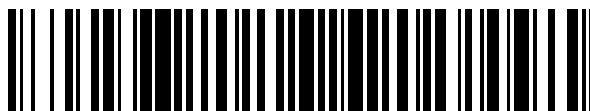


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 912**

51 Int. Cl.:

A61K 31/355 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2006** **E 06784530 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 1888059**

54 Título: **Compuestos terapéuticos redox activos para el tratamiento de enfermedades mitocondriales y otras condiciones y modulación de biomarcadores energéticos**

30 Prioridad:

01.06.2005 US 686826 P

21.07.2005 US 701815 P

22.02.2006 US 776028 P

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

01.04.2015

73 Titular/es:

EDISON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

350 North Bernardo Avenue

Mountain View, CA 94043, US

72 Inventor/es:

MILLER, GUY M. y

HECHT, SIDNEY M.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 532 912 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos terapéuticos redox activos para el tratamiento de enfermedades mitocondriales y otras condiciones y modulación de biomarcadores energéticos

- 5 La presente solicitud reivindica beneficio de prioridad sobre la Solicitud de Patente provisional de Estados Unidos N° 60/686.826, presentada el 1 de junio de 2005, sobre la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/701.815, presentada el 21 de julio de 2005, y sobre la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/776.028, presentada el 22 de febrero de 2006. Los contenidos completos de estas solicitudes quedan incorporados aquí a modo de referencia en la presente patente.

Área técnica

- 10 La solicitud revela composiciones y métodos útiles para el tratamiento o la eliminación de enfermedades debidas a trastornos mitocondriales, tales como ataxia de Friedreich, neuropatía óptica hereditaria de Leber, síndrome Kearns-Sayre, y miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, y accidente cerebrovascular.

Antecedentes

- 15 Las mitocondrias son orgánulos en las células eucariotas, a las que se hace referencia popularmente como la "central energética" de la célula. La molécula adenosín trifosfato (ATP) funciona como una moneda "energética" o portador de energía en la célula, y las células eucariotas obtienen la mayoría de su ATP de los procesos bioquímicos realizados por las mitocondrias. Estos procesos bioquímicos incluyen el ciclo del ácido cítrico (el ciclo del ácido tricarbóxico, o ciclo de Krebs), que genera nicotinamida adenina dinucleótido en su forma reducida ($\text{NADH}^+ \text{H}^+$), a partir de nicotinamida adenina dinucleótido oxidada (NAD^+), y fosforilación oxidativa, durante la cual la $\text{NADH} + \text{H}^+$ se oxida de nuevo a NAD^+ . (El ciclo del ácido cítrico también reduce la flavina adenina dinucleótido, o FAD, a FADH_2 ; la FADH_2 también participa en la fosforilación oxidativa).

- 20 Los electrones liberados por la oxidación de $\text{NADH} + \text{H}^+$ son transportados por una serie de complejos proteicos (Complejo I, Complejo II, Complejo III, y Complejo IV) conocidos como la cadena respiratoria. Estos complejos están integrados en la membrana interna de la mitocondria. El complejo IV, al final de la cadena, transfiere los electrones al oxígeno, que se reduce a agua. La energía liberada a medida que estos electrones atraviesan los complejos se utiliza para generar un gradiente de protones a través de la membrana interna de la mitocondria, lo que crea un potencial electroquímico a través de la membrana interna. Otro compuesto proteico, el Complejo V (que no está directamente asociado con los Complejos I, II, III y IV) utiliza la energía almacenada por el gradiente electroquímico para convertir ADP en ATP.

- 25 El ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa están precedidos por la glicólisis, en la que una molécula de glucosa se rompe en dos moléculas de piruvato, con una generación neta de dos moléculas de ATP por molécula de glucosa. Las moléculas de piruvato se introducen a continuación en las mitocondrias, donde se oxidan completamente a CO_2 y H_2O a través de fosforilación oxidativa (el proceso total se conoce como respiración aeróbica). La oxidación completa de las dos moléculas de piruvato a dióxido de carbono y agua produce aproximadamente al menos 28-29 moléculas de ATP, además de las 2 moléculas de ATP generadas mediante la transformación de glucosa en dos moléculas de piruvato. Si no hay oxígeno disponible, la molécula de piruvato no se introduce en la mitocondria, sino más bien se convierte en lactato, en el proceso de respiración anaeróbica.

- 30 La producción neta total por molécula de glucosa es de ese modo aproximadamente al menos 30-31 moléculas de ATP. El ATP se utiliza para proveer de energía, directa o indirectamente, a casi cada reacción bioquímica en la célula. Por tanto, las (aproximadamente) 28 o 29 moléculas extra de ATP aportadas por la fosforilación oxidativa durante la respiración aeróbica son fundamentales para el adecuado funcionamiento de la célula. La carencia de oxígeno impide la respiración aeróbica y dará como resultado la posible muerte de casi todos los organismos aeróbicos; unos pocos organismos, tales como levaduras, son capaces de sobrevivir utilizando tanto la respiración aeróbica o anaeróbica.

- 35 Cuando las células en un organismo son privadas de oxígeno temporalmente, se utiliza la respiración anaeróbica hasta que el oxígeno se encuentre nuevamente disponible o la célula muere. El piruvato generado durante la glicólisis se convierte a lactato durante la respiración anaeróbica. Se cree que la formación de ácido láctico es responsable de la fatiga muscular durante periodos de actividad intensos, cuando el oxígeno no puede ser suministrado a las células musculares. Cuando el oxígeno se vuelve nuevamente disponible, el lactato se convierte de nuevo en piruvato para su utilización en la fosforilación oxidativa.

Los defectos genéticos en las proteínas que componen la cadena respiratoria conducen a estados de enfermedad graves. Una de tales enfermedades es la ataxia de Friedreich (FRDA o FA, por sus siglas en inglés). La ataxia de Friedreich es un trastorno cardiodegenerativo y neurodegenerativo autosómico recesivo causado por la disminución

en los niveles de la proteína frataxina. La frataxina es importante para el ensamblaje de los grupos de hierro-azufre en los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Las estimaciones de la frecuencia de la FRDA en los Estados Unidos se sitúan en un rango de 1 de cada 22.000-29.000 personas (ver la dirección web www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001411.htm), a 1 de cada 50.000 personas (dirección web www.umccares.org/health_info/ADAM/Articles/001411.asp). La enfermedad causa la pérdida progresiva de la coordinación motora voluntaria (ataxia) y complicaciones cardíacas. Los síntomas comienzan habitualmente en la infancia, y la enfermedad empeora de forma progresiva a medida que el paciente envejece; finalmente los pacientes acaban en silla de ruedas debido a discapacidades motoras.

Otra enfermedad ligada a la disfunción mitocondrial es la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, por sus siglas en inglés). La enfermedad se caracteriza por ceguera que ocurre de media entre los 27 y los 34 años de edad (dirección web www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=535000); la ceguera puede desarrollarse en ambos ojos simultáneamente, o secuencialmente (un ojo desarrollará la ceguera, seguido del otro ojo dos meses más tarde, como término medio). Otros síntomas pueden también ocurrir, tales como anomalías cardíacas y complicaciones neurológicas.

Incluso otro síndrome devastador que es el resultado de defectos mitocondriales es la miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, y accidente cerebrovascular (síndrome MELAS). La enfermedad puede manifestarse en niños menores, niños, o adultos jóvenes. Ictus, acompañado de vómitos y ataques epilépticos, son uno de los síntomas más serios; se postula que el deterioro de la mitocondria en ciertas áreas del cerebro es responsable de la muerte celular y de lesiones neurológicas, más que el deterioro del flujo sanguíneo tal como ocurre en un ataque isquémico. A menudo, se presentan otras complicaciones graves, incluyendo síntomas neurológicos, y se encuentran niveles elevados de ácido láctico en sangre.

Otra enfermedad mitocondrial es el síndrome de Kearns-Sayre (SKS). El SKS se caracteriza por una tríada de características que incluyen: (1) aparición típica en personas menores de 20 años de edad; (2) oftalmoplejía externa, progresiva y crónica; y (3) degeneración pigmentaria de la retina. Además, el SKS puede incluir defectos en la conducción cardíaca, ataxia cerebral, y niveles elevados de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (por ejemplo, >100 mg/dL). Características adicionales asociadas con SKS pueden incluir miopatía, distonía, anomalías endocrinas (por ejemplo, diabetes, retraso del crecimiento o estatura baja, e hipoparatiroidismo), sordera neurosensorial bilateral, demencia, cataratas, y acidosis tubular renal proximal. Por tanto, el SKS puede afectar a muchos sistemas de órganos.

