgaggatt gggcggggcc 60
 agagggaaat aggcgccggg agcttccaca tgcgtcccga gcccggcaga 110

 <210> 19
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 19
 ggggatcggg ggcggggcta tgaatagacc ggactgggcc aaaaggaaca ag 52

<210> 20
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 20
 ggggatcgga ggcggggcta tgaatatacc ggactgggcc aaaaggaaca ag 52

<210> 21
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 21
 gacagggttg gaccagaggc ggggcgaggt ggggaaaggg ttggtgggga tc 52

<210> 22
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 22
 gacagggttg gaccagaggc ggggcggggt ggggaaaggg ttggtgggga tc 52

<210> 23
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 23
 tgttatctta aggtgtgcag tgactaggcc aaggacatcc ggtggttaga ga 52

<210> 24
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 tgttatctta aggtgtgcag tgactatgcc aaggacatcc ggtggttaga ga 52

<210> 25
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 gcttccctt ttggtgctga gcacagagca gacatcaatg aatagctgtt atcttaaggt 60
 gtgcagtgac taggccaagg acatccggtg gttagagaag g 101

<210> 26
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 26
 gcttccctt ttggtgctga gcacagagca gacatcaatg aatagctgtt ttcttaaggt 60
 gtgcagtgac taggccaagg acatccggtg gttagagaag g 101

<210> 27

<211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 27
 agcacagagc agacatcaat gaatagctgt tatcttaagg tgtgcagtga ct 52

<210> 28
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 28
 agcacagagc agacatcaat gaatagttgt tatcttaagg tgtgcagtga ct 52

<210> 29
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 29
 ataaagcgtt ctgtgaagag tcagcggctc cctctgccac tgaagtttaa agataattcg 60
 cctgaatccc ttcagccaaa tgaagctttc taattatgga c 101

<210> 30
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 30
 ataaagcgtt ctgtgaagag tcagcggctc cctctgccac tgaagtttaa ggataattcg 60
 cctgaatccc ttcagccaaa tgaagctttc taattatgga c 101

<210> 31
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 31
 cttcactgaa ttttgctggt tagattcttt gcaaccaggt ttagtttttc acagatttac 60
 tagtctggag ggtggagtga aatttttgct cacaatgagt c 101

<210> 32
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 32
 cttcactgaa ttttgctggt tagattcttt gcaaccaggt ttagtttttc ccagatttac 60
 tagtctggag ggtggagtga aatttttgct cacaatgagt c 101

<210> 33
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 33
 tggctccatt ggaatgaatt tacattcttc cagctgtatt tggacctaaag aa 52

<210> 34
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 34
 tggctccatt ggatgtaatt tacatttttc cagctgtatt tggacctaaag aa 52

<210> 35
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 35
 ccccaggcta caaacacgac a 21

<210> 36
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 36
 ccccaggcta taaacacgac a 21

<210> 37
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 37
 agctgcgctc gattctattc g 21

<210> 38
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 38
 agctgcgctc aattctattc g 21

<210> 39
 <211> 29750
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 39
 acatgcgtcc cgagcccgcc agaagctgct aggctgaggc tgctgtcccg gcgggagctg 60
 tggcgcgag cgccctct gctgcgtctg ccctcgtttt gtctcacgac tcacactcag 120
 tgctccattc cccaagagtt cgcgttcccc gcgcggcggc cgagaggcgg ctgccgcgg 180
 tcccgcgcgg gcgcggggcg atggcggcgc gggggtcagg gccccgcgcg ctccgcctgc 240
 tgctcttggc ccagctggc gcggggcgct gcggtctagc gggcgcgcg ggcggcgcg 300
 agagaggtaa gcccgggctg cagagggcg gggcgggagc tggcccgac tccacatcgc 360
 ggtgccagg aagccgccag gcgacggcg ccggaacc tggttgcgag gggagggtggg 420
 ttttttctc ctgggggctt ggagtgaggt ttcagtttaa atgtccagat ttgctcattt 480

aaatgcagag aaagggctac ttgggtgggt tttctttgtt gttccacgac ctgcatcgct	540
ggagactacg aggctggctt agcgtatact tccacacaac tttttcagta aaagatgcca	600
ctcttgcca gcagggcttt cctgtcctgg tggcagccaa gcttcccatt ttgttgcca	660
tttacgggat atagagactc tggggttcat tctaggggtt gggacttatac ttccacctcc	720
tgccccgcgc ctcttcctcc atccctgtcc cctaccacc gcagcatttg aaaacctttc	780
ctttcgccgg agatgaaagg tgtgtgttgt agcaggctag gcggccaact tccctggctt	840
cggggctaata cgtttgcatc cagagttcct cactagctcc ttagagcaca gcttttttca	900
gcctgtgtt tttcaagagg ttttgacag gaatggaaac aacaaaagaa atcgcgtagt	960
cctacatgtt tcaagtgtt gggaaagt tttagtcagt tctctcaata ccttgaagaa	1020
aaacacgttt gtggagcagc tatggtgtga tctaaacgta gaaaagctaa gcatccgtta	1080
agcaagatat gattacagaa gttcactacg tctgtatttc aggttttatg agtgagtttc	1140
ttaaatagtg gaaatatgtc aagaaccttt tctgccttt cctttgttaa ggttttta	1200
ctatggctcc tgattttagg aagtaataag actagaataa ttcattgcag gatgtattgc	1260
ttagtgtaga ccgaagagaa ataagatgga ggggtgattta aacaaatgaa gaaaatcctg	1320
ggcagagaga gttaacaga aagaaaggaa tgtgattttg gagccaggca aacctgtatt	1380
caaattatgg ctctggtgca tcctgactgg acgaacttct ctcagctgtt ttccttcttt	1440
aagaaatggc gggccgggcg cggtggctca cgctgtaat cccagcactt tgggaggccg	1500
aggcgggcag atcacgaggt caggagatcg agaccatcct ggctaacaca gtgaaacccc	1560
gtcttacta aaaatacaaa aaaattagcc gggcgtggtg gtgcgcgcct gtagtcccag	1620
ctactcggga ggctgaggca ggagaatgac gtgaacccga gaggcggagg ttacagtgag	1680
ccgagatcgc gccactgcac tccagcctgg gcaacacagc gagactccgt ctcaaaaaaa	1740
aaaaaaaaa aaagaaaaga aatgggggta ataatacatg ttacctctca gagttctttt	1800
gaggattaaa taatgcatat aaaatgccag gcacagtgcc tgacactcga gaaaatggta	1860
gttctctacc ccttttgatg aaactgaact ttaaaaatct gtttcatgtc ttttaata	1920
gaacactgta gccaagcatt aaatagtgtg aatagctatc tcccttcatg catggtgttc	1980
agtgttataa caaagtgaaa tcgattagtt cctgctttct gccccactta gttaatatct	2040
ctctcataat aacctctgg ttctattgca ctctgtttc ctctgtctc cacgtaagct	2100
ccttaagaac tgtgattctt gtttatcttt gtatcgccaa cacctgcctt aatgtaggag	2160
cccagtgaag gtttgcgga ggaaggagt gaacagtatt acctctctgg atattagttt	2220
ctccatctgg atggtgagg gccattaaag gatccccctt ccaccttgaa aattataaga	2280
ttctgtgtgc tcttagaagt gatcatctg aagaacaaag tgatactgaa tggatgatgt	2340
aattgcacac ttgctcttaa ctgttaatat gcatgtgtg acaactgtcg ttccatgtgg	2400
gtggctgaaa gtactgtctg gaaataggag acctgccact cgctgtctgt gtttccttgg	2460
acgtattact tgaccttgct gattctttgt ttctctctt ttaaaatgaa agggcggtag	2520

tagatgtttt taagtcaact ttaagttttt taagttcaaa tataattacc tttattttta	2580
caattttattg ttttcatatt cgtcttaggt tcttaatagt aacttttccc tgtggttttc	2640
tgtgagccag ttcccaggta aagagaatat ctagtccagc cgcagctatt atttggtga	2700
tgaacggtca cagagctgtg gaaagtggct caggagacaa ttaaagtata atatattaaa	2760
gtataatgaa ctagtacatc aagataatac aagcatttta aactgacctg tgattgggac	2820
agtgattatg gaagttagat agtcattaac tacctaacta gttatatattc ttactatttc	2880
ttagctatgt gacattttta agccaatggg tatatttctt agctgtgtga ctttttattt	2940
ttttaatttt ttttttaaaa tattacttta agttctggga tacatgtgca gaacctgcag	3000
gtttgttaca taggtatata tgtgccatgg tggtttgcta cacctatcaa cctgtcatct	3060
aggttttaag ccccatatgc attaggtatt tgtcctaatt ctctccctcc ccttgcccc	3120
aacctccga cagacctga tgtgtgatgt tcccctccct gtgtccatgg attctcattg	3180
ttcaactccc acttatgaaa gagaacatgc ggtgtttggg gtctgttcct gtgttagttt	3240
gctgagcatg atggtttcca gcttcatcca tgtccctgca aaggacatga actcattctt	3300
ttttatggct gcacgctatg tgacatttta aatggctgaa ccttaatttt aattactata	3360
tgtagtggct gaaaaatgaaa taggaaaatg aaataattca tagaaaatga gagctatgaa	3420
agattttttt cttctcatct ttagtcattt tcattaacat tttcagaagc taacagaaat	3480
acacacatac tgactgtcag ttttactttt gttatatata tgtccttacg taaactttat	3540
acacaattta atttgcaatt taaaattatt ttgatttcca agaaatacta aatatgtgaa	3600
ctagactgag cagctggagg gtaggatttc atttgtctgt gtatttcctg atacactgca	3660
gatataacctg cttttattaa tgtagcctat ggattgaact ctgagctttt tttcaacct	3720
taatctacaa atgagatcta gcaagtaatt ttttataatt aggatatgaa gttttagttc	3780
agtaatttca gtacagaact ttttcttcta atagcattat ttttcttaaa gcattggaat	3840
taaattatca gatgatagtt taagttcact attaaataag catgtcgaca attagagttg	3900
ttaaattattg gaattttttt tttttttttt ttgagacgga gtcttgcaact gttgcccagg	3960
ttggagtgca gtggtgcaat ctcggtcac tgcaagctct gcctcccggt ttcacgccgt	4020
tctcctgcct cagcctccca agtagctggg actacaggca cccgccacca cgcctggcta	4080
attttttgta ttttttagtag agacggggtt tcacatggtt agccaggatg gtctcgatct	4140
cctgacctca tgaccgccc gcctcggcgt cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc	4200
accgtgcccg gcctggaatt gtttttgaaa gaagtttaga atttgtttct ttaaaccatct	4260
gttccacaga acagcatggg tatagtgttt tttttgtttt tgtttttgtt tttttcttg	4320
agacagagtc tcactctgtc gcccaggctg gagtgcagtg gcatgatctt gtctcactgc	4380
agcctctgcc tctgggttca agtgattctc ctgcctcagc ctccaagta gctgggatta	4440
caggcatgtg ccacatgcc tggctaattt ttgtattttt agtagagatg gggtttctcc	4500
attttggcca ggctggtctt gaaaactcct gacctcaggt gatccgcctg cctcggcctc	4560

ccaaagtgtt	gggattacag	gcgtgagcca	ccgcgcctgg	cctgggtata	gttttataat	4620
gacaatatga	tagaaaggat	tattttaa	catccttttc	tgttctatga	tgaaaaatgt	4680
taatttagat	gttttgttct	cctttgagga	aacatgat	tgtttgcct	actgtttatt	4740
tatttattat	ttttattgag	gcagagtctt	gctctgtcac	ctaggctgga	gtgcagtggc	4800
gtgatcttgg	ctcactgaca	cctctggctc	ctgggtccaa	atgattctcg	tgccctcagcc	4860
tcccaagtag	ctgaaattac	aggcatgtgc	caccaatccc	ggctatTTTT	TTTTTTTTTT	4920
TTTTTTTTTT	agtaaagaca	gggtttcacc	atgttgGCCA	ggctggctct	gaactcctgg	4980
cctcgaatga	tccgcccgcc	ttggcttcgc	aaagtgtctg	gattacaggt	gtgagccacc	5040
acgcccggcc	cctcctactg	tgtttaattc	agtgacttca	tgctcttctc	ttccaaagtg	5100
tgattataaa	atatagcctt	ttaccagtaa	aaataggagt	taaatatgaa	tatttgaatt	5160
ctgacaaaaa	agggtgat	aaacttttagg	ttttattttt	atctggtttt	attttcattt	5220
ttattttaca	ttcaactgta	tgtatggaat	taggcaaaac	tctttcctct	aggctcaggat	5280
ttctcaacct	ctgaaatttt	gtactgggtt	attctttgtt	gtcagagggg	ggcgtcctgt	5340
gcctttagtag	atgttttagca	gcatactggg	ctctagccat	gagatgccag	tagcaccac	5400
tgaaaaatgt	ctccagacat	tgctcagatgt	gccctggggg	caaaattgtt	cttcacattt	5460
gctacccctt	gagaaccact	tctctaggtc	ttgttgacca	gggcttctga	aacttagatg	5520
tacacaggaa	ttccctcaga	acgcagatgc	tgatccagta	ggtcagaagc	agggcctgag	5580
actctgcatt	tctaacaagc	tcccagggtga	tgtgaatact	gttggtcagt	gtatcacaat	5640
taagtagcaa	gggtgtagaa	aagtccacat	tcataccaac	tggtggaact	ctcaagggaa	5700
gccgatgaaa	gtaattatgg	aaatagttaa	tttacaatga	attgtagccc	aaacaatgta	5760
aggctaatag	aagctaagaa	aacaagcatt	atcctgtctg	cctaacaaag	cagctgtcct	5820
cacttttcca	tattttcttc	cagtccttag	tattcattca	taactcgaca	tctctaaggg	5880
ggaaatttgc	aagagtcttt	tcaagggtcat	acaggcaacc	tcatgcacca	ttaggtgttt	5940
tattccataa	tattgtaaat	atactagctc	ataatacata	tttatagcct	gttgagagat	6000
ttatagcccc	aaattaagat	aatgaactct	gcatttactt	gatctgatga	tgctctgcct	6060
TTTTTTTTTT	TTTTTTTTga	agtgtacaag	ttgtctcgtc	tcctcgagaa	ctattgactg	6120
cacctaaatt	aataccacct	aaggtcattc	attttcttac	tgcgagtgtt	ctgagagtca	6180
gggtaagata	ttaagtttac	taaggcatag	cagttacagt	gtaactttat	cctataattc	6240
tgtgataaaa	atcaatataa	aatataatga	aatcctgga	gcgaaaaaaa	tccctctata	6300
ttttatctgt	aatacttaaa	ataatgattg	gtaagcattc	ttgtttgtca	cattgaaaat	6360
gttggatata	atacacattt	tccctcgttt	acaaaatggg	tacgttcact	gctttatctt	6420
gctgttgctt	aaaatagccc	tcctaggact	gctgcaaaga	ggattttttt	ttcaaaagag	6480
tacaagtcac	tttttgctaa	cttataaaaa	gatgcaagga	gacttcaggg	gtagattaac	6540
tgctccagga	atgccttgat	tatgaattgg	ggagggtataa	tatacatcac	tcttcaaadc	6600

tttttagata	tattatctta	tttccttctt	atggcagcct	gtgaagaaga	aaaggaagat	6660
attggcagca	cctagcaaga	tttaaatgt	gcgccccctt	gactcagcag	ttttacttct	6720
gagaatcatt	gctatagaaa	tctttgcatc	agtatggaaa	aagagatttg	ttaattacag	6780
cattttttcc	cattgtaaca	ttattagaaa	taaccaaaaa	ctgaagacta	taaatgccaa	6840
tcagtggtag	aaacttaaat	aaagtcta	gcactcataa	tgatcacttt	gcagcttggtg	6900
aaggaagact	ggagatagtt	ggacatctac	tggtatatag	tttatatagt	tgtgtttttt	6960
atTTTTtatt	ttatTTTTtt	tgagacggag	ttttgctctt	gttgcccagg	ctggagttca	7020
gtggcgtgat	ctcggctcac	tgcaacctct	gcctcccggt	ttcaagtgat	tctcctgcct	7080
cagcctccca	agtagctggg	attacaggca	tgaccacca	cgcttggtta	atTTTgtatt	7140
tttagtagag	acggagtttc	tccatgttgg	tcatactggt	ctcgaactcc	cgacctcaag	7200
tgatccccc	cctcagcctc	ccaaagtgt	gggattacag	gcgtgaacca	ccacacctgg	7260
ctggtatata	gtattgaatg	aaaaaaagt	gcagaactta	gaggaaaaca	tgtttctgtg	7320
tgtgagtga	catgcatgta	atttaaaata	tctacacgtc	aaacttaatg	gttacccttg	7380
gaaggaaggc	gaaggagagg	aggagggaga	attcttactc	tttatgagct	tctggatttg	7440
aattttgaca	gtgaccacac	attccttttg	caattatagc	atcattttga	gaaaaaaca	7500
aataaatctg	ggctctagtt	ctacttctgc	tgcttattag	ctactagtgt	cacaacagtg	7560
gtttgcaaga	agggtcagtt	ttgctcccc	tcaccaacat	ttggcaatgt	ctggagacat	7620
gattggttgt	catgtggggc	ggtggtatgt	ctagtgggta	gaagccaggg	atgccgctaa	7680
acatacaggg	cacaggacag	ccctccacaa	cagggaattg	tccagcccaa	aatgtccgta	7740
gtgccaagtt	gagaaatcct	gtgttagact	ccagagctgc	agtgtgtgtg	gaatatgcag	7800
gtgatgcact	gtgcagtggc	aggggcgcca	ttctcactgt	gggtgtact	ttgcatagcc	7860
atagaattat	aagtatgata	taataaggta	aataaatatg	caagttttta	ccccaggaag	7920
acaggcacca	ggtcttcgtt	ttctgctctc	cctctggcac	ctggcacaga	ggttggcaca	7980
gtaagcagct	agttggcatt	tgttgaatta	acgaattgaa	caagatatca	cgttaggctc	8040
tagtggtggc	aagttgtagc	agatgctaaa	gatttaagaa	taatttgtgg	cagaaacttt	8100
aaattatagt	taatgtctgt	ttttatctgc	aggttggcaa	aagactgcta	atatccacat	8160
ttagtgtctg	aacatgttgg	ttgacttttt	tccaaatcat	taccttttga	taagaaaatc	8220
atgattcttc	atggaaaaat	gccagagcaa	agcactatca	aatgttccta	gaattttttt	8280
tttttttttg	agacggagtt	tcactctgtc	accagctctg	gagtgcagtg	gcacaatctc	8340
ggctcactgc	aacctccacc	tcccaggttc	aagtgattct	tcttcttctg	cctcagcctc	8400
ctgagtagct	gggactacag	gcgtgcacca	ccacgcctgg	ctaatttttt	tttttttttt	8460
tttttttgta	tttttagtag	agacagggtt	tcaccatgtt	ggccaggatg	gtctcaaact	8520
cctaacctcg	tgatccgccc	acctcggcct	cccaaagtgc	tgggattaca	ggcgtgagcc	8580
accgtgcccc	gcctagaatt	ggttttttaa	atcctcaggg	ggaggccaag	gcgggcggat	8640

cacctgaggt	cgggagttca	aaaccagcct	gaccaacatg	gagaaacccc	gtctctacta	8700
aaaatacaaa	attatccggg	cgtggtggca	catgcctgta	gtcccagcta	ctcaggaggc	8760
tgaggcagga	gaattgcttg	aacctgggag	gtggagggtg	cagtgagccg	agatcgacc	8820
aatgcactcc	agcctggcca	acaggagcta	aacgctgtct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaat	8880
cctcaggtat	ctttttggct	acatactata	tttagtgaag	aagggttttt	taaaaaaatc	8940
ttaaactacc	tagacactac	ctaacatagt	aagataatgt	actttatttc	atttgattca	9000
gacgagagt	aagcagctaa	gcagagggtc	tcctttttat	taatgttttt	taatggaaaa	9060
ataatgttca	caagaatggt	caaagtaat	gaatcaaaaa	gtcgttgcca	taccatttta	9120
acaattattg	acatattgct	aacagatata	cttattttat	ataggctaga	aaattgtggg	9180
ccagacacgg	tggctgacac	ctgtaatccc	agcacttttg	gaggccgaga	cagggtggatt	9240
tcttgagctc	aggagttaa	gaccagcctg	agcaacatgg	caaaaccctg	tctctacaaa	9300
aaaattagct	gggcatggtg	gcgagtgcct	gttggtccag	ctactcggga	ggttgaggca	9360
ggaggattgc	ttgagcacag	gagatcgagg	ctgcagttag	ccaagatcgt	gccactgtac	9420
ttcagcttgg	gcgaccaagt	gagaccctgt	cttaaaaaaa	aaaaaaaaag	gaaaggaaaa	9480
aaattgtggc	ttatggatgg	aggttaacag	cttatttagt	gtgccaagta	ttcaaattaa	9540
ggttttcagc	tttgagttc	tgtgtccttt	ccttttcacc	atactaaaac	taaggagcaa	9600
ggttacattt	ctttgaaaat	aaatgtggtt	tcaccaaata	atttgactgt	gattttttta	9660
aatgtcattc	tcccagttcc	tcaaacttta	ggcaatgaat	gatagtaaga	gttaaaattg	9720
aatttgtaaa	accaaataat	aaatatataa	aagtgttagt	gacattactg	tatacacatt	9780
tatacctttg	ttaggatttc	aacttagttt	ttctcttagc	agctgtactt	ttaactactt	9840
tagaagaatt	atcccattta	attttttttt	gttcttatcc	tatttttagt	gtgcttcact	9900
gcttggtttc	ctttgttttt	ctgagatatg	tgggttatat	gctatttagca	ggttgtatta	9960
taattattat	tatttggttt	caagaagaga	cttgaggaaa	gctttatagt	gaccatttat	10020
tgactgtgt	taagagtgcc	caatgccaca	agcatattct	tcctttgtat	ttttgcaaag	10080
ttccattgcc	tgggactgtc	tggagacagt	ctttgttggt	ctatcagtta	ccattacttt	10140
agcaatcatt	tatggaagaa	taagaacgac	cctgtgctgg	cacttatatc	tacactgtta	10200
gctaatacct	acaatgacct	cataaggag	gtactttttt	aatacctgtg	tcacagatga	10260
agaaaaatca	tatccaaagt	tgagtaactt	atctatcttt	ttggttatag	ccaatcctat	10320
taggtgtgaa	gtgctgtttc	attgtggtat	tgatttgtgt	tttcctgatg	gctaaagggtg	10380
ttgagcatct	tttcatatgc	ttactggcct	ttctttggag	aaatgtctaa	gttaatttag	10440
atctcttgcc	catttaaaaa	ttggattatt	gaatcttttt	attattcatt	tataatagtt	10500
ctttatagat	tttagataca	agtcccctat	cagatacatg	atttgcaaata	attttctctg	10560
ggttgatat	ccttttgatg	taagggatct	tttgaagtca	agttttttgt	tttgtttgtt	10620
tgtttttttt	ttgttggtg	tttttagt	agagtctctc	tctgtctccc	tgactggagt	10680

gcagtggcac agtcttggct cactgcaacc tctgcctccc aggttcaata gatcctccta	10740
cctcagcctc cctagtagct gggaccacag gcgctgtgta cacgcccagc tcattattgt	10800
gttttttagta gagacagggg ttctccatgt tggccaggct ggtctcgaac tcctggcctc	10860
aagtgatcca ttgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccgcgc	10920
ctggcccaag tcaactatct ttaagacaaag gaaggggaaga aaaattaaaa tgtaataatg	10980
taataagtaa ggccgggctg ggtggatctt gtagcacttt gggagattaa ggtgggagga	11040
ttgcttgagc ccaagagttc aagaccagcc tgagctacaa aaagagaccc tgtctctaca	11100
aaaaataaat aaattagctg ggtgtggtgg aacgcacctg tagttccagc tctgtgggag	11160
cttgagatag gagggaggct gaggtgggag gattgcttga gtccaggagt tccaggctgc	11220
agtgagccgt gatggcgcca ttgactcca gtctgggtga cagggcgaga cccagtctca	11280
aaaaaaaaa aaaacaaaaa aagcaattac tgtcatcagc ctatatgtag tgctatagag	11340
atgcaaaaaa agtggttcatt ttgaatagga tgagcaata ttaactatct aaaacaactt	11400
ctaaaaagaa tttttccatt tgattcagtt tatttagaat ttaccttaca tatagtgtca	11460
gtctttccta ctggatagta aatgtcgatg ttgtctgttt tgtttaccag tgtgttccca	11520
gtgcctgtct gataaatgtt tgttaaatga atgaataagt aaacatcaat gtgggctaga	11580
gctatcgggg gtgtggcatt cattaagtta atctagaaa ttgtcacaag atggaagatg	11640
ttaggggtgat gagagcatga agccaagggt cccctcagag ccctgcggtt tatgaactct	11700
gtagcagcaa cccttctttt catacgtata tcctgatttg taaaatgagg ggatgcattg	11760
gattgtctcc tttttaacat gctgagggtt gtgaacagtg gaaacttaa acatttacag	11820
ccagctaaaa aagcatgact gctaagaaga atttaagtgc actatcaagg ttttatgcta	11880
agataccttt gacatttgca ctggacactg ctgtaaagtg tcctaagaaa atggattttc	11940
tagtatggga tgtattacga agatattcac aaagcagtat cttgaagatt ctcattagggt	12000
agaatgttgg gattactatt ttatttatac cctgtctact ttctttcaaa gaagatttga	12060
gatagcgact caagctagtt tttcccccac tcaggcaaag gttccttttag atgctattga	12120
cagacatctt aggtctgggt cagtgactca cacctgtaat ctcagcactt tgggaggcag	12180
aggctagcag atcgcttgag ctcaggaggt caagaccagt ctgggcaaca tgggtgaaacc	12240
ccatctctac caaaaataca aaacattagc cagggtgtgtg gcacgcctgt ggtcccagtt	12300
actcaggagg ctgagggtgg aggatcgctt gagtccagga gggtgaggct gcagtgagcc	12360
aagattgcac cattgcactc cagactgagt gacagagacc ctgtctcaaa aaaaaaaaaa	12420
aagacatctt atttattaat acttttatct tttaaccctt aaatttttgg tatttcaggg	12480
actataggag gattagaaga ggagaaatgg ttcaataatg ctattttaac ttgaagctct	12540
aaaattaatg gcttttaaac attaagaatg actctagtgt ataattttct aaattaatct	12600
aaatatcttc aatgctgtgc atttcagcat aaggtagact ttacaggcgt caccacaaa	12660
actccatagt attttagat taaactaagt atcttaaaact agttactgcc tggcgagtg	12720

gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccgaggcg ggtggatcac ctaagggtcag	12780
gagttcaaga ccagcctgac cagtaggggtg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaaat	12840
tagccaggcg tgggtggcgtg tgcctgtggt ccctgctgtt cgggaggctg agacagagaa	12900
tcacttgaac ctgggagggtg gaggttgacg tgagccgaga tcacaccact gcactccagc	12960
ctgggtgaca gagtgagact ccgtctcaag ataaataaat aaaaaataaa taatttttta	13020
aaattaaact agttattcag ggaagcagga cacaaactct tgaggagtag gttatttatg	13080
aaaaagagaa ccaggaaata ggtttcctcc agctagagta cctggatatt ctttcatatc	13140
tctgtatgga aaacatggtc tatcatcata aagagaagat tttgtgaaag tgctaatttc	13200
tctccaacca tttcttttag gttggagaag aacaatcact tgctactgta atccttatgt	13260
gtatatattgc tgattaataa gccagtgaca tttttgtttc aagtaaaagt ggttttttcg	13320
taatatcatt agtcttaagt aaaagtcatt cttgaatatt tatacatttc acatttcctt	13380
aagtgatccc aggccagaca acagtgaata ctcatttcct cagagatgct tatttgagct	13440
ctgtagtagc ataagcataa ctgtgatccc caaatctaac cagtctttgg ccatagtatc	13500
caaaacattt tatattttga cttttttttt ttttttaaca acttaggtcc ttaaatagat	13560
ttttttgaag aaacaagttt ctttttagta tatttaaatgg cacatgtttc ctgatttttg	13620
aacgggaatt cctcatcttc attttacatt gggccctgtg aattatttag ccaacctagt	13680
tcacattctc acatatacat acatttatatt atttattatt tgtttgtttg tttgtttgtt	13740
tgtttgtttt ttgagacaga gtctcgtctt gttggccacg ctggagtgca gtggcacaat	13800
ctcggctcac tgcaacctct gtctcccggg ctcaagcagt tctcctgcct cagcctccca	13860
agtagctggg attacaggcg tgtgccacca tgcctgacta atttttgtat tttttgtaga	13920
gacagggttt caccatgttg gccagggttc tctcgaactc cttacctcag gtaatctgtc	13980
cgcctcagct tcccaaagtg ctgggattac agacgtgagc caccgcctat ttattttttt	14040
tactgatctt gaaataaacc tttcttgatt ctttatcctc agtatcccta tatcagcata	14100
acttttgga agagatcatt cctgtctttg cactctgtct taaacatact gcagttcatc	14160
tctcttctct tcccatagat ggcttttggt agattcacca ttgacctcac tgttgcta	14220
ccaacactca gttctcagct gcctctccat gtctcatgag tagcatcagt agattgggag	14280
gctcaacctt tcttgctgca tttctttcat ttagcttcca ggacagcatg ctatctgcta	14340
tcttcgagtt cttccttcct tattccctaa aaagcagttt tatacaaatg tatagtttta	14400
tacaaatata gtagcaaagt atgtcaaagc taaatcaatc attcaatatt tatatatttt	14460
catattaaga ttatgacagg ccaggcacag tggctcacag ctgtgatccc agcactatgg	14520
gaggctgagg cgggcagatt gctgaagggtc agaagttcaa gaccagtctg gccaacatgg	14580
tggaaccccg tctctactaa aaatacaaaa attagccagg cgtgggtggg gataacctga	14640
gtctcagcta ctcgggaggc tgagggtggag aattgcttga atcccagtgg cagagggttg	14700
aatgagccga gattgcacca ctgcacttcc agcctgggag accaggcagg actccgtctc	14760