Las cuatro enfermedades anteriores parecen estar causadas por defectos en el complejo I de la cadena respiratoria. La transferencia de electrones del complejo I al resto de la cadena respiratoria está mediada por el compuesto coenzima Q (también conocida por ubiquinona). La coenzima Q oxidada (CoQ^{ox} o ubiquinona), es reducida por el complejo I a coenzima Q reducida (CoQ^{red} o ubiquinol). La coenzima Q transfiere entonces sus electrones al complejo III de la cadena respiratoria (saltando el complejo II), donde se re-oxida a CoQ^{ox} (ubiquinona). La CoQ^{ox} puede entonces participar en interacciones adicionales de la transferencia de electrones.

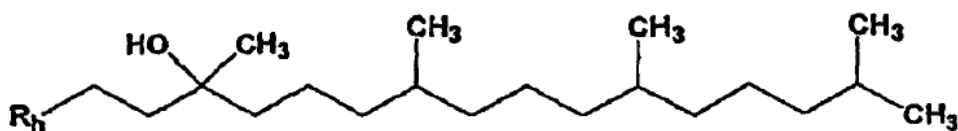
Se encuentran disponibles pocos tratamientos para los pacientes que sufren de estas enfermedades. Recientemente, se ha propuesto el compuesto idebenona para el tratamiento de la ataxia de Friedreich. Aunque los efectos de la idebenona han sido relativamente modestos, las complicaciones de las enfermedades mitocondriales pueden ser tan graves que incluso se prefieren las terapias ligeramente útiles a que curse la enfermedad sin tratamiento. Otro compuesto, el MitoQ, ha sido propuesto para tratar trastornos mitocondriales (ver la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/0043553); aún no se ha informado sobre los resultados clínicos para el MitoQ. Para el SKS, la administración de coenzima Q10 (CoQ10) y suplementos vitamínicos ha mostrado únicamente efectos beneficiosos transitorios en casos individuales.

Por consiguiente, existe una necesidad seria y no cubierta de tratamientos efectivos de trastornos mitocondriales, tales como la ataxia de Friedreich, neuropatía óptica hereditaria de Leber, MELAS, y síndrome de Kearns-Sayre.

La habilidad para ajustar la producción biológica de energía tiene aplicaciones más allá de las enfermedades descritas anteriormente. Diversos trastornos diferentes pueden dar como resultado niveles por debajo de los óptimos de los biomarcadores energéticos (denominados en ocasiones indicadores de la función energética), tales como niveles de ATP. Los tratamientos para estos trastornos también son necesarios para modular uno o más biomarcadores energéticos para mejorar la salud del paciente. En otras aplicaciones, puede ser deseable modular ciertos biomarcadores energéticos alejándolos de sus valores normales en un individuo que no sufre una enfermedad. Por ejemplo, si un individuo va a someterse a una tarea intensa, puede ser deseable elevar los niveles de ATP en ese individuo.

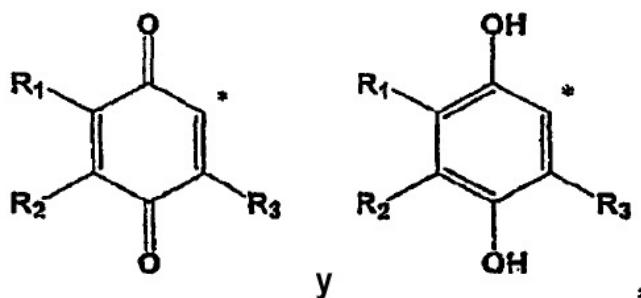
Revelación de la invención

En un modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula I/III:



(I/III)

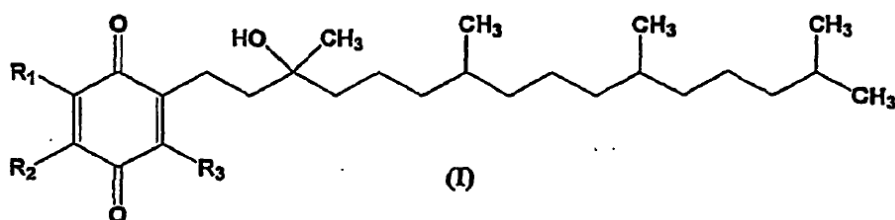
en donde R_n se selecciona del grupo que consiste en:



- 5 donde el * indica el punto de unión de R_n al resto de la molécula; donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , -CN, -F, -Cl, -Br, e -I, a condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

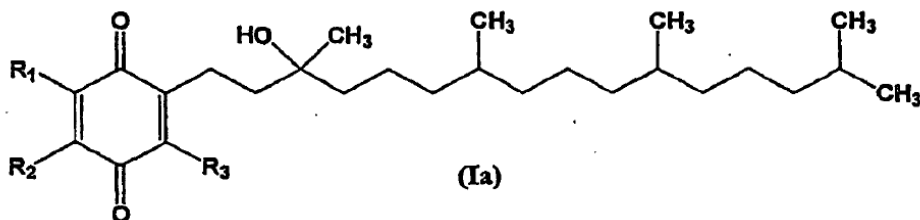
En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula I/III tal como se describe anteriormente para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

- 10 En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula I:



donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , -CN, -F, -Cl, -Br, e -I, a condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

- 15 En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula Ia:



donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , a condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula Ia, donde R_1 se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_1 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; donde R_2 se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_2 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y donde R_3 se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_3 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; a condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula Ia donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo, a condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula Ia donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_2-C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

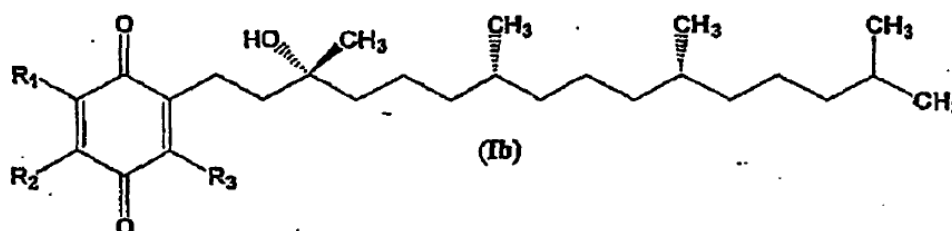
En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula Ia donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de n-alquilo C_2-C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula Ia, donde R_1 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_1 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; donde R_2 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_2 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y donde R_3 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_3 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula Ia en donde R_1 , R_2 , y R_3 es metilo y los grupos restantes se seleccionan independientemente de alquilo C_2-C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos. Los grupos alquilo C_2-C_4 se seleccionan independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión del grupo alquilo C_2-C_4 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en los fragmentos alquilo.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula Ia en donde dos cualquiera de R_1 , R_2 , y R_3 es metilo y el grupo restante se seleccionan independientemente de alquilo C_2-C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos. El grupo alquilo C_2-C_4 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión del grupo alquilo C_2-C_4 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo.

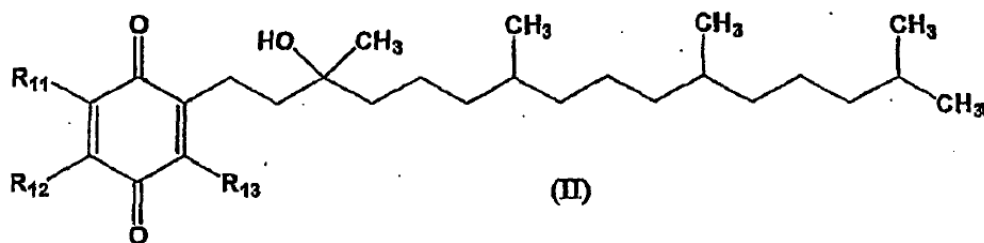
En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula Ib:



donde R_1 , R_2 , y R_3 son tal como se definen anteriormente para la fórmula I, la fórmula Ia, y todas las realizaciones de la fórmula Ia.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula I, la fórmula Ia, o la fórmula Ib, o de todas las realizaciones de la fórmula I, la fórmula Ia, o la fórmula Ib, tal como se ha descrito anteriormente, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula II:

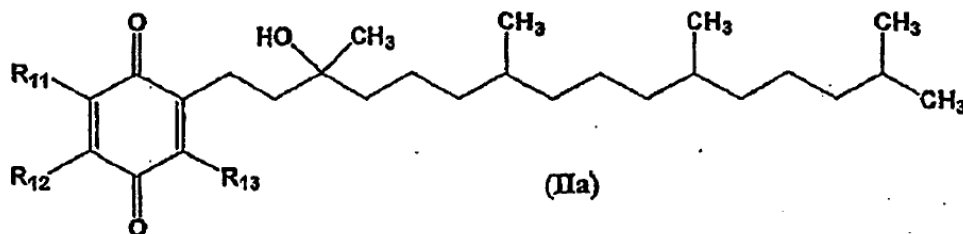


donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo $-C_1-C_4$, haloalquilo C_1-C_4 , $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$, a condición de que si cualquiera de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no es H ni metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

- 10 En un modo de realización, todos R_{11} , R_{12} , y R_{13} son metilo. En otro modo de realización, al menos uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} no es metilo.