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagattatg caaatataag caattttaac atttataatt	14820
gataaatgag ctttgcttta gtatatctgt tttctagggt tggaatttca agataactcc	14880
tgccaccctg gcaatttaaa agcttttatt atttagattt gaaactattc tgtattgagt	14940
actgagtgtt tcttaaggag ctcagcatat tccaatagtc agtctgattt aactgagacg	15000
tatctgaacc agagtgtccc ttattctatc agaaataactt acattaatat ttcattttaa	15060
aagctgcatt aataatagcc taaattgtag tttggttcat taataatctg aacttttttt	15120
ttcctttttt tttttgagac agagtctctc tccatggccc aggttggagt gcagtggccc	15180
gatcttggct cactgcaacc tttgcctcct gggtttgaac ttttgtttga aagtacaggt	15240
atctggtggg agagaagcga gtacattaac ttttaaaaat ttgttataca ggattatctg	15300
aaccttcttc tattgcaaaa catgaagata gtttgcttaa ggatttattt caagactacg	15360
aaagatgggt tcgtcctgtg gaacacctga atgacaaaat aaaaataaaa tttggacttg	15420
caatatctca attggtggat gtggtaggtg tgcatactct tctatagtca atttcccaca	15480
gatttagtga gagcctggtg tgtgccagg cactgtgcta ggcaccaagg attacaaagg	15540
tgattgaagc agtcctttgc ctgaaggaa tcaccaggga aaagtagtga ttgtgtcaca	15600
tacatgataa cacactgtgt ttatatattt tatagttag aaactgttta tctcaatttg	15660
gtaattataa gtctatcttt aacaaattca aagatctaaa acattgtgta ttccttaaat	15720
gtgttaaaaa tagtttcaaa aagttagctt gaaaggaggg aaaagaaaat aaatttttaa	15780
gtttaagaga aaaagtcaa aaatagagt atagattctt aggaactaaa agtatcacia	15840
gagatcatta tcttgggctc acacttaaaa catctcagaa atttttctat atgacgttca	15900
ttagtagaat aagttccctt gataaattgt acttattgtc aagagatcct atctatttaa	15960
actaaaacat tcatgcta at ttttaacta gtttcttctt gttctgaaca tgtaaatcaa	16020
taattatttc cctgttgtgt tcccaaaata accaagtata tgtatatatta tatatatgta	16080
tgttttaaaa taacatttat agatgtgctt tatgttctga ttacagaagc aatgcgtgat	16140
ttttgtagag aatttggaag gtgcaaaaaa tacaatgag aaaataaaaa gtgactgtaa	16200
ttctactacc cggagatgac taatgttaat aattagtgtt gtttcttgcc agtctgtctt	16260
tgtgtatatg ttacaaaatt ggaataatat tttagaata attttgatta ctgctttttc	16320
tctactatga catgatgaac attttcttat gtcattacat actctccaaa tataattttt	16380
aatagttaca tatttcatct ataatttaag cattctccca ttttgaacag aagcttggtt	16440
ccaatttttc ttattataat taacaatgat gaatatattt gtacacaaat gcctgaacgt	16500
ctcctttcct taagaaaggc agttagtga ccaaaggata tacctttttc aaagtctatt	16560
gctatgtcat ctaattgctt ccagaaagg taatgaatat atgtggactg tgtgtgctca	16620
gcccttagct agtcaatatg gggagatttt aaatgaaaat aggaaagtgg aaaagtaagg	16680
tggtagccag gtgtgggtgt tcatgcctgt tatccagca ctttgggagg ccaagggtgg	16740
tggatcactt gaggtcagga gttccagacc agcctggcca atatagcaaa acctcatttc	16800

tatcaaaaat	acaaaaatta	gctgggcggt	ggctccgtgcc	tgtaatccca	gctactcagg	16860
aggctgagac	aggagaatcg	tttgaaccct	gggaagcaga	ggttgcagtg	agttgagatt	16920
gcaccactgc	actccagcct	gggcaacaga	gcaagactct	gtctcaaaaa	aaaaaagaaa	16980
agaaaagaaa	aagtaagggtg	gggtggggctt	gctctcaaag	atctttcttg	ttgagggtcat	17040
tgacacacaa	atggtgtaga	aaactgtagc	actaaatcat	gatgccagaa	agagctggga	17100
atgcagatct	taatgaatga	ccttatcaaa	gaaggtaggg	tagatgaggt	ggcacccgag	17160
ctggctttgt	aggaagtgtg	gggtttcaac	gtggcagaga	ggaaaagtat	ttaagtacaa	17220
aggaacaata	tagttgtagg	tatataagtg	ataactgagc	cttcctgtac	agctgtttag	17280
atcaaaagat	gaatgttggg	agccctggca	tacaggagtg	gtctgactgg	acggtggaga	17340
aggtagaggag	aatccctgca	tgccacttcg	tctttactcc	tgccatgttt	acttcttggg	17400
agaattttcc	tactggcact	agccatttat	tattcaaggc	caaattcatc	tgtagacccc	17460
tttgtgaaat	ctttccagaa	tccataagac	agcctctcct	gtgttcaaaa	tttttttttt	17520
tttgcacttt	aatatggtgc	ccattacact	cactggtact	catgtgctct	ggcatttcat	17580
cttcaaagct	gggtgaactt	tattccttgt	atctgtccca	gaacctagca	cggatatctgg	17640
tacatagtaa	atgctgaatg	agtgaagagc	ctgataggca	acagacacga	tcaaagcagt	17700
actttcagaa	gatcagtaaa	acagtaatgt	acatggtttt	gaggagtga	agagagacta	17760
gaaaatgaaa	ggcaagttag	aagaccacat	acaagaagga	acaggacttg	accactgaat	17820
atggagggag	gcatcacatt	ttgaagccta	ggtgattaga	gtggaagagt	aacacatttg	17880
aaaaatactg	tcggccgggc	acagtggctc	acgcctgtaa	tcccagcact	ttgggagggc	17940
gaggcaggta	gatcacaagg	tcaggagatt	gagaccatcc	tggctaacac	ggtgaaaccc	18000
cgtctctact	aaaaaataca	aaaaaattag	ctgggcattg	tggcgggcac	ctgtagtccc	18060
agctactcgg	gaggccgagg	caggagaatg	gtgtgaacct	gggaggcgga	gcttgcagtg	18120
agccgagatt	gcgccactgc	actccagcct	gggcgacaga	gcgagactct	gtctcaaaaa	18180
aaaaaaaaaa	gaaaaatact	cttcattgtt	acgggagtag	ggcagagaag	atgatgagtt	18240
tgattgtggt	ttgagggtgt	aattccaaag	aaaatgttca	ctagcttttg	ggaagtcaag	18300
actggctctg	agatgacaga	tgagaacaag	gatgtccatc	tggaattgct	ggcctggagg	18360
agactgttga	aaactttgat	gagttttctt	tgttttgttt	tttgcccttg	cctctcacct	18420
cccactttga	tgagttttta	aagttagtgg	gaagagcagg	aacctgatcc	ttgaggaaca	18480
tttgtagaaa	gtggtagaag	gaaggggtaa	ccaagcagag	aagttgggga	agggttgctt	18540
cttgagagaa	gagcccaaaa	aatgaaatgt	cagtgactac	gaaagcagaa	gaggactgca	18600
gtcaggggag	atgaaggggtg	agggctcttg	agatggagaa	tggcaaattc	actgaattgt	18660
gtctgagatg	ttttaggttc	cttttatcgc	taagctcccc	ggaatcatat	ttggtggatt	18720
cctgccttat	ttccacata	ttctgtcttt	ttttgttttt	taaatctcat	ttttggcttg	18780
tttgttttga	ttttaagat	aaaatctttt	tataaatacg	attacccctg	aaactcttct	18840

gctatatatta	cacatgtagt	taacatTTTT	ccatttgTTA	gtttaggTTT	cctcctgggg	18900
atcatcgtac	atTTatctgt	cctcagttca	TTTTgtTgc	atcctccatt	gtgctgagca	18960
cattatagat	gcttgggagg	tatttgaggt	cacattaaat	taggcggat	cccttatggt	19020
aatggctaac	caccacatct	taggggccat	ttgtgaactt	atggattatt	cttttatctg	19080
tgttattgtt	gaaagtgcta	agtattgact	gggagcccaa	tttatgtgtg	tgtgcacatt	19140
tttctaggga	aaggcccata	agtttcatta	gattctcaaa	gatgacctat	tgctatatac	19200
tatcatcatg	ggaatatgt	ttaccagaac	tttcctaatt	ataaatgcct	ctgttttagaa	19260
cttttgcccta	acaggcatat	tcagatacag	ggatcagcag	ttattctggg	tggtgtgcga	19320
ctagggtgga	tagcagagtt	ggtggcttta	gatttaggaa	atttgagttc	taaaatcagt	19380
gctaccagta	atcggtgctg	tgactttaag	caagtcacct	ctctgggcca	gtttctgtcg	19440
cctaggctgg	agtgcagtga	catgatcttg	gctcactaca	acctctgcct	tccagattca	19500
agcggttctc	ccacctcagc	ctcctgagta	gctgggacta	cagggtgtgcc	accatgcccg	19560
gctactTTTT	gtatTTTTag	tagagaccag	gtttcatcat	attggccagt	ctggtctcga	19620
actcctgacc	tcgtgatcca	ccgctcttgg	cctcccaagt	gctgggatta	cagggtgtgag	19680
ccaccgtgcc	cagccagctc	tagtgTTTTa	atcaaggaaa	attgctcttt	ggaactgcag	19740
tgtaagagag	atggccgtgc	tgcatTTccc	agtactcatt	ctccccatgc	agggacctca	19800
tggagctgcc	tgcatcctca	ggggtatgct	tccttctggg	ctcttccttt	gtcctgggtc	19860
acttacctgt	tgttgggacg	ggataaggaa	tgggtcacct	ccagttacct	gaggtattaa	19920
tatttatttta	caccctgtgc	ctatctcccc	agtttcctca	tacttctgtg	agtctctgtg	19980
catagcattg	tgtcctacac	ataatatatt	tgcggtggg	gattatggat	ctttgttga	20040
ttctcctggc	tccatgatat	ttcactaaaa	tttaatggaa	gaagtattac	tttaattaca	20100
ccttgaatat	ttggtaaagg	actggcatag	caaagacatg	atagcagaga	ggtgtaagtg	20160
agaagtagca	aggacctcca	gttctctaca	aaagtaggca	cgaaaagctt	tatgaaattc	20220
gtattcaagg	ctgccaatat	TTTTctTTTT	tctTTTTctt	ttctTTTTctt	tctTTTTttt	20280
tttgagatgg	agtctcgctg	tggtgccag	gctgtagtgc	agtggcatga	tcttggtcga	20340
ctgcaacctc	tgccctcccg	gttcaagcaa	ttcttgtgcc	tccgcctcct	gaatagctgg	20400
gattacatgc	atgtgccacc	atgcctggct	aattttttgt	attttttttt	tttaagtgga	20460
gatgggggtt	cactatgttg	gccaggctgg	tctcaaaactc	ctgccctcaa	gtgatctgcc	20520
caccttggcc	tcccaaagtg	ttggtattat	aggcataagc	cactgcgccc	agccctcaat	20580
gttgTTTTctg	tctagcagac	ctacaggga	attcagattc	ttccctcagc	agaggcaa	20640
gactgtaaga	gatgtccctc	agggatgtac	agaaataccg	tatctcactg	attctaagaa	20700
gcacactttt	ccgcatttta	atacttctga	aatcatgatg	tgtcttataa	ttcatggcag	20760
cttgtaattc	attgacagcc	cttttttctc	ctcttagtgc	taagcacata	aaataacact	20820
atgcttatat	cttagactgc	atcttaaata	tgaggaaata	tagtagttga	gatgattaat	20880

gttaaattgca	aaaatgccaa	aggtatcttt	tagtgtagtt	tatctgaaat	agagagtatg	20940
ttgaaaggag	taatgtgaaa	ttaggctgga	agaaagatcc	tagcttttcta	gagaaccaga	21000
ttgatgaatg	aaatgtgggt	actatgtgaa	gaagagtgtt	tatataacaa	tgtgaaattt	21060
attattttaa	gaattattgt	ttctgtaatt	gaaatcaatc	ttatttaa	ttttattttt	21120
taaaggatga	gaaaaatcag	ttaatgacaa	caaacgtctg	gttgaaacag	gtatgtgtgt	21180
aaaattcaaa	cgggcaccca	attagtgact	gggacaccta	tttttattat	atgtattgta	21240
gcagaaatac	aagagtatgt	atatttgtga	atacaaatga	atacgtgact	atatggcctt	21300
ggtggattgg	caggacacag	aaagatgagg	gtagatggag	ttcttgtatt	tattcagcta	21360
gtatttttgg	agtccttatt	gtgtgccaga	cactgttatg	gggaaacagc	agtgaacaaa	21420
acagacaaaa	aacctgttag	tattagtccg	ttctcacact	gctataagga	cataccaag	21480
gctgggtaat	ttataaagg	aagaggttta	atggattcac	agttcagcat	gactggggag	21540
gcttcacaat	gatggtggaa	agtgaaggag	aggcaaaggc	atgtcttaca	tggcagcagg	21600
caagagagca	tgttcagggg	aactgccctt	tataaaacca	tcaattcaag	atgagatttg	21660
ggtggggaca	cagccaaacc	acatcacctg	ccctcatgga	acttcattct	agtgggggaa	21720
aaataaacia	gttgtatagt	acctagaag	ctgataagct	tggggaaaaa	cacactggaa	21780
aagaagatag	ggagtattgg	ggtcgggggt	gtacttataa	aatggtggt	cagagaaac	21840
agcattgaga	agataatgtc	tgaacaaagt	cttggtggag	aggaagcaag	ccatgtgtat	21900
atctggggag	gagcgttcca	ggcagcagga	cctacaagtg	caaaggtttc	tgagctggtg	21960
tgtgcctagt	gtgtttaagc	agttgcaagg	aggccagtgt	ggctagcagt	gagagaacca	22020
ttggggagag	ggggtgtagg	agatggcatc	agataagcaa	gaagaggctg	gtggagtagc	22080
agctgcttat	aggccactgc	aaggattctg	actctctaag	gtggaaatgg	gcaagaatga	22140
aatgaatttt	tttttaatat	atagtccctt	ttatataaag	gacttttggt	tttttctggg	22200
ccaccataca	tatgtcctaa	ctgctgttga	gcgcttcctt	ttgtttttat	catcccta	22260
ttttatacct	actatttgtt	ttctaacccc	gaactcctga	aaggcatata	tgcttttctc	22320
aggggtgcagc	tcctaacttg	atcacagaat	tgtaactgca	tggaggtagg	gtaagggtgt	22380
gaaatacgca	gaatgtgcaa	taaatccaac	tcccttttgc	atggaccaga	acagccaaat	22440
tgggtgacaa	tacatctgga	aaaaagaatg	tttcccttga	acctggatat	taagtgcctg	22500
tggcttcaag	tcctggatat	agtcagtcag	ttgatgggag	aagagtggcc	gagcagagcc	22560
atgaacacat	ctagctctgg	ttctcacctg	tgtctcacag	ggacatggt	gagaaccact	22620
acacaagggg	acaggggttat	ctggtgccca	taataagaaa	gacagggagg	tgttctctat	22680
tgggggtaga	gatgatctca	tgcttaaaat	ttctggtgtg	acaaaaaagt	atggtattca	22740
ctgtttttga	ctattagttt	tattgaaatt	gaggcagatt	tctttgtttt	aaaggaatgg	22800
atagatgtaa	aattaagatg	gaaccctgat	gactatgggt	gaataaaagt	tatacgtgtt	22860
ccttcagact	ctgtctggac	accagacatc	gttttgtttg	ataagtaagt	tatattctaa	22920