En otro modo de realización, la invención abarca alfa-tocoferol quinona, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IIa:



donde R_{11} se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_{11} al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; donde R_{12} se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_{12} al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y donde R_{13} se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_{13} al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; a condición de que si cualquiera de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no sea ni H ni metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

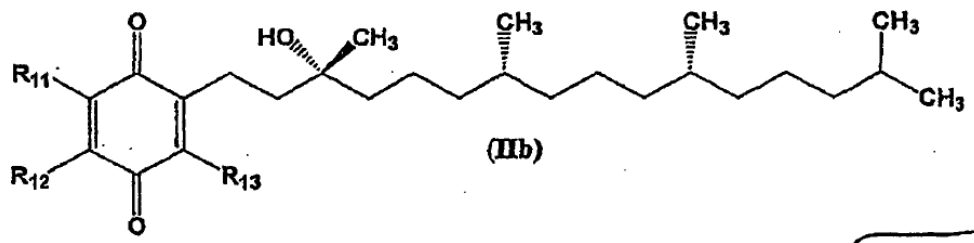
En un modo de realización, todos R_{11} , R_{12} , y R_{13} son metilo. En otro modo de realización, al menos uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} no es metilo.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IIa donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo; con la condición de que si cualquiera de R_{11} , R_{12} , o R_{13} es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no sea ni H ni metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IIa donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IIa donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de n-alquilo C_1 - C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IIb:

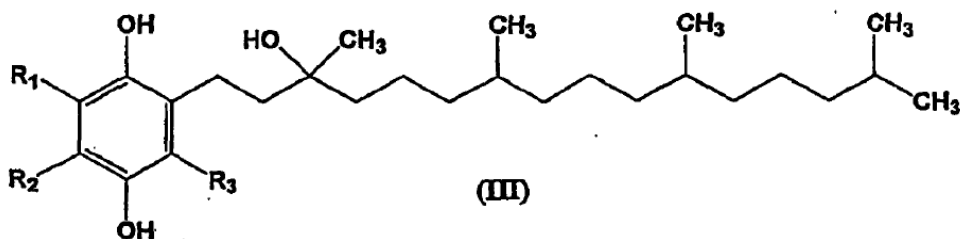


5

donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} son tal como se describe anteriormente para la fórmula II o la fórmula IIa, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

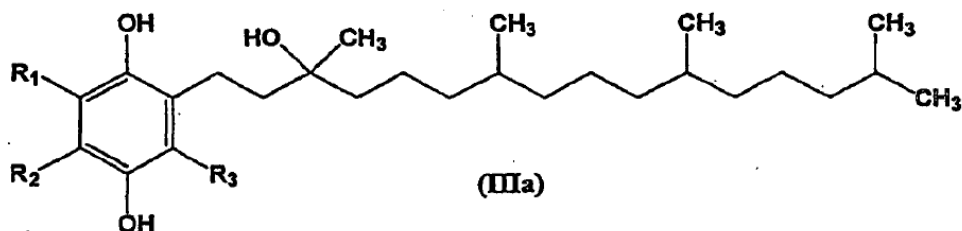
En un modo de realización, R_{11} , R_{12} , y R_{13} son todos metilo. En otro modo de realización, al menos uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} no es metilo.

10 En otro modo de realización, la invención abarca los compuestos de la fórmula III:



donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , -CN, -F, -Cl, -Br, e -I, con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

15 En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula IIIa:



donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

20 En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula IIIa, donde R_1 se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_1 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; donde R_2 se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_2 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y donde R_3 se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_3 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; con la condición de que al

25

menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula IIIa, donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo, con la condición de al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula IIIa donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

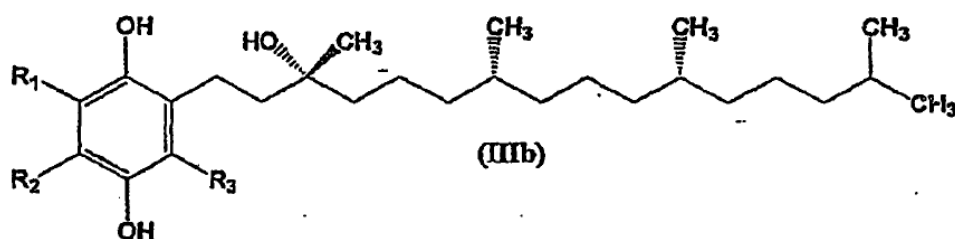
En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula IIIa donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de n-alquilo C_1 - C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula IIIa, donde R_1 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_1 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; donde R_2 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_2 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y donde R_3 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_3 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula IIIa en donde uno cualquiera de R_1 , R_2 , y R_3 es metilo y los grupos restantes se seleccionan independientemente de alquilo C_2 - C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos. Los grupos alquilo C_2 - C_4 se seleccionan independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión del grupo alquilo C_2 - C_4 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en los fragmentos alquilo.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula IIIa en donde dos cualquiera de R_1 , R_2 , y R_3 son metilo y los grupos restantes se seleccionan independientemente de alquilo C_2 - C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, profármacos, metabolitos, solvatos, e hidratos de los mismos. El grupo alquilo C_2 - C_4 se selecciona independientemente de metilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión del grupo alquilo C_2 - C_4 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo.

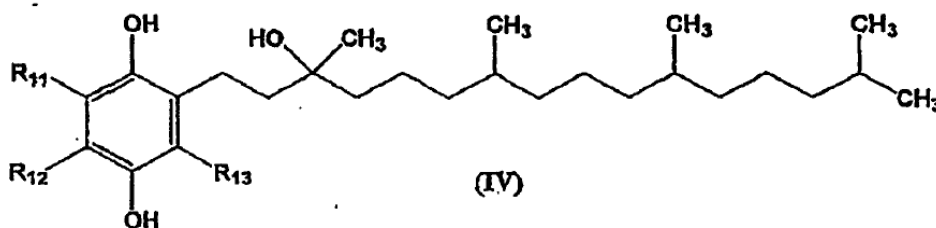
En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula IIIb:



donde R_1 , R_2 , y R_3 son tal como se define anteriormente para la fórmula III, la fórmula IIIa, y todas las realizaciones de la fórmula IIIa.

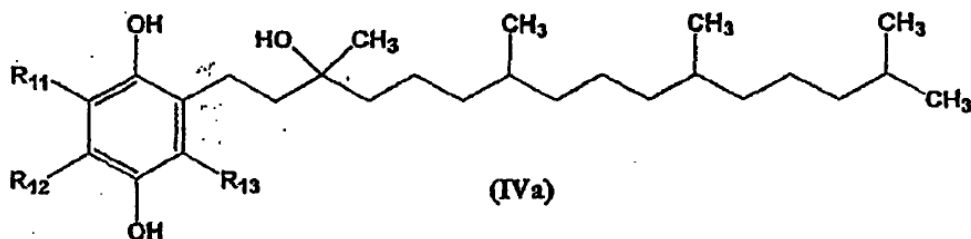
En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula III, la fórmula IIIa, o la fórmula IIIb, o de todas las realizaciones de la fórmula III, la fórmula IIIa, o la fórmula IIIb, tal como se describe anteriormente, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IV:



donde R₁₁, R₁₂, y R₁₃ se seleccionan independientemente de H, alquilo -C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -CN, -F, -Cl, -Br, e -I, a condición de que si cualquiera de R₁₁, R₁₂, y R₁₃ es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no es H ni metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial. En un modo de realización R₁₁, R₁₂, y R₁₃ son todos metilo. En otro modo de realización, al menos uno de R₁₁, R₁₂, y R₁₃ no es metilo.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IVa:



donde R₁₁ se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R₁₁ al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; donde R₁₂ se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R₁₂ al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y donde R₁₃ se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R₁₃ al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; a condición de que si cualquiera de R₁₁, R₁₂, y R₁₃ es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no sea ni H ni metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