atatagtttt	atattttcaa	aagaaaacat	ttgtatttct	attaggcact	aataattttt	22980
ctcccttttg	aaattgttta	ggtataaaaa	tcaaatgaca	tgaccgcatg	tccttggtga	23040
tgattacatg	ttttatagat	gaggaaacag	aggcttaggg	tggttggtct	tttccaagat	23100
cacagagcta	gcacatggca	gagtaggggg	gtcacaccaa	ggggactgat	acctccatth	23160
actctttgtt	ttactagact	acatatttgg	cagacttcta	gatttttttg	tatgtttttt	23220
acgtcgttga	ggatcatattt	tatgttgaat	tgtgcatcct	tctagtgttg	tttaaatact	23280
gtatcgtcat	tttcccaaaa	tgaggaatgc	tgggttaatt	atcaattcat	ctttagaggc	23340
atcctaccta	gggtgtgtttt	gaggattttt	ttttttttta	cttaggggag	aggaaaattc	23400
tgggtaccag	ttttattttt	ttctaagacc	actcctgggc	aaatctggga	atttgtgctt	23460
atcttaagc	actttgtctg	attcgaaaaga	aggccatttg	gcatgaggac	agagcaactg	23520
ctatgcaaaa	atatctttta	tcttttgaca	ctttttacct	ccatgcttct	taagaagtga	23580
acaaagcttg	taaggacaca	tgatgcagct	tcctggagca	tcattttatt	ttcagtaatt	23640
gaaaacattt	ttatattaaa	catggatata	ttacagaata	gtgtgcaaaa	gccacatgaa	23700
tttgaagaca	gcaacatttt	aaagaaatct	tatgttggtg	gtgtgctttc	ctagtatatg	23760
gattctatac	tagacttttc	tcatatatga	attcacttgg	tgggagagct	tgagaggcat	23820
agctgctttt	cagggtcatg	cccagcttgg	tgttcattgg	ctttcccat	caaagtaaaa	23880
aacggccagt	atttgcgatg	aaggaagaag	agcactgtgg	agggagtcta	ggagtgtgga	23940
ttcaggttct	ggctgtatgc	gtgccattg	tgtcaatagc	ctgagtctat	tctgtgtgta	24000
aggtagggtc	ttttcaatca	ttagaatctc	aggcttctgt	gaaaatttgt	cagttctgga	24060
gtagatgcag	aagaaggggt	tcagttctag	tagagttaga	tatttaagga	agatattcct	24120
ggagcagggg	ccctatgtag	cacgtatatc	ttatctgaag	tatagtaatt	taaaaattat	24180
ttcatgcaat	caatgatagg	cctgctttta	tattaggctt	atattaatac	aattcatgtg	24240
cattgtttta	tttctgcatt	gttattttat	atgtgtgtat	tttagtgacg	atggacgttt	24300
tgaagggacc	agtacgaaaa	cagtcatcag	gtacaatggc	actgtcacct	ggactccacc	24360
ggcaacttac	aaaagttcct	gtacataga	tgtcacgttt	ttcccatthg	accttcagaa	24420
ctgttccatg	aaatttggtt	cttggactta	tgatggatca	caggttgata	taattctaga	24480
ggaccaagat	gtagacaaga	gagatttttt	tgataatgga	gaatgggaga	ttgtgagtgc	24540
aacagggagc	aaaggaaaca	gaaccgacag	ctgttgctgg	tatccgtatg	tcacttactc	24600
atthtgaatc	aagcgcctgc	ctctctttta	taccttgttc	cttataatac	cctgtatttg	24660
gctctcatth	ttactgttac	ttgtcttcta	tcttccttca	aatgaagggtg	aaaagatttg	24720
tctctgcact	tcagtacttg	tgtctttgac	tgtcttcctt	ctggttattg	aagagatcat	24780
accatcatct	tcaaaagtca	tacctcta	tgagaggtat	ctggtattta	ccatgattth	24840
tgtgacactg	tcaattatgg	taaccgtctt	cgctatcaac	attcatcatc	gttcttcctc	24900
aacacataat	gccatggcgc	ctttgggtccg	caagatattt	cttcacacgc	ttcccaaact	24960

gctttgcatg	agaagtcacg	tagacaggta	cttcactcag	aaagaggaaa	ctgagagtgg	25020
tagtggacca	aaatcttcta	gaaacacatt	ggaagctgcg	ctcgattcta	ttcgctacat	25080
tacaagacac	atcatgaagg	aaaatgatgt	ccgtgaggtc	tgtgatgtgt	atttacaat	25140
gcagatcttc	ttccatttta	agttcagaag	ttactttcat	taattttggc	agagtaaaca	25200
gcatgaccct	taagtaagac	taagcataga	ttgagggcca	gaattgttga	catattttct	25260
ataaaagatc	tttactaagg	cttgtttcag	ttaaagcacc	tgcaaaatgg	ggcatttaca	25320
caaatctcac	ttctccactt	cccccatcag	catcttggat	aactctaaag	aaaatttagt	25380
gttatattct	aaggaataat	cctgccatat	ttcttggtc	tgacctgatg	aattgtttta	25440
atttcttggg	gtgagggcag	tgggtgaact	gttttaattt	tgtcttcagt	aactttgttt	25500
ctaaattgtg	ataatctgta	ggcagaactc	cattataaca	gttaatggag	ttatcaaaag	25560
ttcttttagg	ctgggcgag	tggcttcacg	cctgtaatcc	caccactttg	ggaggccgag	25620
gtgggtggat	catttgaggt	caggagtttg	agatcagcct	ggtcaacatg	gtgaaactcc	25680
atttctacta	aaaatacaaa	aattagctgg	gcatggtggc	acatgcctat	agtcacagct	25740
actcgggagg	ctggggcagg	agaatcactt	gaaccagga	ggcggagatt	gcagtgaacc	25800
gagatcacgc	cattgcactc	cagcctgggc	gaccgagcaa	gactccgtct	caaaaaaaaa	25860
aaaaaaaaaa	aagttctttt	aaagaatgag	cctaattgtg	aatttataag	tataaaattc	25920
agtcttgtca	ctgttatttc	ttctattgtg	tattatttta	aacctatgac	tatagtaata	25980
tttccataat	tgaatgtaca	ttaaaattat	gtgaattata	atctgtaaag	ctattttaaa	26040
tggaaaaattt	ccatcaggta	tgaggagaca	gaataaatct	ggcaaaatca	cagcctttat	26100
cccaaaaggg	acatttgatg	tatatatttt	taaaactttt	tttcatatgt	taatgattta	26160
atttcaataa	gactttcctt	ccttatttta	ttgtatttca	ataggttttt	ggggaacatg	26220
tgtttggtca	catgcataag	ttctttcatg	ctgatttctg	agactttggt	gcacctcatca	26280
taaaaacttc	taatgcttgt	gggtttgtga	agtatctatt	tggtggtagc	ataatgaaat	26340
tagtttataa	ggtttgagc	tatcattgga	gtttttaaaa	gtacatagat	ttgttaggta	26400
atggtttaga	ctgagatgga	atttaataaa	tgctctgcaa	gtattgtgca	aaagggtcat	26460
ggctcatact	actaggacca	aggagggttg	ttttattttc	agataaaaac	agaggcagag	26520
gtggccaggt	gcggtggctc	acgcctgtaa	tcccagcact	ttgggaggct	gaggcagggtg	26580
gatcacgagg	tcaggagttt	gagaccagcc	tggccaatat	ggtgaaacac	tgtctctcct	26640
aaaaatagaa	aaattagctg	ggcatggtgg	tgtgtgcctg	tagtcccagc	cacctgggag	26700
gctgaggcag	agaatcact	taaacttggg	aggcagaggt	tgcatgagc	cgaggtcacg	26760
ccactgcact	ccagcctggg	ggacggagca	aggctctgtc	tcaaaataaa	ataagcagag	26820
aagtaacagg	gtttacaatg	ccctaaattc	taaattatcc	tacactttgg	aggcacagtt	26880
cccatagagg	acaccatcct	tcatagaggt	tcagggccag	ggaagcccct	ggtcaaggaa	26940
atggccttgt	agaaagggga	gcccctgctg	cttagtggct	gggtcatcc	ttctttttcc	27000

ttgtggtggc	tccgagctgc	tgagccagct	ccctactaaa	gctggctcca	gggaagactg	27060
ttctgtgctc	atgaaattag	actgaagtgg	tccctaggaa	atccaaaaat	aaataaagtg	27120
tgtatgtgag	gaagatgaac	agctttctaa	catgtattat	tctgaaccaa	cttttaattt	27180
ggcatgaaat	taatctcagg	ctagagtctc	tcaaaatatt	aaaataagta	aacactactg	27240
ggcaagaata	agtatatata	gtaagaataa	tttttttttag	tttattgtaa	aatatccaag	27300
tctatttttaa	tttttaactct	atcaaaataa	accacttgta	atataagttg	atgtgtaaat	27360
gaacatattt	tgtagtgtct	tttaaagctt	atatctatag	tagaccttca	ggctagtgtc	27420
tgtccctgag	ctgagtatag	ggtcacttac	cgtttagagg	cagcaatggg	aggcagaaat	27480
cgatttggtc	tctaactcag	tgtgtttgtt	atatcttaaa	atatgtacac	aatttacaat	27540
tatttaatgc	atttttattt	ttttcctaac	aggttggtga	agattggaaa	ttcatagccc	27600
aggttcttga	tcggatgttt	ctgtggactt	ttcttttcgt	ttcaattgtt	ggatctcttg	27660
ggctttttgt	tcctgttatt	tataaatggg	caaatatatt	aataccagtt	catattggaa	27720
atgcaaataa	gtgaagcctc	ccaagggact	gaagtataca	tttagttaac	acacatatat	27780
ctgatggcac	ctataaaatt	atgaaaatgt	aagttatgtg	ttaaatttag	tgcaagcttt	27840
aacagactaa	gttgctaacc	tcaatttatg	ttaacagatg	atccatttga	acagttggct	27900
gtatgactga	agtaataact	gatgagatac	atttgatctt	gtaaaaatag	caaaatatta	27960
tctgaactgg	actagtgaaa	aatctagtat	ttgtatcctg	gcaaataata	ctaatttata	28020
atccacagta	aagttcatcc	tttgactgtg	ctggagaatt	ccagttgtat	ttgaagactg	28080
attttaaaac	ttttctgcat	ttggtaaagg	tatgtaaact	ttcctgtact	cactgagtaa	28140
cagctaactc	ttaatataat	attatactgc	tatatttaaa	aagctgacta	cttgatataa	28200
ttacttaatg	tgatgcttga	tataataatt	acttaatgtg	gccgggcacg	gtggctcaca	28260
cctgtaatcc	cagcactttg	ggaggctcag	gtgggcgtat	cacctgaggt	tgggagttcg	28320
agaccagcct	gaccaacgtg	gagaaacccc	gtctctacta	aaaatatgaa	attagccagg	28380
gtggtggtgc	acacctgtaa	tcccagctac	ctgggaggct	gcggcaggag	aatcgcttga	28440
acccaggtgg	cggaggttgc	ggtgagctga	gatcacgcca	ttgcaactca	gcctgggcaa	28500
caagagcaaa	actcagtctc	aaataataat	aataacaaca	acttaatgtg	ctgctgcttt	28560
tccataacca	acatttttaa	aataaatgaa	aaacaggaat	tgggaactcc	tttaaggctt	28620
actttattct	ttagatgctt	aattattgtg	ttaactattt	ctgtagctta	gcttccactg	28680
taaagtcata	cagtagacaa	ctcctgtgga	cacgcagtag	catatcctta	acattaattt	28740
cagtcctctt	gtccacattt	cccacaatta	atagaaccat	cttctatata	aattgtggta	28800
gtatctcttt	atccttgatc	ttagaatagt	cagtccacta	caattacatg	aaccccatth	28860
aaaaaacata	tttagggccg	ggggcagtg	ctcacatctg	taatccaagc	actttgggag	28920
gctgaggcag	gtggatcacc	agaggttagg	agttcgagac	tagcctgacc	aacatggtga	28980
agccccgtct	ctactaagaa	tacaaaaaat	tagtcgggca	tggtagcagg	cgcctgtagt	29040

cccagctact caagaggctg aggcaggaga atcgcttgaa cctgggaggt ggaggctgca	29100
gtgagccgag actgcccatt tgcaactccag cctggcaaca agagcaaaac tctgtctcaa	29160
acatattttg gtctaaatca ttctgtgaga aaacaatctt ctaatatgaa acacagtatt	29220
ctaatttggg atatgcacac tgttatatac ctgtaatat ttagttttct ctccttcatt	29280
ctaacaatta caataataga atcttagagt tgcaagggcc tttagatgta atcaatctta	29340
gcctattact agtacagcgt aaatgattta gtacagtata atgtatcaca gttaaaacag	29400
ttaaattcca tctctaaatg tcaccacttc aggtgtgacc aggtagcaaa cactgacaga	29460
aaccctcggt caatttagaa ctcttagctg ttgagatcac aaacacctca tttatttata	29520
ataagtaacc tatctaagtt caagccaatg ctctttggaa ggcggaggag accctatcta	29580
atttgcattt aatcgtaggc aggtgtttta tgccatttaa tgagtgaag cctggtgtga	29640
tgaatttaga ttgcctgccg gctacctacc ttagttcgta tacatccctg atccctctta	29700
tactaccatt actgttactt atgattttta tatataaatt tttatcgaca	29750

<210> 40
 <211> 28244
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 40	
gtccttccca ggggtgtgta gcgtctctcc tacggcgccc gcctagcccg gtggtcccaa	60
ccccctgcgg gagctgcaca cgccccgga acctgggaca gaaactgagt ccctctcctt	120
cctggtggtg gtgacagcac ctgctcagat ctggtcggac gccgccggcc ggagcaccca	180
gccggcgga gaaggagctc gccggcgct ggggactggg acctggagcc cttcccccta	240
ccgcacgtac gccccgcccc gcgcacgccc gcccgcccgc ccgcgcctgg cgcagcttca	300
ctccgatggt ttctgtcct cccgcgggtc cgaggcgct ggaaaccag cggcggcgaa	360
gcggagagga gccccgcgcg tctccgccc cagggctcca ggtctggggt ctgcgctgga	420
gccgcgcggg gagaggccgt ctctgcgacc gccgcgccc ctcccgaccg tccgggtccg	480
cggccagccc ggccaccagc catgggctct ggcccgtct cgctgcccct ggcgctgtcg	540
ccgccgggc gtgtgctgct gctgctgctg tctctgctgc caggtagcg cacaggcgtt	600
agggctccgg agggacgggc gcccgagaag gggcgcgggg tccggagggg ctgccggcga	660
gaacaccgcg cgggcgagcg gagagggtg gcgccgtcgc cggggactcg gaaccgcgc	720
agactggctc cagcccgcg gcgacttggg tgggtgggt ttttccctt cggtcacct	780
cccacccta gccaccacca aacctgggag tctactgagc ggcgctggt cgcgccgggt	840
gatggggagg tcgagaccg gtcttctgct ttgggcgag gagttggga ttcgctccc	900
cgcgctgccc gtcgccctgc cccgcgact ggctcccaa ctggcgcgcc caagcctccc	960
gctccaccgt ctgcatccc cccacctcct catttgacgg agatggctga agacttggcc	1020
aaggccacct cgggaagagg ggagtcgct cgggactggg gctggagctg gagcgccagc	1080

ctctcctccg gttgtagcct cctagcgctc ctggctgcgt cgctgagggg ccctccaccg	1140
ggagagcgcc tcctgtcttc ctcccgtctt ccagaggagc ctgctggggg aagccggccc	1200
tggcccgcg ctgggaggct cttgggtgcc tgggagggtt ggtgggtagc gagagtcggg	1260
gaccgggcaa ggctgcaggg aattcctgga gggcccaggc cggcgtctg tcgtgcggct	1320
gtgagctcag agcgtcttc gccctcgtg ccgaggcctg cactactcag aacgccatac	1380
gctctcaacc gacctcctgc ctgggaccct tctttcatcc tggggaagga gagtggggag	1440
caggaaaaat cctatttcaa gacctgagga agttggattc aacttcctag aggattctcc	1500
tcccgttcc ccaagctgcc ccagatctg tacgtgggaa tcagaagaca gctgaccggg	1560
tatgcctcac ttgtgctggg gtgtggctta ggaacaaaga ggggtgcca agggttgcag	1620
aggtcagagt ctttcatcag gatatgaaga cagcatcagc aagagctggg ggtcacacga	1680
gatcacggga gtcacacagt gccttggtt ctaagagggc tgggtggccac ccctacaggg	1740
tggaatgcag gagaggccca gacctgggct gtgttctccc ggaggctggg aggtagaaga	1800
cctgggcctg ggcgaccgtg gttggccctg cccctgggag cggactggcc atctttccat	1860
cgtggaagca gtgagtggct gtaccaggc agacagcatt tgccccacac cccacccgg	1920
cagaaacaac ccaggaaaag attgcgaata gttcttgacc tcttaccgca gcaccaagct	1980
gtgcacttcc ttcacaacaa ccctttgagg tggatacggt tataatcctt attttgactg	2040
gtaaagacac aggttcagag aggttaagcc acttgcttaa gtcacacag cttacaagtg	2100
atgtgtcagg atttgcacca gatctgtcca actccagagc ccaggcttgc aaccactgtg	2160
cttctcactg aatgcgtgtg gccaggtaga atcctgcccc tcttgggcct cagtttccca	2220
ttttgtaacc cactgggtta gactggcctg aaagtctagg gttccacaga atccccccac	2280
aggtggaggg gatgctgtag atgggtgatg tttctgctgg gctgggtggg ggaggttaag	2340
taacgatatt cccagggact gacagggctg cttcccacag tggccagggc ctcagaggct	2400
gagcaccgtc tatttgagcg gctgtttgaa gattacaatg agatcatccg gcctgtagcc	2460
aacgtgtctg acccagtcac catccatttc gaggtgtcca tgtctcagct ggtgaagggtg	2520
gtgagtgtg gaagccacga gccgtggcca tggggaccgg ggcttctgga ggagcctttc	2580
ccagaattag tcttgttttg taattctcct gtcaacttta attcctcttt ctaggatgaa	2640
gtaaaccaga tcatggagac caacctgttg ctcaagcaag taagtgacca gaccctaggc	2700
actgctgccc cctgggtggg actgttttat ttgctttagg tgaaccaaga aaggcctaaa	2760
gaccaggctt catttacttc tgtggaacct agattggggt ccactgactg gcagatatat	2820
ctcttctaag gcttgaggtc acatgcactg ccctacagtc cccctggaag gactgtaggg	2880
cccaaccct caagtccag atggacagggt tgcagcctgg agaaagacat tctccatgtt	2940
cacacaacag aagagtacga acctgagatt gaagccctgc ccccaaacc tggggtggtg	3000
cctgagacac ctcttctct ccctcttgct aaaaactcag tttttttcc agacgggatc	3060
tcgctctgtc acccaggccg gagtgtgtg gcgtgatctc ggctcactgc aatctccacc	3120

agcaggggttc aagcagttct cctgcctcag cctcccaagt agctgggacc acagctgtgc	3180
accaccacgt ctggctaatt tttggatttg ttatagagac agggtttcgc catgttgccc	3240
aggctgggtct cgaacgcctg atctcaagca aaccacacac ctacgcctcc caaagtgtg	3300
gggttacagg cagaagccac tgtgcacagc ccctatactc attcttaagt cagaataaga	3360
tgtgtgtgtt gttggtagcg tgggagtaga ttttcctgtt cagatcgagg ccaagaaatt	3420
gccttcaca tgcctcccc agggaggctt tgtccagact tgccaggaga cataatggcc	3480
cattggcctg cgggtgacct ttctgccagc ctggccagct gagcactcag cacacacagc	3540
cttcaccccc agggaggttgg aaagccagat gggcacagtg cccacccag tacttgatgc	3600
acacgttccc tctgtggccg cagcctcacc cctctctcct ctgggtgtca ggactcagac	3660
ctcccagcct ctggacccag acacttcctg ggccctgcag gggcatgga ttcttcccc	3720
ggaatctttc agagtccagt cttgcttaac cttgggggtga aagagtgtct atgttgaaa	3780
acaccctgg agagccattc aggggctgta aacaggcaca tggacctgga catgatgcat	3840
gaagtccagg agtctccacc tggcactaga agtgaccaga gaaagcacga gtaggccctg	3900
tttggttgat gaggggctgg gcttgctcat gggtatgggg gcagtggctt ccctagtgcc	3960
aggaggtggc ccgcagagcc agccgtgtgc tctctcctgc actacacca caggagaagt	4020
tggactatgt gatcatggca tggatgtggt tcggtcatat gcagcagggg tggggagtca	4080
ccaagatggg tggtgccacg ggaagtaaaa ccaggctgat tcttttaccg tctccttctc	4140
cctccctgct tccttccccg agatctggaa tgactacaag ctgaaatgga acccctctga	4200
ctatgggtgg gcagagttca tgcgtgtccc tgcacagaag atctggaagc cagacattgt	4260
gctgtataac aagtaagggt ctggggggcc cacgccctct cagggtgtgc agcctgggct	4320
ctgggttttt ggcccactgt gcttaaaacc tggccttctt tggccttttc caagaaggct	4380
gcattcattt gttcagtcca taggtatgta atcagcaact actacatacc aggtaccaga	4440
gatgttgga agccacagag agcagcagtg tgcgtagtgg cttcaaagca ggcatgggtg	4500
gggtggaagat ggcatggga aagtttcaag gaagaattgg catttgaagt gaatcctgaa	4560
gattgtgtag gatctcagga caggagatg gagcagagga gggcccgggg aggcaggaga	4620
gtatgtcatg ggcagccaag gtgacctcat tggctggact gtgggacata aggctggaaa	4680
gatccatggg ccaaggacca accccagtgt gtggaggggg aaggctcaga tgcccggggc	4740
acctggaatg tagcatctgt tagcagctct gtgcaaacag acaggaatgg agtaaacggt	4800
ccctcctcac cttgtctttg aaagagaatg aggggtgttg agaagatcat agctgggtg	4860
gcctaagctg ttagtccca gggttcccag cctgtgact ggcattggtta ccaaggagct	4920
ttttttttgg gggggtgggg gggggaagac tgagtcttac tgtcacccag gctggagtgc	4980
agtgggtgga tctcggctca cagcaacctc cacctcctgg gttcaagaaa tcctcctgcc	5040
tcagcctccc aagtagctgg gattacaggc acgtgctgcc acacctggct aattttgtat	5100
ttttcagtag agatgggggt ttgcatgtt ggccaggctg gttttgaact cctgacctca	5160

agcaatctgt ctgccttggc ctcccaaagt gctgggatta cagcatgagc caccatgccc	5220
agccccaatg agcttttttaa aaatacaggt gtttggccag gcatgggtggc tgatgcctgt	5280
aatcccagca ctttgggagg ccgaggcagg aggatcactg gaggccagga gttcgagacc	5340
agcctggcca atataccaaa accccatctc tactaaaaat acaaaaaatt agccaggcat	5400
gggtggcgtgt gcctgtaatc ccagctactc cagaggctga ggcaggagaa tcgcttgaac	5460
ctggtaggta gaggctgcag tgacctagat cacaccactg tactccagcc tgggtgacag	5520
tgagactccg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatata ggtgcctgaa ttcaaatat	5580
tttattcttt gttcctcact gtcttttcta aagttaatat gtattacgtt atccaaaaaa	5640
tctctatacc tgtccccagg tcctgccccca cagaaacact gagtcagtgg gtctgggtag	5700
gcctaggaat ggggtgtttc acaaagctgt cctgggggct gtgtgaccag cttgctttgg	5760
ggatccctga tctggccctt ccctgacatt tcacagatga ggactgaggc ccagagtggga	5820
tgtgtggcac agccaggctt ggggtggtct cagccatcca ctgtggcttt ggggccactg	5880
tgggcagtgg atgcaggagg ccgatgctgt gatcaggggg ctgagctggg caccgccagc	5940
tgtctctgcc tgtgtcccca aacctcttct ctactctccc aacagcaaac ctgccatcag	6000
acagttaccc tgctacacgg tgtaccctgc aggcctcctc ccactgggaa aaggctctggg	6060
ccttgaggaa aggattgata gcccccaag tatgtgaagc aaggttccca tgtacagagt	6120
aggatgagca ttctgggccc cgtgctccca gcccgctctgg gtggctgcat ccaggctcgt	6180
gttgagaagg gtgagtccag gactaaaaag acttccctgg ctctgccat cgagagaagc	6240
tgctctcgag ccagtccttc acagtgggcc acttccagtc tcctatggat ccggaatgtg	6300
catcttcccg ccagttttgg gaggcctctc ctctttctct cttgcaaagg ttcttctct	6360
gccagacagg tcctgctcat catagcacct ccaaaacccc tcccttttct ctaagtcac	6420
acaaaactga tacttccac atttaagctc ttctattgga ctgacataaa ttttagttga	6480
tattttgcaa tatgctagtt agttctctgg gtattgaaga atatcatttt tgtacctgca	6540
ttttagagtt aaaatgtttg aatattttaa cttttacat ttacatttaa acattttcag	6600
caaaacagtt gatgtagaat tagtctattc tgattttaat gctaagaata cttctagggt	6660
tttatgccat attagtacaa aataatgttt tcttattagt agtattgatt ttacagttag	6720
tgtcaggact agagaagcta tgttttatac tgaatccac tttctggtct ctggcaaaaa	6780
caaaagtggg tctttactca ctctaaagac agtccatgtt ttatttactg ttttccaag	6840
gaaacacagc acttataaat gtttcttgta tgtaatttgt atttgtaaac tggcatcaa	6900
agaactggga cacaatataa actcaacagg cttgcagatt ttttcttct tgactgaat	6960
tgtcgtagga atcacatggt tcaaatgctc ttaagggaa tgggcagggt gtagagaatt	7020
tttgctaagc tacaattaag aaaatgagca aaaagttta tcttcatgtt ttgcgtttta	7080
tagccatttc cttgctggca atcttgagtg aacagctgga gtactgtagg atttatgatt	7140
ttagcaataa tgagaggcgt agcaaatgt tgcaattgg ctgtggagag gagcaaatat	7200