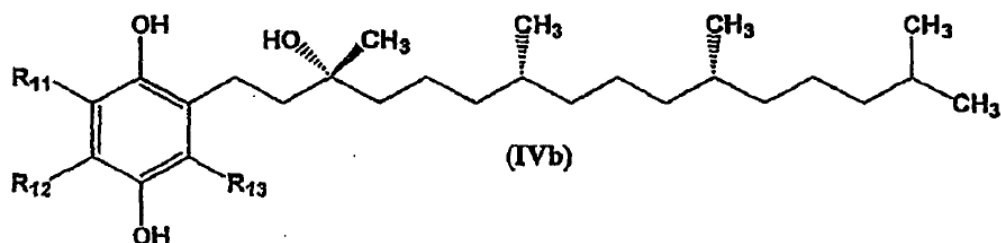
En un modo de realización, R₁₁, R₁₂, y R₁₃ son todos metilo. En otro modo de realización, al menos uno de R₁₁, R₁₂, y R₁₃ no es metilo.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IVa donde R₁₁, R₁₂, y R₁₃ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo; con la condición de que si cualquiera de R₁₁, R₁₂, y R₁₃ es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no sea ni H ni metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IVa donde R₁₁, R₁₂, y R₁₃ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IVa donde R₁₁, R₁₂, y R₁₃ se seleccionan independientemente de n-alquilo C₁-C₄; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

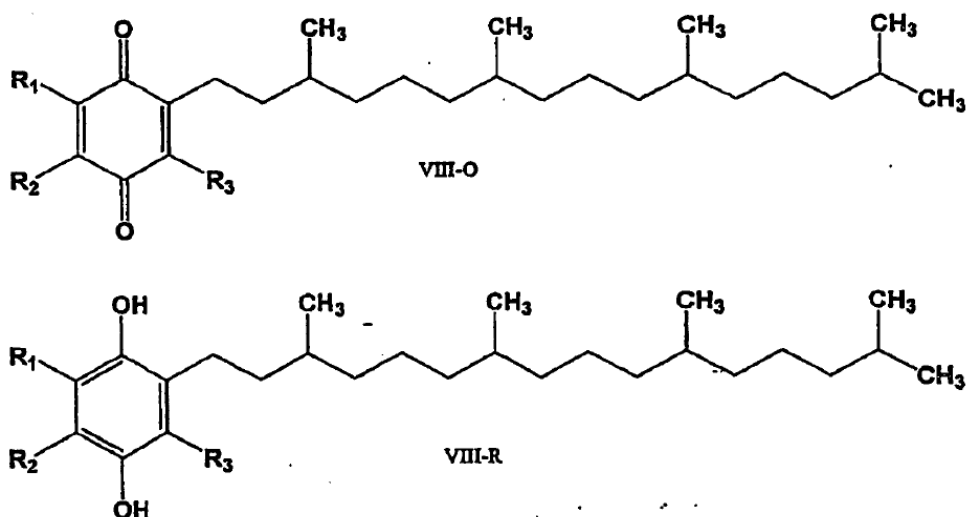
En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula IVb:



donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} son según se describe anteriormente para la fórmula IV o la fórmula IVa, para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

5 En un modo de realización R_{11} , R_{12} , y R_{13} son todos metilo. En otro modo de realización, al menos uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} no es metilo.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula VIII-O o fórmula VIII-R:



10 donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

15 En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula VIII-O o la fórmula VIII-R, donde R_1 se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_1 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; donde R_2 se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_2 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y donde R_3 se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_3 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

25 En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula VIII-O o la fórmula VIII-R donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo, con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula VIII-O o la fórmula VIII-R, donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_2 - C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

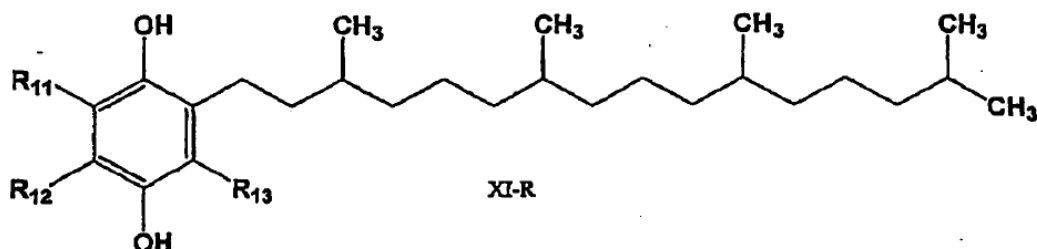
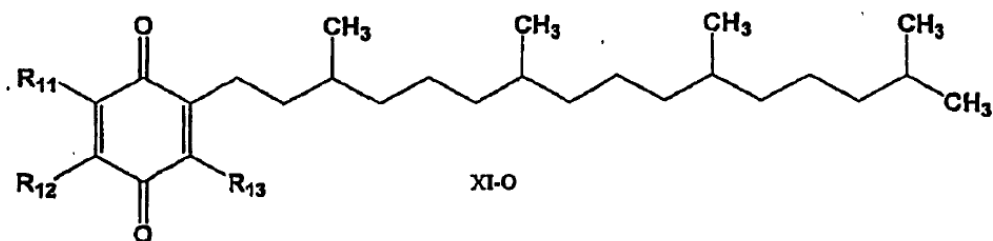
En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula VIII-O o la fórmula VIII-R donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de n-alquilo C_2-C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula VIII-O o la fórmula VIII-R, donde R_1 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_1 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; donde R_2 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_2 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y donde R_3 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_3 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula VIII-O o la fórmula VIII-R, donde uno cualquiera de R_1 , R_2 , y R_3 es metilo y los grupos restantes se seleccionan independientemente de alquilo C_2-C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos. Los grupos alquilo C_2-C_4 se seleccionan independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión del grupo alquilo C_2-C_4 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en los fragmentos alquilo.

En otro modo de realización, la invención abarca compuestos de la fórmula VIII-O o la fórmula VIII-R en donde dos cualquiera de R_1 , R_2 , y R_3 son metilo y el grupo restante se selecciona independientemente de alquilo C_2-C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos. El grupo alquilo C_2-C_4 se selecciona independientemente de etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión del grupo alquilo C_2-C_4 al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo.

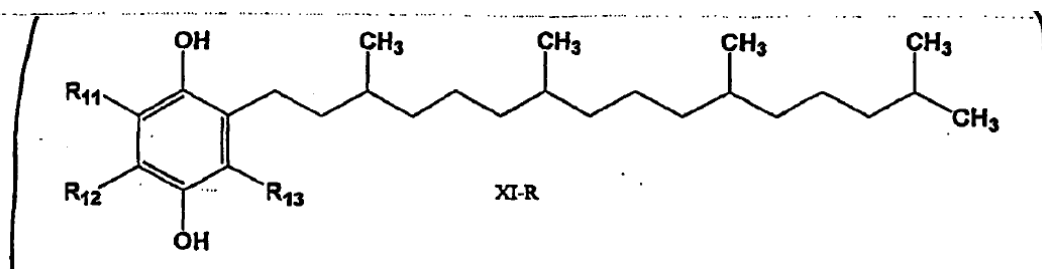
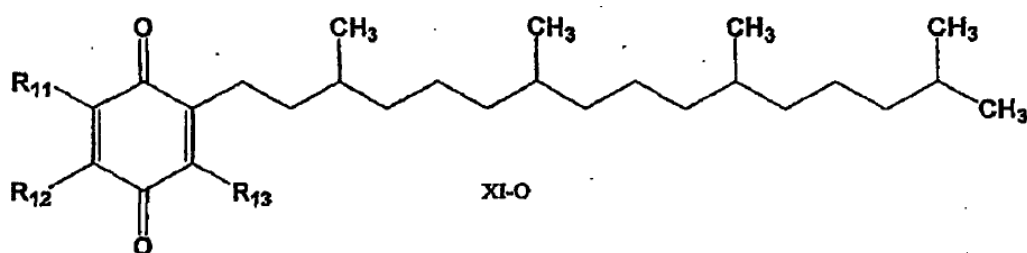
En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula XI-O o la fórmula XI-R para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial



donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo $-C_1-C_4$, haloalquilo C_1-C_4 , $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$, a condición de que si cualquiera de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no sea ni H ni metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En un modo de realización R_{11} , R_{12} , y R_{13} son todos metilo. En otro modo de realización, al menos uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} no es metilo.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula XI-O o la fórmula XI-R:



donde R_{11} se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_{11} al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; donde R_{12} se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_{12} al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; y donde R_{13} se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, y metil-ciclopropano, donde el punto de unión de R_{13} al resto de la molécula puede estar en cualquier localización en el fragmento alquilo; a condición de que si cualquiera de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no sea ni H ni metilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En un modo de realización, R_{11} , R_{12} , y R_{13} son todos metilo. En otro modo de realización, al menos uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} no es metilo.