cataaggaat ttctttgaaa tctgaagctg aaaataacat ttagagaaaa tcatccaact	7260
catgttctct ctcttctcct agttagaact tcaattgctc aggattcacc ctctgttaag	7320
gatttctctt cttttttttt cccccacccc gagatggagt ctactctgt cgcccaggct	7380
ggagtgcagt ggcatgatct gggctcactg caagctccgc ctccctgggt cacgccattc	7440
tcctacctca gcctcccaag tagctgggac tacaggcgcc cgccaccacg cctggctaatt	7500
ttttttgtgg ttttttttgg tttttttttt gttgttttgc cactgcttta cagttttttt	7560
ttaaatttta ttattattat actttaagtt ttaggggtaca tgtgcacaat gtgcagggtt	7620
gttacatatg tatacatgtg ccatgttggt gtgtgtcacc cattaactcg tcatttagca	7680
ttaggtatat ctccaatgc tatctctccc cctcccccc accccacaac agtcctgggt	7740
gtgtgatgtt ccccttctcg tgtccatgtg ttctcattgt tcaattccca cctatgagtg	7800
ataacatgcg gtgtttgggt ttttgcctt gcgatagttt gctgagaatg atggtttcca	7860
gtttcatcca tgtccctaca aaggacatga actcatcatt ttttatggct gcatagtatt	7920
ccatgggtga tatgtgccac attttcttaa tccagtctat cctgtttgga catttggtt	7980
ggttgcaagt ctttgctatt gtgaataatg ccgcaataaa catacgtgtg catgtgtctt	8040
tataacagca tgatttatag tcctttgggt atatacccag taatgggatg gctgggtcaa	8100
atggtatttc tagttctaga tccttgagga atcggcacac tgacttccac aatggttgaa	8160
ctagtttaca ctcccacaa cagtgtaaaa gtgttcttat ttctccacat cctcgccagc	8220
atctgttgtt tcctgacctt ttaatgatcg ccattctaac tgggtgtgaga tggatatca	8280
ttgtggtttt gatattgatt tctctgatgg ccagtgcga tgagcatttt ttcattgtgtt	8340
ttttggctgc ataaatgtct tcttttgaga agtgtctgtt catatccttc acccactttt	8400
tgatgggggt gtttgttttt ttcttgtaaa ttgtttgag ttcatgtag attctgaata	8460
ttagcccttt gtcagatgag taggttgtga aaattttctc ccattttgta ggttgccgt	8520
tcactctgat ggtagtttct ttgtctgtgc agaagctctt tagtttaatt agatcccatt	8580
tgtcaatttt ggcttttggt gccattgctt ttggtgtttt agacatgaag tccttgccca	8640
tgcctatgtc ctgaatggta ttgcctaggt tttcttcgag ggtttttatg gttttaggtc	8700
taacatgtta agtctttaat ccatcttgaa ttaatttttg tataagggtgt aaggaagga	8760
tccagtttca gctttctaca tatggctagc cagttttccc agcaccattt attaaatagg	8820
gaatcctttc cccattgct tgtttttgtc aggtttgtca aagatcagat agttgtagat	8880
atgtggcggt atttctgagg gctctgttct gttcccttga tctatatctc tgttttggt	8940
ccagtacat gctgttttgg ttactgtagc cttgtactat agtttgaagt caggtagtgt	9000
gatgcctcca gctttgttct ttggccttag gattgacttg gcgatgcggg ctctgttttg	9060
gttccatatg aacttttaaag tagttttttc caattctgtg aagaaagtca ttggtggctt	9120
gatggggatg gcattgaatc tataaattac cttgggcagt atggccattt tcacgatatt	9180
gattcttctt acccatgagc atggaatgtt cttccatttg tttgtatctt cttttatttc	9240

attgagcagt	ggtttgtagt	tctccttgaa	gaggtccttc	acatccctct	taagttggat	9300
tcctaggat	tttattctct	ttgaagcaat	tgtgaatgg	agttcactca	tgatttggct	9360
gtttgtctgt	tattggcgtg	taagaatgct	tgtgattttt	gtacattgat	tttgtatcct	9420
gagactttgc	tgaagttgct	tatcagctta	aggagatttt	gggctgagac	aatggggttt	9480
tctagatata	caatcatgtc	atctgcaaac	agggacaatt	tgacttcctc	ttttccta	9540
tgaatccctt	tatttccttc	tcctgcctaa	ttgccctggc	cagaacttcc	aacactatgt	9600
tgaataggag	tggtgagaga	gggcatccct	gtcttggtcc	cgttttcaaa	aggaatgctt	9660
ccagtttgtg	cgcatcag	atgatattgg	ctgtgggttt	ctcatagaca	gctcttatta	9720
ttttgagata	catcccatca	atacctaatt	tattgagagt	ttttagcgtg	aagggttgtt	9780
gaattttgtc	aaaggccttt	tctgcatcta	ttgagataat	catgtgggtt	ttgtctttgg	9840
ttctgtttat	atgctggatt	acatttgttg	atttgcata	gttgaaccag	ccttgcaccc	9900
cagggatgaa	gcccacttga	tcattggtga	taagcttttt	gatgtgctgc	tggattcggt	9960
ttgccagtat	tttattgagg	atttttgcat	caatgttcat	caaggatatt	ggtctaaaa	10020
tctctttttt	ggttgtgtct	ctgccagctt	tggtatcagg	aggatgctgg	cctcataaaa	10080
tgagttaggg	aggattccct	ctttttctat	tgattggaat	agtttcagaa	ggaatggtac	10140
cagctcctcc	ttgtacctct	gatagaattc	agctgtgaat	ccatctggtc	ctggactttt	10200
tttggttgg	aagctattga	ttattgccac	aatttcagct	cctgttattg	gtctattcag	10260
agattcaact	tcttcctgg	ttagtcttgg	gagagtgtat	gtgtccagga	atttatccat	10320
ttcttctaga	ttttctagtt	tatttgcgta	gagttgtttg	tagtattctc	tgatggtaat	10380
ttgtatttct	gtgggatcgg	tggtgatata	ccctttatca	atttttattg	catctatttg	10440
attcttcttt	ctgctttatt	agtcttgcta	gcagctctatc	aattttgttg	atcttttcaa	10500
aaaaccagct	cctggattca	ttaatTTTTT	gaagggtttt	ttgtgtctct	atttccttca	10560
gttctgtctt	gatttttagtt	atttcttgcc	ttctgctagc	ttttgaatgt	gtttgtctct	10620
gcttttctag	ttctttta	tgtgatgtta	gggtgtcaat	tttgatctt	tcctgctttc	10680
tcttggtggc	atttagtgct	ataaatttct	ctctacacac	tgctttgaat	gcgtcccaga	10740
gattctggta	tgttgtgtct	ttgttctcat	tggtttcaaa	gaacatcttt	atttctgcct	10800
acctttcggt	atgtaccag	tagtcattca	ggagcagatt	gttcagtttc	catgtagttg	10860
agtggttttg	agtgagtttc	ttaatcctga	gttctagttt	gattgcactg	tggtctgaga	10920
gacagtttgt	tacaatttgt	gttcttttac	atttgctgag	gagtgcctta	cttccaacta	10980
tgtggtcaat	tttggaatag	gtgtgggtgtg	gtgtgaaaa	aaatgtatgt	tctgttgatt	11040
tgggggtggag	agttctgtag	atgtctatta	ggtccgcttg	gtgcagagct	gagttcaatt	11100
cctgggtatc	gttgtttaact	ttgtcttgtt	gatctgtcta	atgttgacag	tgggggtgtg	11160
aagtctccca	ttattattgt	gtgggagtct	aagtctcttt	gtaggtctct	aaggacttgc	11220
tttatgaatc	tgggtgctcc	tgtattgggt	gcctatatat	ttaggatagt	tagctcttct	11280

tgttgaattg atccctttac cattatgtaa tggccttctt tgtctctttt gatctttgtt	11340
ggtttaaagt gttttatcag agactaggat tgcaaccctt gccttttttt gttttccatt	11400
tgcttggtag atcttctctc atccctttat tttgagccta tgtgtgtctc tgcgtgtgaa	11460
atgggtttcc tgaatacagc acactgatgg gtcttgactc tttatccaat ttgctagtct	11520
gtgtctttta attggagcat ttagcccatc tacatttaaa gttaaatattg ttatgtgtga	11580
atttggctct gtcattatta tggtagctgg tgattttgct cgtagattga tgcagtttct	11640
tcctagcctt gatggctttt acattttggc atgtttttgc agtggctggg accagttgtt	11700
cctttccatg ttttagcgctt ccttcaggag ctcttttagg gcaggcctgg tgggtataaa	11760
atctctcagc atttgcttgt ctgtaaagta ttttatttct cctttactta tgaagcttag	11820
tttggctgga tatgaaattc tgggttgaaa attcttttct ttaagaatgt tgaatattgg	11880
ccccactct ctcttggtt gtagagtatc tgccgagaga tctgctgta gtctgatggg	11940
cttccctttg tgggtaacct gacctttctt tctggctgcc cttaacattt tttcctcat	12000
ttcaactttg gtgaatctga ctattatgtg tcttggagtt gctcttctcg aggagtatct	12060
ttgtggcatt ctctgtatct cctgaatctg aatgttggcc tgccttgcta gattggggaa	12120
gttctcctgg ataatactct gcagagtgtt ttccaacttg gttccattct ccccgctact	12180
ttcaggtaga ccaatcagat gtagatttgg tcttttcaca tagtcccata tttcttggag	12240
gctttggtca tttctattct tttttctcta aacttccctt ctacttcat ttcattcatt	12300
tcactttcca tctactgata cctttcttcc agttgattgc atcggctcct gaggcttctg	12360
cattcttcac gtagttctcc agccttggct ttcagctcca tcagctcctt taaggacttc	12420
tctgcattgg ttattctagt tatccatttg tctaattttt ttttcacagt ttttaacttc	12480
tttgccattg gtttgaattt cctcctgtag cttggagtat tttggtcgtc tggagccttc	12540
ttctctcaac ttgtcaaagt cattctccgt ccagctttgt tccattgctg gtgaggagct	12600
atgttccttt ggaggaggag aggtgctctg attttttagag tttccagttt ttctgctctg	12660
ttttttcccc atctttgtgg ttttatctac ttttggctct tgatgatggg gacgtacaga	12720
tgggtttttg gtgtggatat gctttctgtt tgttagtttt ccttctaaca gacaggacct	12780
tcagctgcag gtctgttggg gtttgctaga ggtccactcc agaccctgtt tgcctgggta	12840
tcagcagcgg tggctgcaga acagcgggtg ctgtagaaca gtggatcttg gtgaccaca	12900
gatgctgctg cctgatcgtt cctctggaag ttttgtatca gaggagtacc cggccgtgtg	12960
aggtgtcagt ctgcccctac ttgggggggt tctcccagtt aggctgctcg ggggtcaggg	13020
acccacttga ggaggcagtc tgcccgttct cagatttcca gctgcgtgct gggagaacca	13080
ttactctcct caaagctgtc agacaggga gtctgcagag gttactgctg tctttttgtt	13140
tgctgtgcc ctgccccag aggtggagcc tatagaggca ggcaggctc cttgggctgt	13200
ggtgggctcc atccagttcg agcttcccgg ctgctttgtt tacctaata aggctgggca	13260
atggcaggcg cccctcccc agcatcgctg ccgccttgca gtttgatctc agactgctgt	13320

gctagccatc agcaagactc cgtgtgtgta ggaccctccg agcaagggtgc aggatgtaat	13380
ctcctgggtgt gccgtttttt aagcccgttg gaaaagtgca gtattagggt gggagtgacc	13440
cgatttttcca ggtgccatct gtcacccctt tctttgacta ggaaagggaa ctccctgacc	13500
ccttgtgtctt cccaagttag gcaatgcctc gccctgtctt ggctcatgca cagtgcgctg	13560
caccactat cctgcaccca ctgtctggca ctccctagtg agatgaacct ggtacctcag	13620
atggaaatgc agaaatcacc catcttctgc attgctcatg ctgggagctg tagaccggag	13680
ctgttcctat ttggccattt tggctccacc cgaattttt tgtattttt tagtagcgac	13740
ggggtttcac cgttttagcc aggatgggtct caatctcctg acttagccag gatgggtctca	13800
atctcctgac tttgtgatcc accctcctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacagggtgtg	13860
agccatcatt ccagccttt ctctgtgat attttgttt ctaaagttca tttgctgaca	13920
gaatcctcag agtattcatg gacactgtat actctgtgtt ctggcaagtt cataattcat	13980
tgtaaccttt ttagagaata cttttaggta acttggctgg gtgtaaaatt cttggctcct	14040
ctttatcttc catgaaaatc tttttttttt tttttttgga gacagagtct cactgtgttg	14100
gccaggctgg agtgccttg ctcactgcaa tctctgcctc ctgggttcca gctattctcc	14160
tgcctcagcc tcctgagtag ccgggattac aggtgtgtgc caccatgccc agctaatttt	14220
ttgtattttt agtagagatg gggtttcaca atgttggtgca ggctggctc aaactcctga	14280
cttcaaata tctgcccgcc tcagccttcc aaagtgtggt gattacaggt gtgagccatc	14340
acaccagac tgcttgttct tatgtttctt ctggttttct tttttgtgtg tttttgttt	14400
tgttttgttt tgttttttt agacagactc tcgtgggtggc atgatctcag ctactacaa	14460
gctcgcctc ccaggttcac accattcccc tgcctcagct tcccaagtag ctgggactac	14520
agggtgccac caccacatcc ggctaatttt tttgtatttt ttttagtaga gacgggggtt	14580
cactgtgtta gccaggatgg tctcgatctc ctgacctgt catccactca cctcggcctc	14640
ccaaagtgtt gggattacag gcctgagcca ccaccctgg cctcttctgg tttatttct	14700
aaaatgattt ttttctttt cctaattctt tcctaaattc tgctagtctt ttatacattc	14760
tttcatttaa ccaaattatc ctttatctt tctgatttct gttctttcac aattttgaaa	14820
aatttcttag tttcttttca ttttaattgt aatatcagat tatcgtcagc ttcactgtct	14880
tgggtggctct atttttgtag ttgctgttat ctgctgtgt gttaattcag ttacttgtgt	14940
ttgtattttt ttttttttt ttgagacatc ttctgttttt ttgctcttgt taccaaggct	15000
ggagtgaat ggcatgatct tggctcactg caacctctgc ctctcagatt caagcaattc	15060
ttctgcctca gcctcccaag tagctgggac tacagggtgac tgccaccacg cctagctaaa	15120
tttttttttg tatttttggt agagacgggg tttcaccatg ttggccaggt tggctctgaa	15180
ctcctgactt caggtaatcc acctgtctca gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg	15240
agctgctgta ccagtttgt gtttttctta caatatgttt tcataaagct tcgttgctct	15300
tgtttaaata gatagccttg ctttactttt agggcaagtt cttgggggga ataggagaag	15360