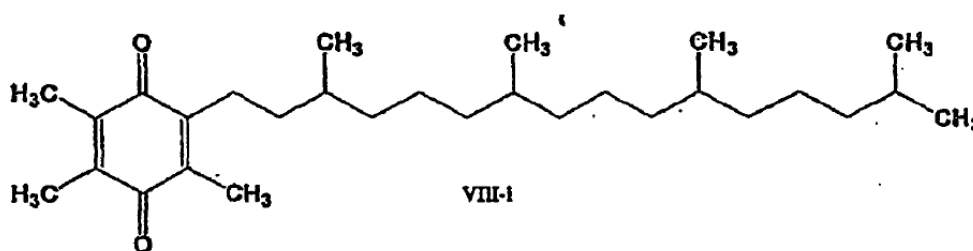
En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula XI-O o de la fórmula XI-R, donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula XI-O o de la fórmula XI-R, donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula XI-O o de la fórmula XI-R, donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de n-alquilo C_1 - C_4 ; y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula VIII-i y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos, e hidratos de los mismos, para su uso para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial.

El compuesto VIII-i es:



que es 2,3,5-trimetil-6-(3,7,11,15-tetrametilhexadecil)-2,5-ciclohexadien-1,4-diona (denominado alternativamente 6-(3,7,11,15-tetrametilcetil)-p-pseudocumocina, número de registro CAS 75917-94-1).

En otros modos de realización, incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en enfermedades mitocondriales hereditarias; epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF, por sus siglas en inglés); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); enfermedad de Leigh; síndrome de Kearns-Sayre (SKS); ataxia de Friedreich (FA); otras miopatías; cardiomiopatía; encefalomiopatía; acidosis tubular renal; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedades neuromotoras; otras enfermedades neurológicas; epilepsia; enfermedades genéticas; enfermedad de Huntington; trastornos del estado de ánimo; esquizofrenia; trastorno bipolar; enfermedades asociadas a la edad; degeneración macular; diabetes; y cáncer.

En otro modo de realización, incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en enfermedades mitocondriales hereditarias; epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); enfermedad de Leigh; síndrome de Kearns-Sayre (SKS); ataxia de Friedreich (FA).

En otro modo de realización de la invención, incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial es ataxia de Friedreich (FRDA). En otro modo de realización de la invención, el trastorno mitocondrial es la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON). En otro modo de realización de la invención, el trastorno mitocondrial es miopatía, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS). En otro modo de realización de la invención, el trastorno mitocondrial es el síndrome de Kearns-Sayre (SKS). En otro modo de realización de la invención, el trastorno mitocondrial es la enfermedad de Parkinson.

En otro modo de realización de la invención, incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores, los compuestos descritos en la presente patente se administran a sujetos que sufren de un trastorno mitocondrial para modular uno o más de varios biomarcadores energéticos, que incluyen, pero no se limitan a, niveles de ácido láctico (lactato), ya sea en sangre entera, plasma, líquido cefalorraquídeo, o líquido cerebroventricular; niveles de ácido pirúvico (piruvato), ya sea en sangre entera, plasma, líquido cefalorraquídeo, o líquido cerebroventricular; relaciones de lactato/piruvato, ya sea en sangre entera, plasma, líquido cefalorraquídeo, o líquido cerebroventricular; niveles de fosfocreatina, niveles de NADH ($\text{NADH} + \text{H}^+$) o NADPH ($\text{NADPH} + \text{H}^+$); niveles de NAD o NADP; niveles de ATP; niveles de la coenzima Q reducida (CoQ^{red}); niveles de coenzima Q oxidada (CoQ^{ox}); niveles de coenzima Q total (CoQ^{tot}); niveles de citocromo C oxidado; niveles de citocromo C reducido; relación de citocromo C oxidado/citocromo C reducido; niveles de acetoacetato; niveles de beta-hidroxibutirato; relación de acetoacetato/beta-hidroxibutirato; niveles de 8-hidroxi 2'-desoxiguanosina (8-OHdG); niveles de especies de oxígeno reactivo; consumo de oxígeno (VO_2), producción de dióxido de carbono (VCO_2), cociente respiratorio (VCO_2/VO_2), y para modular la intolerancia al ejercicio (o por el contrario, modular la tolerancia al ejercicio) y para modular el umbral anaeróbico. Los biomarcadores energéticos pueden medirse en sangre entera, plasma, líquido cefalorraquídeo, líquido cerebroventricular, sangre arterial, sangre venosa, o cualquier otro fluido corporal, gas corporal, u otras muestra biológicas útiles para tales mediciones. En un modo de realización, los niveles se modulan a un valor dentro de aproximadamente 2 desviaciones estándar (2σ) del valor en un sujeto saludable. En otro modo de realización, los niveles se modulan a un valor dentro de aproximadamente 1 desviación estándar (1σ) del valor en un sujeto saludable. En otro modo de realización, los niveles de un sujeto se cambian a, al menos, aproximadamente un 10% por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro modo de realización, los niveles se cambian a, al menos, aproximadamente un 20% por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro modo de realización, los niveles se cambian a, al menos, aproximadamente un 30% por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro modo de realización, los niveles se cambian a, al menos, aproximadamente un 40% por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro modo de realización, los niveles se cambian a, al menos, aproximadamente un 50% por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro modo de realización, los niveles se cambian a, al menos, aproximadamente un 75% por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro modo de realización, los niveles se cambian a, al menos, aproximadamente un 100% por encima, o al menos en aproximadamente un 90% por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación.

En otro modo de realización, incluyendo cualquiera de los modos de realización anteriores, el sujeto o sujetos en los que un método para tratar o suprimir un trastorno mitocondrial se lleva a cabo, se selecciona o seleccionan del grupo que consiste en sujetos que se someten a actividad prolongada o extenuante; sujetos con problemas energéticos crónicos; sujetos con problemas respiratorios crónicos; mujeres embarazadas; mujeres embarazadas con actividad laboral; neonatos; neonatos prematuros; sujetos expuestos a entornos extremos; sujetos expuestos a entornos con calor; sujetos expuestos a entornos fríos; sujetos expuestos a entornos con un contenido en oxígeno inferior a la media; sujetos expuestos a entornos con un contenido en dióxido de carbono superior a la media; sujetos expuestos a entornos con niveles de contaminación del aire superior a la media; viajeros de aerolíneas; auxiliares de cabina; sujetos en altitudes elevadas; sujetos que viven en ciudades con una calidad del aire inferior a la media; sujetos que trabajan en entornos cerrados donde la calidad del aire se degrada; sujetos con enfermedades pulmonares; sujetos con una capacidad pulmonar inferior a la media; pacientes con tuberculosis; pacientes con cáncer de pulmón; pacientes con enfisema; pacientes con fibrosis quística; sujetos que se están recuperando de una cirugía; sujetos que se están recuperando de una enfermedad; sujetos ancianos; sujetos ancianos que experimentan una disminución de energía; sujetos que sufren de fatiga crónica; sujetos que sufren del síndrome de fatiga crónica; sujetos que sufren trauma agudo; sujetos en shock; sujetos que requieren la administración aguda de oxígeno; sujetos que requieren la administración crónica de oxígeno; o sujetos con demandas de energía agudas, crónicas o en curso que pueden beneficiarse de una optimización de los biomarcadores energéticos.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, III, IIIa, IIIb, VII-O y/o VIII-R, en combinación con un excipiente, soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, III, IIIa, IIIb, VIII-O y/o VIII-R, para su uso en terapia. En otro modo de realización, la invención abarca uno o más compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, VIII-O, VIII-R, XI-O y/o XI-R, para su utilización en la terapia de enfermedades mitocondriales.

Para todos los compuestos y métodos descritos anteriormente, la forma quinona puede también ser utilizada en su forma reducida (hidroquinona) cuando se desee. De igual manera, la forma hidroquinona puede también ser utilizada en su forma oxidada (quinona) cuando se desee.

Modos de realización de la invención

La invención abarca compuestos útiles para tratar o suprimir trastornos mitocondriales, y métodos de utilización de tales compuestos para la modulación de los biomarcadores energéticos. Los compuestos terapéuticos redox activos para el tratamiento o supresión de enfermedades mitocondriales y aspectos asociados de la invención se describen en más detalle en la presente patente.

Por "sujeto", "individuo", o "paciente" se entiende un organismo individual, preferiblemente un vertebrado, más preferiblemente un mamífero, y de mayor preferencia un humano.

"Tratar" una enfermedad con los compuestos y métodos analizados en la presente patente, se define como administrar uno o más de los compuestos analizados en la presente solicitud, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para reducir o eliminar ya sea la enfermedad o bien uno o más de los síntomas de la enfermedad, o para retrasar la progresión de la enfermedad o de uno o más de los síntomas de la enfermedad, o para reducir la gravedad de la enfermedad o de uno o más de los síntomas de la enfermedad. La "supresión" de una enfermedad con los compuestos y métodos analizados en la presente patente se define como la administración de uno o más de los compuestos analizados en la presente solicitud, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para suprimir la manifestación clínica de la enfermedad, o para suprimir la manifestación de síntomas adversos de la enfermedad. La distinción entre tratamiento y supresión es que el tratamiento ocurre después de que los síntomas adversos de la enfermedad se manifiestan en un sujeto, mientras que la supresión ocurre antes de que los síntomas adversos de la enfermedad se manifiesten en un sujeto. La supresión puede ser parcial, sustancialmente total, o total. Debido a que muchos de los trastornos mitocondriales son heredados, puede utilizarse el cribado genético para identificar pacientes en riesgo de la enfermedad. Los compuestos y métodos de la invención pueden ser administrados entonces a pacientes asintomáticos en riesgo de desarrollar los síntomas clínicos de la enfermedad, para suprimir la aparición de cualquier síntoma adverso. "Uso terapéutico" de los compuestos analizados en la presente patente se define como la utilización de uno o más de los compuestos analizados en la presente patente para tratar o suprimir una enfermedad, según se ha definido anteriormente. Una "cantidad efectiva" de un compuesto es una cantidad del compuesto suficiente para modular, normalizar, o optimizar uno o más biomarcadores energéticos (donde modulación, normalización, y optimización se definen más adelante). Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad del compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para reducir o eliminar ya sea una enfermedad o uno o más síntomas de una enfermedad, o para retrasar la progresión de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad, o para reducir la gravedad de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad, o para suprimir la manifestación clínica de una enfermedad, o para suprimir la manifestación de síntomas adversos de una enfermedad. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser proporcionada en una o más administraciones. Una "cantidad efectiva" de un compuesto abarca tanto una cantidad

terapéuticamente efectiva, como además una cantidad efectiva para modular, normalizar, o optimizar uno o más biomarcadores energéticos en un sujeto.

“Modulación” de, o “modular”, un biomarcador energético significa cambiar el nivel del biomarcador energético hacia un valor deseado, o cambiar el nivel del biomarcador energético en una dirección deseada (por ejemplo, aumento o disminución). La modulación puede incluir, pero sin limitarse a, normalización y optimización según se define a continuación.

“Normalización” de, o “normalizar”, un biomarcador energético se define como cambiar el nivel del biomarcador energético de un valor patológico hacia un valor normal, donde el valor normal del biomarcador energético puede ser 1) el nivel del biomarcador energético en una persona o sujeto saludable, o 2) un nivel del biomarcador energético que alivie uno o más síntomas no deseables en la persona o sujeto. Es decir, normalizar un biomarcador energético que se encuentre reducido en un estado de enfermedad significa aumentar el nivel del biomarcador energético hacia el valor normal (saludable) o hacia un valor que alivie un síntoma no deseado; normalizar un biomarcador energético que esté elevado en un estado de enfermedad significa reducir el nivel del biomarcador energético hacia el valor normal (saludable) o hacia un valor que alivie un síntoma no deseado.

“Optimización” de, u “optimizar”, los biomarcadores energéticos significa cambiar de forma intencionada el nivel de uno o más biomarcadores energéticos distanciándolos bien del valor normal, o bien del valor anterior a la optimización, para lograr un efecto beneficioso o deseado. Por ejemplo, en una situación en la que se expone a un sujeto a demandas energéticas significativas, puede resultar deseable aumentar el nivel de ATP en ese sujeto a un nivel por encima del nivel normal de ATP en dicho sujeto. La optimización puede también tener un efecto beneficioso en un sujeto que sufre de una enfermedad o patología tal como una enfermedad mitocondrial, en la que la normalización de un biomarcador energético puede no lograr el resultado óptimo para el sujeto; en tales casos, la optimización de uno o más biomarcadores energéticos puede ser beneficiosa, por ejemplo, unos niveles de ATP superiores a la media, o niveles de ácido láctico (lactato) inferiores a la media, pueden ser beneficiosos para un sujeto de este tipo.

Por modulación, normalización, u optimización del biomarcador energético Coenzima Q se entiende modular, normalizar, u optimizar la variante o variantes de Coenzima Q que es predominante en las especies de interés. Por ejemplo, la variante Coenzima Q que predomina en humanos es la Coenzima Q10. Si una especie o sujeto tiene más de una variante de Coenzima Q presente en cantidades significativas (es decir, presente en cantidades que, cuando se modulan, normalizan, u optimizan, puedan tener un efecto beneficioso en la especie o sujeto), modular, normalizar, u optimizar la Coenzima Q puede hacer referencia a modular, normalizar u optimizar cualquiera de las variantes de la Coenzima Q presentes en la especie o sujeto.

Mientras que los compuestos descritos en la presente patente pueden ocurrir y pueden ser utilizados como el compuesto neutral (no salino), la descripción está destinada a abarcar todas las sales de los compuestos descritos en la misma, además de los métodos de utilización de tales sales de los compuestos. En un modo de realización, las sales de los compuestos comprenden sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que pueden ser administradas como fármacos o productos farmacéuticos a humanos y/o animales que, al ser administrados, retienen al menos algo de la actividad biológica del compuesto libre (compuesto neutral o compuesto no salino). La sal deseada de un compuesto básico puede ser preparada mediante métodos conocidos por los expertos en el arte tratando el compuesto con un ácido. Ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácidos sulfónicos, y ácido salicílico. También pueden prepararse sales de compuestos básicos con aminoácidos, tales como sales de aspartato y sales de glutamato. La sal deseada de un compuesto ácido puede ser preparada mediante métodos conocidos por los expertos en el arte, tratando el compuesto con una base. Ejemplos de sales inorgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos y alcalinotérreas, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio, y sales de calcio; sales de amonio; y sales de aluminio. Ejemplos de sales orgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero no se limitan a, sales de procaína, dibencilamina, N-etilpiperidina, N,N'-dibenciletilendiamina, y trietilamina. También pueden prepararse sales de compuestos ácidos con aminoácidos, tales como sales de lisina.

La invención además incluye todos los estereoisómeros de los compuestos, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros. La invención también incluye mezclas de estereoisómeros en cualquier relación, incluyendo, pero sin limitarse a, mezclas racémicas. A menos que la estereoquímica sea indicada explícitamente en una estructura, la estructura está destinada a abarcar todos los posibles estereoisómeros del compuesto representado. Si la estereoquímica es explícitamente indicada para una parte o partes de una molécula, pero no para otra parte o partes de una molécula, la estructura está destinada a abarcar todos los posibles estereoisómeros para la parte o partes en las que la estereoquímica no se indica explícitamente.

Los compuestos pueden ser administrados en forma de profármacos. Los profármacos son derivados de los compuestos que son en sí mismos relativamente inactivos, pero que se convierten en el compuesto activo cuando se introducen en el sujeto en el que son utilizados, mediante un proceso químico o biológico in vivo, tal como una conversión enzimática. Las formulaciones de profármacos adecuadas incluyen, pero no se limitan a, péptidos conjugados y ésteres de compuestos de la invención. Se proporciona un análisis adicional de los profármacos adecuados en H. Bundgaard, *Design of Prodrugs*, New York: Elsevier, 1985; en R. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Boston: Elsevier, 2004; en R.L. Juliano (ed.), *Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs* (Annals of the New York Academy of Sciences, v. 507), New York: New York Academy of Sciences, 1987; y en E.B. Roche (ed.), *Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs* (Symposium sponsored by Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, November 1976 national meeting, Orlando, Florida), Washington: The Academy, 1977.