acggtagtta ccttgagggtg ccacttgtct caatgcatgg ccacctcccc agtctccaca	15420
gtcatgacac ctcatgcatg acatgaccgc acagtcatgg catctccacg agctgctgcc	15480
tctggatgct gacttcagtt tctgaacctt ctttctcttc tcatccccac ttcttaccct	15540
gttgagtttg gattctacca taagcagctt tttctctgag tgggtctctg tccttctgaa	15600
agggagggtt tgggaggcat ttctgacatc ctcaagagcc cacgtcagca ctgactgacc	15660
tctgcagaca ctgagtggat tcccacggga tttttttggt tcttgccac aaattggaac	15720
ctgtggagcc ctctctgttc cattgttccc cttgctgagg attcagtgca gagtggggtc	15780
ctcgtctttt gaggggcagc cacttttttg agattcctgt gtctggcact cttaggatct	15840
taggacatga gaaccttctt ttcttttccc ccggctgcct ctaccccgca gctaattcgca	15900
tgtgggtccc acaggctctg ctggtggtgg tggcttgacc gcacactctc atatcctgag	15960
gtgctgtgta acctaacctt gttgacaatg tgatcagatt tgttattttg ctgtcatcct	16020
agttgcccta tttttctgaa gaaatttaga gagattttta aaacctatgc catcatgac	16080
tttctcatag ccctcaccac cccacccac ttctgttctt aaatgcccc tgtatgatag	16140
tgctacctca gctgatcatt tgcaccata ctaccttttc tttttttaat tgcctcacat	16200
ggtttggcag tacattgctc agaccttcc caccaatgct gtcccttgct gccagctatc	16260
tctgggtgtg atattgattg actgagacag aatctcactc tgtcaccag gctggagtgc	16320
agtggtgcca tctcagctca ctgcagcttc cacctcctgg gttcaagcaa ttctcctgcc	16380
tcagcctccc gagtagctgg gattacaggt gtgcaccacc acacctggct aatttttgta	16440
tttttagtag agatgggggt ttgtcatgtt gaccaggctg gtctcaaaact gctgacctca	16500
ggtgatctgc ccgctcagc ctcccaaagt attagtatta cagggtgtgag ccaccacacc	16560
cagctttcat ttattttttg gtcattcgtt aggtcaacaa atatttactg agtgcccttt	16620
atgaggctgg tgctgtgcca gacccagtc tccagctggg tctgcatgtt ctgtcttctg	16680
ctagtagaga tatgactgtt gacactgccc caggcagcac acaggccttc tgatctgggt	16740
ggacacaccc caggggtgct gtgggcagca gccacagtga ccaggatccc cagaaatgag	16800
ccatcagcca agctcagcta acctctagta tatgttcttt gggcacatgc acacatttct	16860
gtgtctctc acttggggac ccaagttctg aatggccaag gttctgccat aaactctgtg	16920
gagtctcgag caagtcattc ctgtcctttg accgtcagtt ttctcttttg caaaatgaag	16980
gtgttgact agagcagggg ctagcaaatg ttttctctaa agggccagag aataaatatt	17040
ttaggcgttg tgggtcatac agtgacggtc acagctattc atctctgccc ctggagctca	17100
aaagtagcta tagataatgg acaacaaaag gcagtggcac tattcccccc agattttatt	17160
tacagaaaga ggaccacagc ttgccaaccc ctggaccaga ccctgggctc tgaagctccc	17220
ttgccgctct gacattttgt tgatccagga tgctgtatgg aattggttca ggaggcctct	17280
gccttctctga gggcttttgc gaccttctgc ttagcccagc cctctccagg gccccctagt	17340
gctaaacatg ggctgagtcc acttggggac tgtgtggatg ttcacctcca cccacacctc	17400

ctacctctcc	ctttttcctg	gagccaggag	caggaatact	cgtagggaat	taagggcatg	17460
gtgggagtga	aattggggct	aagaatgtat	aaactcagca	gggcaccatt	gggggcaaac	17520
tagccaacca	gaggaaagat	agttagtggc	tttggcattg	agccttcatg	ggtaatgac	17580
ctgctcaacc	gagacccagg	agagactagc	aaggaagaag	cacatgcacc	acaacattcc	17640
ccttctgttt	tcacagggtt	ccatccaatt	acagcagcac	aaggatatcc	ctaaatgttt	17700
aggctttgtc	attgtttaca	aggcaaagga	gtatggcagt	tgctcccttt	ggaggatgta	17760
aatgccttca	caaggctaag	aaacttaaca	gggctgatcc	gaggaatggt	taagaacctt	17820
cctgggcagg	gccattgttg	tggaagcaac	tggccttgct	ctcagatggc	ctcatctggc	17880
catcgcggat	ggaatgccc	atgcaagact	caacagggat	catcagctga	ttttctgtcg	17940
aacaaccaa	caagactatt	cctagaaaa	cgtacatgtc	taaggccagg	cagtggctca	18000
agcctgtaat	ctcagcactt	tgggaggccg	agggtggcag	atcacttgag	gtcaggaggt	18060
cgagaccagc	ccagccaaca	tggcaaaact	ccatccctac	taaaaataga	aaaagtagct	18120
gagcgtttgt	ggtacatgct	tataattcca	gctactcagg	aggctgagca	ggagacttgc	18180
ttgaacccc	ggagacagag	attgtagtga	gctactgcat	tctagcctgg	gcaacagagt	18240
gagactctgt	ctcaaagaaa	aagaaaaatg	tctatttctg	tgtgaaaata	aatgtcagga	18300
tgcacatagt	gaaaaggaag	ggagaagaaa	catggggaga	aaatggggat	agggacacag	18360
aaagtgaaga	aacctgttag	gctgaattcg	aaagacaagg	aagcaaaaca	tgattattgt	18420
aaaacagtac	tgggaagaat	gggggtgggg	agggtacagg	gaatgggtcaa	atcaggatcc	18480
agagataggg	tttggaagta	aatccatctg	acaaggttcc	gtttaatggg	ggtggactcc	18540
cctgggtggt	ctgtgcagcc	ccttccacat	ccatagtctg	gtttcacaca	cacattaggc	18600
gccccgtaca	gactgaatga	ggagagggcc	aagcctcagg	gaccctgggt	ggcaaataat	18660
cccaaaggct	gcttcagcac	ctggctccag	gaggatgacc	ttcctcccat	ttctttaatt	18720
aaagggggac	caatcctctt	cgggcatttg	ggagtctatc	agtttgggac	ctgtattgtg	18780
ggatgaactg	gtggcctgcc	ctggggcagg	gagtgatcca	tatctcagat	tggtgttggg	18840
gaggggagctt	gggcctcagt	atccctgttg	gtaaatgggg	ccaggaaatg	ggtgaccttt	18900
tatggcactt	tagctctcat	cttccagtgc	cttccaaatc	attacttact	gtgagaagct	18960
ggttgagatg	accacaatat	gaccaagtgt	taatgaccgt	gtgtcactgt	gccccctctt	19020
tgtctttgca	gtgctgttgg	ggatttccag	gtggacgaca	agaccaaagc	cttactcaag	19080
tacactgggg	agggtgactg	gatacctccg	gccatcttta	agagctcctg	taaaatcgac	19140
gtgacctact	tcccgtttga	ttacaaaaac	tgtaccatga	agttcgggtc	ctggtcctac	19200
gataaggcga	aaatcgatct	ggtcctgatc	ggctcttcca	tgaacctcaa	ggactattgg	19260
gagagcggcg	agtgggccat	catcaaagcc	ccaggctaca	aacacgacat	caagtacaac	19320
tgctgcgagg	agatctaccc	cgacatcaca	tactcgtgtg	acatccggcg	cctgcccttg	19380
ttctacacca	tcaacctcat	catcccctgc	ctgctcatct	ccttcctcac	tgtgctcgct	19440

ttctacctgc cctccgactg cggtgagaag gtgacctgtg gcatttctgt cctcctctcc	19500
ctgacggtgt ttctcctggt gatcactgag accatccctt ccacctcgct ggatcatcccc	19560
ctgattggag agtacctcct gttcaccatg atttttgtaa ctttgtccat cgatcatcacc	19620
gtcttcgtgc tcaacgtgca ctacagaacc ccgacgacac acacaatgcc ctcatgggtg	19680
aagactgtat tcttgaacct gctccccagg gtcattgttca tgaccaggcc aacaagcaac	19740
gagggcaacg ctgagaagcc gaggccctc tacggtgccg agctctcaaa tctgaattgc	19800
ttcagcccg cagagtccaa aggctgcaag gagggctacc cctgccagga cgggatgtgt	19860
ggttactgcc accaccgcag gataaaaatc tccaatttca gtgctaacct cacgagaagc	19920
tctagtcttg aatctgttga tgctgtgctg tccctctctg ctttgtcacc agaaatcaaa	19980
gaagccatcc aaagtgtcaa gtatatgtgt gaaaatatga aagcacaaaa tgaagccaaa	20040
gaggtgaagga tatggctttt attacattgg tcattcattc attcaacaaa tttttatggg	20100
ttctctgtgg ggcaaggcat agggtagggg gtttaagaaat tgccctctgg agtcagtggc	20160
ctgtgttaag accagttata tgccttggg tatgttacct cacctctctg agcctgtttt	20220
ctcttctgta aaatgggatg ataaagcttg gtatgtggta ccctgaagct agccaccagg	20280
ctgccagcag gctggcaggc tggaccatga aaacacctga tgccaataga ctagattagg	20340
atgtaggctg gaaaagggca tggggccaga tgatctccag ttagtattgg ttaattgagg	20400
ttatatTTTT atttttatTT atttttttga gacaggggtc tgctctgttg cccaggctgg	20460
agtgcaagtg cgcaatcttg gctcactgca acttccgcct cccagctcaa gcgattctcc	20520
cacctcagtt tcccagtag cttgaactac agatgccccg ccaccatacc ctaatttttt	20580
tgtaccgatg gggttttgcc atgttgccca ggttgggtct agactcctcg actcaatctg	20640
ctcacctcag tctcccaaaa tgctgggact acaggcatga gccaccgcac ctggccttta	20700
tttttacttt ctaattgtat atgtgttctc actgaggaag aattttacgt gagtaaagtg	20760
cacacctctt cagtgtacat ctcaatgagt ttttacatca tgtatacaac catgtaacca	20820
agaccaggt aaagatatag aacactcca gggcccctag aaagttcccc aatgcccttg	20880
ccagtcaagt tctccctccc tgcttggtac ccaccatcct ggcttaggcg cagtggctca	20940
cgctgtaat cctagcactt taggaggctg aggcagggtg atggcttgag atcaggagtt	21000
tgagaccagc ctgggaaaca tagcgaaacc ccgtctctaa cagaaatata aaaattagcc	21060
aggcgtggtg gcacgtgcct gtagttccag ctactcagga ggctgagggt agaggatcac	21120
tggagctcag gaagtctagt gagctgtgat catgccactg cactccagcc tgggtaacag	21180
agtgaagtcc tttctttaat taattaatta attttttaaa aaaccattat actgacttat	21240
ttgataattg attagtttta cctatttttt tttttttttg agatggagtc ttgctctgtc	21300
accagaatg gagtgcagta gtacaatctc tgcctactgc aacctctgct tcccaggttc	21360
aagtgtattc catgcctcag cctcccaagt gtctgggact acagggtacc gcccgctacc	21420
atgcctaatt ttttgtatTT ttaatataga ggggattttg ccatgtttgt caggctggtc	21480

ttgaactccc	gacctcaggt	gatctgcccc	ccttggcctc	ccaaagtgct	aggattaaag	21540
gtgtgatcca	ccacacctgg	ccttttgagc	cctcagaaga	acatttatcc	ataaacattc	21600
ttgagaaggc	atgccataa	gaagagaaat	aatccagg	ggctacaaag	gagaggagga	21660
aagcctcagg	ctccaccagt	caatgggcag	ctcagttctc	tgcacttccc	tttagccagg	21720
ctctgctggg	cctgtgaggg	acccctgaa	cctgcattct	tgggctggga	gtggcaggct	21780
aaagaggcaa	agtggcagg	gaacaaagat	ctccctagct	ctccctcca	ccaagcccct	21840
ccccctgcca	gccccagtct	ctggccacac	cttccagtt	tctgggtctt	taaagtagtc	21900
ttctcatgct	tctgggccag	ctctcaattt	gggctagttc	accactttgc	ctaactctg	21960
tgactcatca	gaaaatggcc	aatatcattg	tgctttaaag	actttaggag	ctagatataa	22020
gccaggcaca	gtggcttaca	cctgtaatcc	aacctttgg	gaggccaagg	caggaggatc	22080
acttgagccc	aggagttcaa	aaccatcctg	ggccacgtag	ggaaaccctt	tctctacaaa	22140
aaaaatttaa	aatcaggcc	agggtcagtg	gctcacgcct	gtaatcccaa	cactttggga	22200
ggccgaggca	ggtggatcac	ctgaggttgg	gagttcaaga	ccagcctggc	caacaatggt	22260
gaacctccat	ctctactaaa	aatacaataa	attaaccggg	gggtggtggt	ggcatgagcc	22320
tgtaatctta	gctactcggg	agtctgaggc	acaagaattg	cttgaactcg	ggagacagag	22380
gttgcagtga	gccaagatca	caccactgga	ctccagccta	ggtgacagag	tgagactccg	22440
tttcaaaaaa	aaaaaaaaaa	tgccgggtgc	agtggctgac	gcctgcaatc	ccagcacttt	22500
gggaggctgg	ggcaggtgga	tcacctgagg	tcaggagttt	gagaccagcc	tggccaacat	22560
aaaaccccat	ctctactaaa	tacaaaaatt	agctgggcat	ggtgctaggc	acctgtaatc	22620
ccagctactc	aagaggctga	ggcaggagaa	ttgcttgaac	ctgggagggtg	gagcttgag	22680
tgaggcgagg	tcatgccact	gactccagc	ctgggcgtct	caaaaaacaa	aaaattgccc	22740
aagtgtagt	acacacacct	gtagttccag	ctactcagga	agctgagtgg	ggaagattac	22800
ttgagcccgg	gaggtcaagg	ctgcagcaag	ccatgattgc	accctgcac	tccagcttga	22860
gcaacaaagc	aagaccctgt	ctcaaaaaaa	aaaaaaagat	ataaaatttc	tgtccagcca	22920
gctctttttg	caccactatt	tctattcatg	tataaaaccc	aagtgtcatc	tttcttcatg	22980
aggcttgagt	aagggtcatt	ttataaatca	acattagtat	cactaggctc	tattcattaa	23040
ggactctgtt	ctgaaacaag	cttctgaggg	aagtactgtt	cttatcccca	ttttacagat	23100
aaggaaattg	aggctaagag	cggtcatgga	atttaccag	attctcacia	ctcaaaagga	23160
gcagagctgg	gattctaata	agtttgtctc	caagtctctg	cttttccaca	cctctgcctc	23220
ctagagcctt	aggaggtggc	tggtaggggg	tggttaggaa	tctcacatct	caagggtgat	23280
ctgaagcaca	cacaaaccag	tcttaggaat	tcaaatgaag	tacctcatgg	caaatatggc	23340
atcataattc	taattttacc	tatgacagta	gtgtcaccaa	gagaacacat	ttactcaggc	23400
tcacaatggt	gatgtaaaat	cttcatctcc	cagcgccatt	tcagtatact	tataataaag	23460
aggcagcatg	taattttatta	atttcattat	tgcttcaaaa	tcagctgact	catgggttct	23520