Los diversos compuestos de la invención, particularmente los compuestos V, Va, Vb, VI, VIa, y VIb, además de sus diversas realizaciones, pueden ser administrados bien como agentes terapéuticos en sí mismos, o como profármacos que se convertirán en otras sustancias terapéuticamente efectivas o efectivas en el organismo.

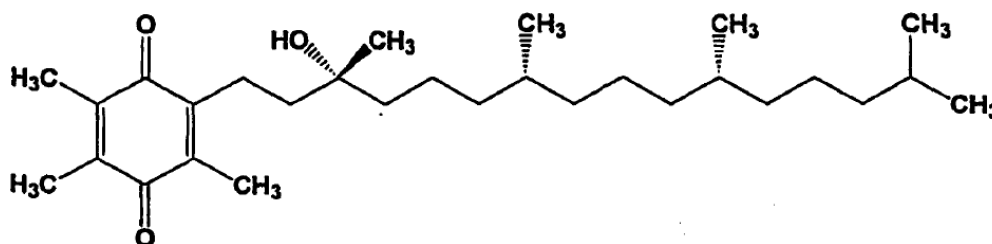
Los metabolitos de los compuestos también son abarcados por la invención. Sin embargo, los metabolitos de las sustancias que ocurren de forma natural en los sujetos, tales como los metabolitos de alfa-tocoferol quinona, están excluidos de los compuestos reivindicados de la invención.

“Alquilo C₁-C₄” pretende abarcar metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr), n-propilo (nPr), isopropilo (iPr), butilo (Bu), n-butilo (nBu), isobutilo (iBu), sec-butilo (sBu), t-butilo (tBu), ciclopropilo (ciclPr), ciclobutilo (ciclBu), ciclopropilmetilo (ciclPr-Me) y metil-ciclopropano (Me-ciclPr), donde los grupos C₁-C₄ alquilo pueden unirse mediante cualquier valencia en los grupos C₁-C₄ alquilo.

Los sustituyentes “Halógeno” o “halo” designan fluor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), y yodo (-I).

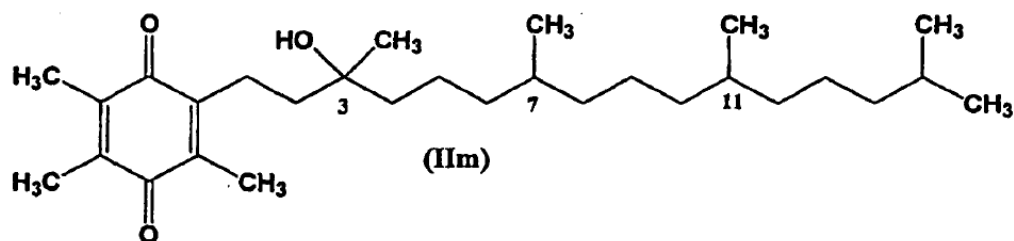
“Haloalquilo C₁-C₄” pretende abarcar cualquier sustituyente alquilo C₁-C₄ que tiene al menos un sustituyente halógeno; el halógeno puede unirse mediante cualquier valencia en el grupo alquilo C₁-C₄. Un subconjunto de haloalquilo C₁-C₄ es -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, y -CI₃. Otro subconjunto de haloalquilo C₁-C₄ es el subconjunto con exactamente un único sustituyente halógeno. Otro subconjunto de haloalquilo C₁-C₄ es el subconjunto de perhaloalquilo C₁-C₄; es decir, alquilo C₁-C₄ con todas las valencias disponibles reemplazadas por halógenos. Otro subconjunto de haloalquilo C₁-C₄ es el subconjunto de perfluoroalquilo C₁-C₄; es decir, alquilo C₁-C₄ con todas las valencias disponibles reemplazadas por flúor. Otro subconjunto de haloalquilo C₁-C₄ es el subconjunto de percloroalquilo C₁-C₄; es decir, alquilo C₁-C₄ con todas las valencias disponibles reemplazadas por cloro.

Un compuesto de interés, que puede ser utilizado en cualquiera de los métodos de la invención, es α -tocoferol quinona. La estructura del alfa-tocoferol quinona (D- α -tocoferol quinona; alfa-tocoferilquinona; 2-[(3R,7R,11R)-3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadecil]-3,5,6-trimetil-2,5-ciclohexadien-1,4-diona, número de registro CAS 7559-04-8) es:



Un nombre alternativo para la alfa-tocoferol quinona es alfa-tocoferilquinona. Este compuesto corresponde al compuesto de la fórmula IIb en la que todos R₁₁, R₁₂, y R₁₃ son metilo. En modelos de cultivo celular humano de FDRA, la alfa-tocoferol quinona posee un EC₅₀ 10⁵ veces inferior (es decir, 100.000 veces más potente) que la idebenona, el actual agente preferido para los pacientes FRDA; ver el Ejemplo 2. En este mismo modelo de cultivo celular, la alfa-tocoferol quinona tiene un EC₅₀ 10⁴ veces inferior (es decir, 10.000 veces más potente) que el alfa-D-tocoferol, (2R)-3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]-2H-1-benzopiran-6-ol, una forma común de vitamina E.

Otro grupo de compuestos de interés están representados por la fórmula IIm:



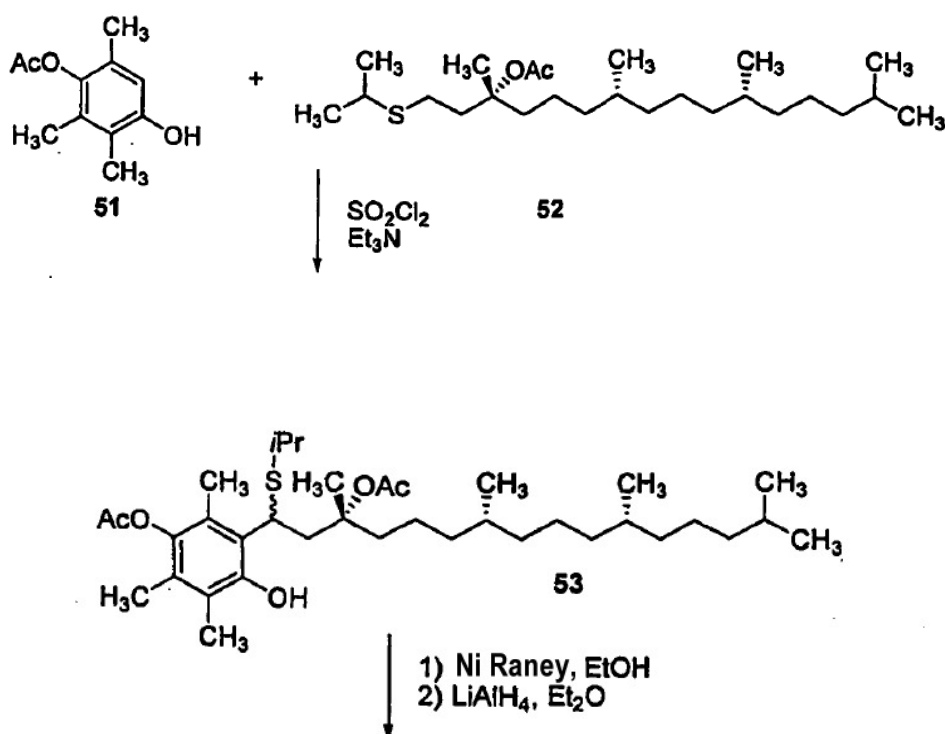
donde la carencia de indicación de estereoquímica indica que esta estructura tiene la intención de representar todos los ocho estereoisómeros posibles, ya que existen 2 posible orientaciones en las posiciones 3, 7, y 11 según se indica en el dibujo de la fórmula IIIm. La fórmula IIIm corresponde a la fórmula II en la que R_{11} , R_{12} , y R_{13} todos son metilo. Los ocho estereoisómeros abarcados por este dibujo de la estructura incluyen: [(3R,7R,11R)-3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadecil]-3,5,6-trimetil-2,5-ciclohexadien-1,4-diona); el compuesto 3R, 7R, 11S; el compuesto 3R, 7S, 11R; el compuesto 3S, 7R, 11R; el compuesto 3R, 7S, 11S; el compuesto 3S, 7R, 11S; el compuesto 3S, 7S, 11R; y el compuesto 3S, 7S, 11S.