ctcaattcaa ttatggcttc tttgctttct gaattgtcta ggagtataat tacaattttc	23580
cttcctatct caagcccaaa ttgaagctgt attatataca attggtcttg ctttttctcc	23640
catcttttac tttattgtca gcaattatct ctgatgttca acctgctctc caactgcaca	23700
gtatcccatg ataccttggt cttatgagta aaaatgactt ttgatcagct gggcatcgtg	23760
gagagggcag tggggaggga aagagtgatg aggatggact tgccctgata acgcttatct	23820
catttttgga acagatgtta aaaggaaatt tattttgttg tttttgagac agggctctgc	23880
tctgttgccc aggctggagt gcagtggcgt gatctctgct cactgcaacc tccgcctccc	23940
gggttcaaga aattctcatg cctcagcctc ccaagtagct ggggattaca ggcatgtgcc	24000
accactcctg gccaatTTTT gtatttttgg tagagacagg gtttcaacag ggtttcacca	24060
tggtggccag gctggtctca aactcctgac ctcaggtgat ctcagcctcc caaagtgtg	24120
ggattacagg cgtgagccac tgcgccaaat ttatatctaa aactggatag agtactttga	24180
aacaatggta gatttatattg gactatatta gccattctaa ccaaggccca gaatcctgcc	24240
atggaagcct aagtaactgg tttcactaac tttataaaat tggaattcag tttagaaaaa	24300
ctaggttatg catttttagg aaacttctga tttgaaacag atctaactg acagatcttt	24360
tatacctgtt tctctcctgc ataaacagaa acttgagaat ggtggatttc ctcagaccac	24420
atcaattagg aaaaaaaggg cttcttacat attagagaca aaatggcttc tactgcaacg	24480
tggtgattac atcttcagta ttgaaaatgt attcatttgc ctttccctcc atgttttttt	24540
tcttttatca ttttgttttg cagattcaag atgattggaa gtatgttgcc atgggtgattg	24600
atcgtatttt tctgtgggtt ttcaccctgg tgtgcattct agggacagca ggattgtttc	24660
tgcaaccctt gatggccagg gaagatgcat aagcactaag ctgtgtgcct gcctgggaga	24720
cttccttggt tcagggcagg aggaggctgc ttcctagtaa gaacgtactt tctgttatca	24780
agctaccagc tttgtttttg gcatttcgag gtttacttat tttccactta tcttggaatc	24840
atgcaaaaaa aaaaatgtca agagtattta ttaccgataa atgaacattt aactagcctt	24900
tttggtatgg taaagagatg tcaaaatgtg attctatgtg attagtatgc tatgctatgg	24960
aatatacatg taaaaatgtt tccttttagt tgttgaaaca aaactggata gaaaaatgct	25020
gttcagaaat atgaaaagtc attcagttat cactacagat ctcccagtaa tttttcttat	25080
ttagcccata atctctttga aggtttatac taattcagca atccccatc gttaccatt	25140
tcttaccatg catttctcgt tctttactgg gtctaaaggg ctatgcctcc atttcagaga	25200
gcttcaacta cttctcttgc atacttctaa attataccat gagaaatcat gcctagtatt	25260
tcattgttaa tataactgtc ttagtacacc ataaactggg tggattataa acaacagaaa	25320
cttctcagtt ttggaggttg ggaggtccaa ggtcaaggca ccagcaaatt tgggtgtctg	25380
tgagggctct cttcctcaaa ggggtgccttc tagctgtgtc ctcacatgac tgaagggact	25440
agctatctct gtgggggtcta ttttataagg gcactaaccc cattcatgag agcagagccc	25500
ccatggccta atcacctttc caaggcccca ctttctatct aagacaatca cgctgggaat	25560

aggtttcaac	atatgaattg	ggggaggaca	catttgacc	acagcatgaa	cctttagaac	25620
agggtttctc	agccttagca	ctatggacat	tttgggctgg	ataaatatgt	gttggtagac	25680
aatgggggta	tcctgtgcat	tgtaggatct	ttagcagtag	cctagcctca	actcactaga	25740
tgccaatgac	ataccttgct	tcttcaccag	ttatgataac	caagaatgtc	tccattgtta	25800
aatgttcct	taggagcaaa	attgcccctg	gttgagaaac	attgctttag	acaaattggt	25860
aagagtatca	tgtactacac	ttctgaaact	taacgtgac	atcaccactg	acagatgatt	25920
cacagagact	gtttgaatct	tgtctcacta	gtttttcctg	tgcaaaaata	aaatggacag	25980
aattgcagcc	cgctgtgact	catgtttcaa	taagtcaaaa	gaaagatgtc	gataaaaatt	26040
tatatataaa	aatcataagt	aacagtaatg	gtagtataag	agggatcagg	gatgtatacg	26100
aactaaggta	ggtagctggc	aggcaatcta	aattcatcac	accaggcttt	cactcattaa	26160
atggcattaa	acacctgcct	acgattaaat	gcaaatgata	tagggctctcc	tccgccttcc	26220
aaagagcatt	ggcttgaact	tagatagggt	acttattata	aataaatgag	gtgtttgtga	26280
tctcaacagc	taagagtctt	aaattgaacg	agggtttctg	tcagtgtttg	ctacctggtc	26340
acacctgaag	tggtagacatt	tagagatgga	atttaactgt	tttaactgtg	atacattata	26400
ctgtactaaa	tcattttacgc	tgtactagta	ataggctaag	attgattaca	tctaaaggcc	26460
cttgcaactc	taagattcta	ttattgtaat	tgttagaatg	aaggagagaa	aactgaaata	26520
ttacaggtat	ataacagtgt	gcataacca	aattagaata	ctgtgtttca	tattagaaga	26580
ttgttttctc	acagaatgat	ttagacaaa	atatgtttga	gacagagttt	tgctcttggt	26640
gccaggctgg	agtgaatgg	cgcagtctcg	gctcactgca	gcctccacct	cccagggtca	26700
agcgattctc	ctgcctcagc	ctcttgagta	gctgggacta	caggcgctcg	ctaccatgcc	26760
cgactaattt	ttgtattctt	tagtagagac	ggggcttcac	catgttggtc	aggctagtct	26820
cgaactccta	acctctgggt	atccacctgc	ctcagcctcc	caaagtgcct	ggattacaga	26880
tgtgagccac	tgcccccgcc	cctaaatatg	ttttttaaat	ggggttcatg	taattgtagt	26940
ggactgacta	ttctaagatc	aaggataaa	agatactacc	acaatttata	tagaagatgg	27000
ttctattaat	tgtgggaaat	gtggacaaga	ggactgaaat	taatgttaag	gatatgctac	27060
tgctgtcca	caggagtgtg	ctactgtatg	actttacagt	ggaagctaag	ctacagaaat	27120
agttaacaca	ataattaagc	atctaaagaa	taaagtaagc	cttaaaggag	ttcccaattc	27180
ctgtttttca	tttattttta	aaatgttggt	tatggaaaag	cagcagcaca	tttaagttgtt	27240
gttattatta	ttatttgaga	ctgagttttg	ctcttggtgc	ccaggctgga	gtgcaatggc	27300
gtgatctcag	ctcaccgcaa	cctccgccac	ctgggttcaa	gcgattctcc	tgccgcagcc	27360
tcccaggtag	ctgggattac	aggtgtgcac	caccacctcg	gctaatttca	tatttttagt	27420
agagacgggg	tttctccacg	ttggtcaggc	tggtctcgaa	ctcccaacct	cagggtgatac	27480
gccacactcg	acctcccaaa	gtgctgggat	tacagggtgtg	agccaccgtg	cccggccaca	27540
ttaagtaatt	attatatcaa	gcacacatt	aagtaattat	atcaagtagt	cagcttttta	27600
aatatagcag	tataatatta	tattaaagat	tagctgttac	tcagttagta	caggaaagt	27660
tacatacctt	taccaaatgc	agaaaagttt	taaaatcagt	cttcaaatac	aactggaatt	27720
ctccagcaca	gtcaaaggat	gaactttact	gtggattata	aattagtatt	atttgccagg	27780
atacaaatac	tagatttttc	actagtccag	ttcagataat	attttgctat	ttttacaaga	27840
tcaaatgtat	ctcatcagtt	attacttcag	tcatacagcc	aactgttcaa	atggatcatc	27900
tgtaacata	aattgaggtt	agcaacttag	tctgttaaag	cttgactaa	atttaacaca	27960
taacttacat	tttcataatt	ttataggtgc	catcagatat	atgtgtgtta	actaaatgta	28020
tacttcagtc	ccttgggagg	cttcacttat	ttgcatttcc	aatatgaact	ggtattaata	28080
tatttgccca	tttataaata	acaggaacaa	aaagcccaag	agatccaaca	attgaaacga	28140
aaagaaaagt	ccacagaaac	atccgatcaa	gaacctgggc	tatgaatttc	caatcttcaa	28200
caacctgtta	ggaaaaaaat	aaaaatgcat	taaataattg	taaa		28244

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7$ nAChR), для лечения когнитивного нарушения, психотического расстройства или нейродегенеративного расстройства у индивидуума в выбранной популяции индивидуумов, причем популяция индивидуумов выбрана на основе наличия по меньшей мере одного характерного SNP гена субъединицы альфа-5 (CHRNA5) человеческого ацетилхолинового рецептора или гена субъединицы альфа-3 (CHRNA3) человеческого ацетилхолинового рецептора.

2. Применение по п.1, причем когнитивное нарушение, психотическое расстройство или нейродегенеративное расстройство представляет собой состояние, при котором играет роль или задействована активация $\alpha 7$ nAChR.

3. Применение по п.1 или 2, причем когнитивное нарушение, психотическое расстройство или нейродегенеративное расстройство выбрано из группы, состоящей из легкого когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, шизофрении, сосудистой деменции, деменции при СПИДе, сенильной деменции, легкого когнитивного нарушения, связанного с возрастом (MCI), связанного с возрастом нарушения памяти, аутизма, деменции при дегенерациях лобной доли, инсульта, дегенеративного расстройства базальных ганглиев, рассеянного склероза, травмы, опухоли мозга, инфекции мозга, гидроцефалии, депрессии, токсического или метаболического расстройства и деменции, вызванной лекарственными средствами.

4. Применение по п.3, причем когнитивное нарушение, психотическое расстройство или нейродегенеративное расстройство представляет собой шизофрению.

5. Применение по любому из пп.1-4, причем характерный SNP человеческого CHRNA5 представляет собой SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) или SNP, образующий гаплотип с одним из указанных SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с одним из указанных SNPs.

6. Применение по п.5, причем гаплотип SNP содержит SNPs rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7) и причем указанные SNPs образуют гаплотипы delTTC или insATC.

7. Применение по любому одному из пп.1-6, причем индивидуумы в выбранной популяции индивидуумов являются гомозиготными в отношении характерных SNP CHRNA5 или указанных характерных SNP CHRNA5.

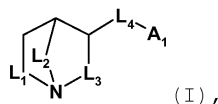
8. Применение по любому одному из пп.1-4, причем характерный SNP человеческого CHRNA3 представляет собой генотип SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4), или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36), или SNP, образующий гаплотип с одним из указанных SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с одним из указанных SNPs.

9. Применение по п.8, причем индивидуумы в выбранной популяции индивидуумов являются гомозиготными в отношении характерного генотипа SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) CHRNA3.

10. Применение по п.8, причем индивидуумы в выбранной популяции индивидуумов являются гомозиготными в отношении SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготными в отношении SNP rs6495308-C/T (SEQ ID NO: 3/4).

11. Применение по любому одному из пп.1-10, причем гаплотип SNP содержит по меньшей мере два из SNP, выбранных из группы, состоящей из rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4) и rs16969968-G (SEQ ID NO: 37).

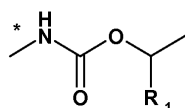
12. Применение по любому одному из пп.1-11, где активатор $\alpha 7$ nAChR представляет собой соединение формулы (I)



где L_1 представляет собой $-\text{CH}_2-$; L_2 представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и L_3 представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; или

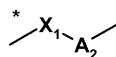
L_1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; L_2 представляет собой $-\text{CH}_2-$; и L_3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

L_4 представляет собой группу, выбранную из



L4a

или



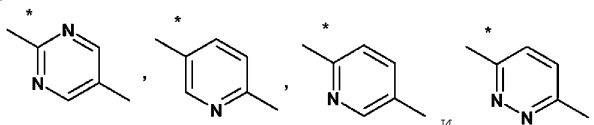
L4b

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалькильной составляющей;

R_1 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

X_1 представляет собой -O- или -NH-;

группа A_2 выбрана из



где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ;

A_1 представляет собой от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген;

каждая группа R_2 представляет собой независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, циано или от трех- до шестичленную моноциклическую кольцевую систему,

которая может быть ароматической, насыщенной или частично насыщенной и которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и причем каждая кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем каждая кольцевая система может в свою очередь быть замещена один или несколько раз C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогеном, циано, и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген;

или две группы R_2 на соседних кольцевых атомах образуют C_{3-4} алкиленовую группу, где 1-2 атома углерода могут быть замещены X_2 , и где C_{3-4} алкиленовая группа может быть замещена одной или несколькими группами R_3 ;

каждая группа X_2 независимо представляет собой -O- или -N(R_4)-;

каждая группа R_4 независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

каждая группа R_3 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

13. Применение по п.12, где активатор $\alpha 7$ nAChR находится в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

14. Применение по п.12 или 13, где соединение формулы (I) представляет собой R)-3-(6-п-толил-пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан.

15. Способ прогнозирования способности к ответу на лечение индивидуумов или группы индивидуумов на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7$ nAChR) для улучшения когнитивных способностей или лечения когнитивного нарушения, психотического расстройства или нейродегенеративного расстройства, включающий стадии:

I) получения генотипа индивидуума в генетическом локусе гена CHRNA5; и

II) идентификации тех индивидуумов стадии I, которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) гена CHRNA5, или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs,

причем присутствие по меньшей мере одного из SNPs или гаплотипов SNPs, перечисленных на стадии II выше, является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ nAChR.

16. Способ прогнозирования способности к ответу на лечение индивидуума или группы индивидуумов на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7$ nAChR) для повышения когнитивных способностей или лечения когнитивного нарушения, психотического расстройства или нейродегенеративного расстройства, включающий стадии:

I) получения генотипа индивидуума в генетическом локусе гена CHRNA3; и

II) идентификации тех индивидуумов стадии I), которые являются носителями SNPs rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) и/или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36) CHRNA3, причем гомозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3), гетерозиготное присутствие SNP rs6495308-C/T или гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивидуум будет отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ nAChR.

17. Применение по п.15 или 16, где активатор $\alpha 7$ nAChR представляет собой (R)-3-(6-п-толилпиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан в форме свободного основания или в форме кислотнo-аддитивной соли.

18. Применение по меньшей мере одного зонда для выявления:

(i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), или

(ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или

(iii) SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4), или

(iv) SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36), или

(v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs для определения того, может ли индивидуум отвечать на:

(a) лечение когнитивного нарушения, психотического расстройства или нейродегенеративного расстройства или состояния, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7$ nAChR), или

(b) улучшение когнитивных способностей активатором $\alpha 7$ nAChR.

19. Применение по п.18, где активатор $\alpha 7$ nAChR представляет собой (R)-3-(6-п-толилпиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан в форме свободного основания или в форме кислотнo-аддитивной соли.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