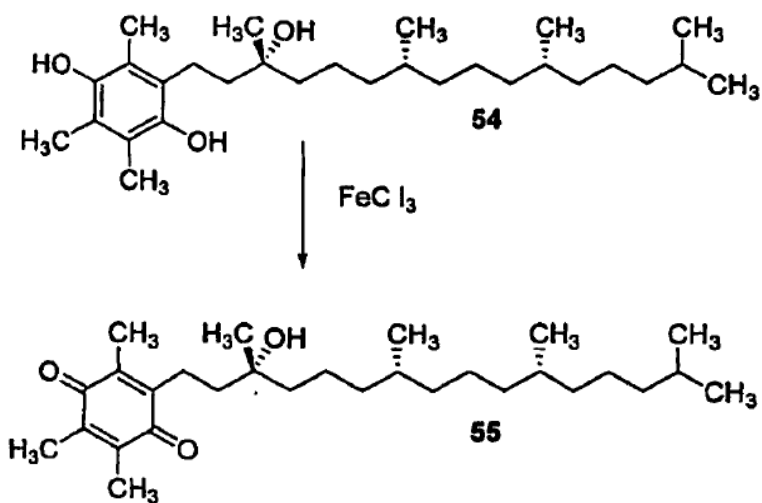
Síntesis de compuestos de la fórmula I y fórmula II

- 10 Los compuestos de la fórmula I y de la fórmula II puede ser sintetizados fácilmente mediante una variedad de métodos. La síntesis de alfa-tocoferol quinona se detalla en diversas referencias, por ejemplo, en US 3.406.188 (GB 1.059.155) y US 4.310.465. La síntesis de compuestos de tipo benzoquinona se revela en US 5.229.385 y US 4.393.075.

- 15 En diversos de los siguientes métodos, se utiliza un agente oxidante. Agentes oxidantes adecuados que pueden ser utilizados en los métodos sintéticos incluyen, pero no se limitan a, nitrato de amonio y cerio (CAN), FeCl_3 , 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), u oxígeno atmosférico (es decir, oxidación en aire).

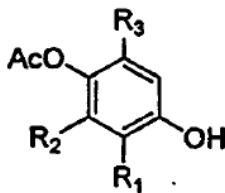
Diversos métodos pueden ser utilizados para realizar los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, y IVb. Uno de tales métodos utiliza una reestructuración de oxisulfonio según sigue a continuación:





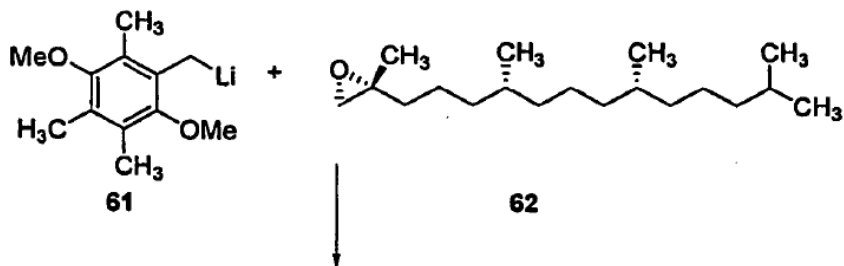
El material de partida 4-hidroxi-2,3,6-trimetil fenil acetato, 51, se prepara según se describe en Weichet et al., Coll. Czech. Chem. Comm. 31:4598 (1966). El compuesto 52 se prepara y se hace reaccionar con el compuesto 51 y cloruro de sulfunilo, como en Inoue et al., J. Org. Chem. Soc. 52:5495 (1987) para producir el compuesto 53. La eliminación de la fracción de isopropilo-azufre con níquel Raney, seguido de la eliminación de los grupos acetilo con hidruro de litio aluminio, produce el compuesto 54 de hidroquinona que corresponde a la Fórmula IVb, en la que R₁₁, R₁₂, y R₁₃ son metilo. La oxidación del compuesto de hidroquinona 54 con cloruro de hierro (III) (Shiraishi et al., J. Med. Chem. 32:2214-2221 (1989)), produce el compuesto de quinona 55 correspondiente a la Fórmula IIb, donde R₁₁, R₁₂, y R₁₃ son metilo.

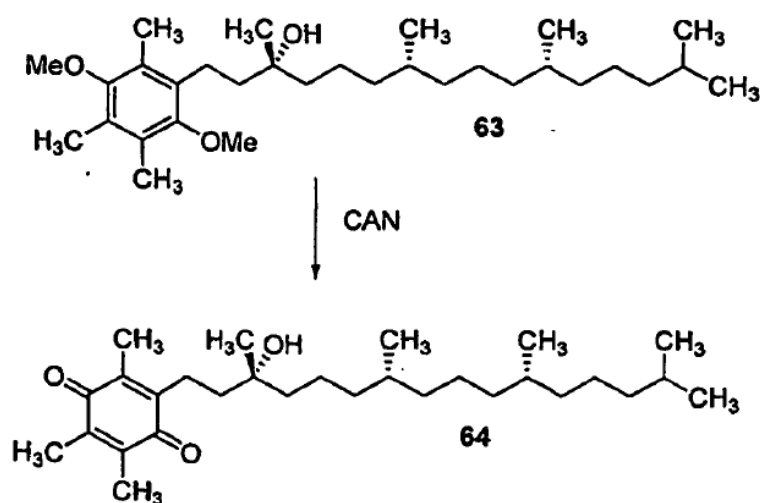
Al utilizar el material de partida de la forma:



En lugar del 51, puede sintetizarse el grupo entero de compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, y IVb. (Para los compuestos de las Fórmulas III, IIIa, IIIb, IV, IVa, y IVb, la síntesis se completaría después del tratamiento con hidruro de litio aluminio y con níquel Raney, antes de la oxidación con FeCl_3). El material de partida dihidroquinona puede ser preparado mediante una variedad de procesos, por ejemplo los descritos en las Patentes estadounidenses Nos. 3.909.376, 5.132.468, y 6.303.801, y en la Patente alemana N° DE 3818696; el precursor de dihidroquinona acetilada para la síntesis anterior puede entonces prepararse como en Weichet et al., Coll. Czech. Chem. Comm. 31:4598 (1966).

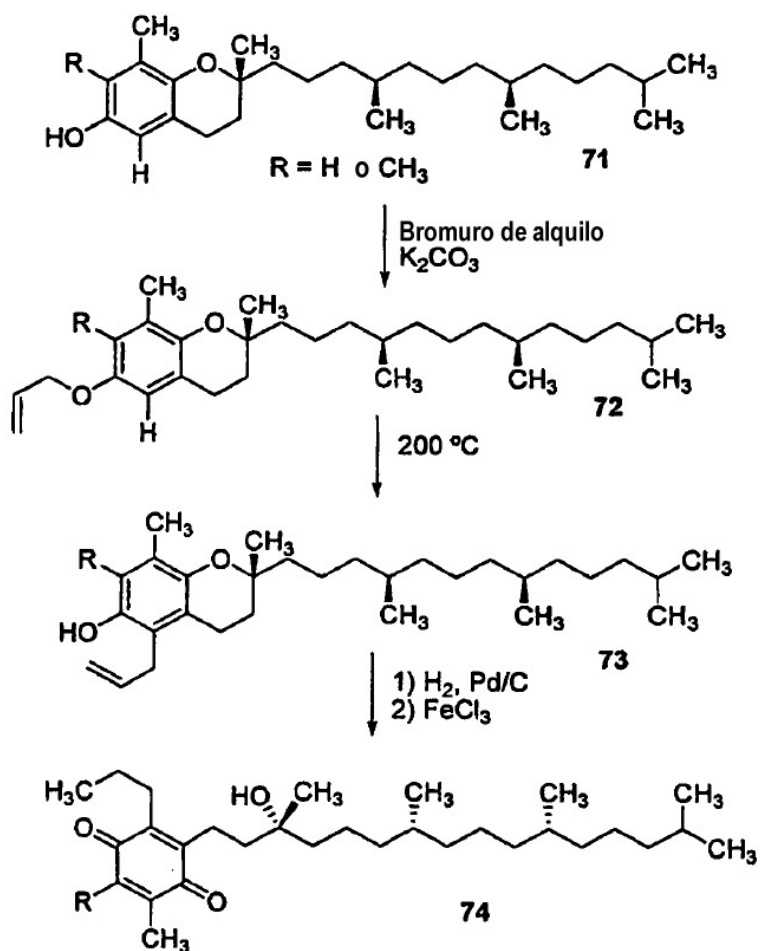
Un método alternativo para sintetizar compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, y IIb utiliza una apertura de epóxidos según se describe en in Hübscher et al., Helvetica Chimica Acta 73:1068-1083 (1990).





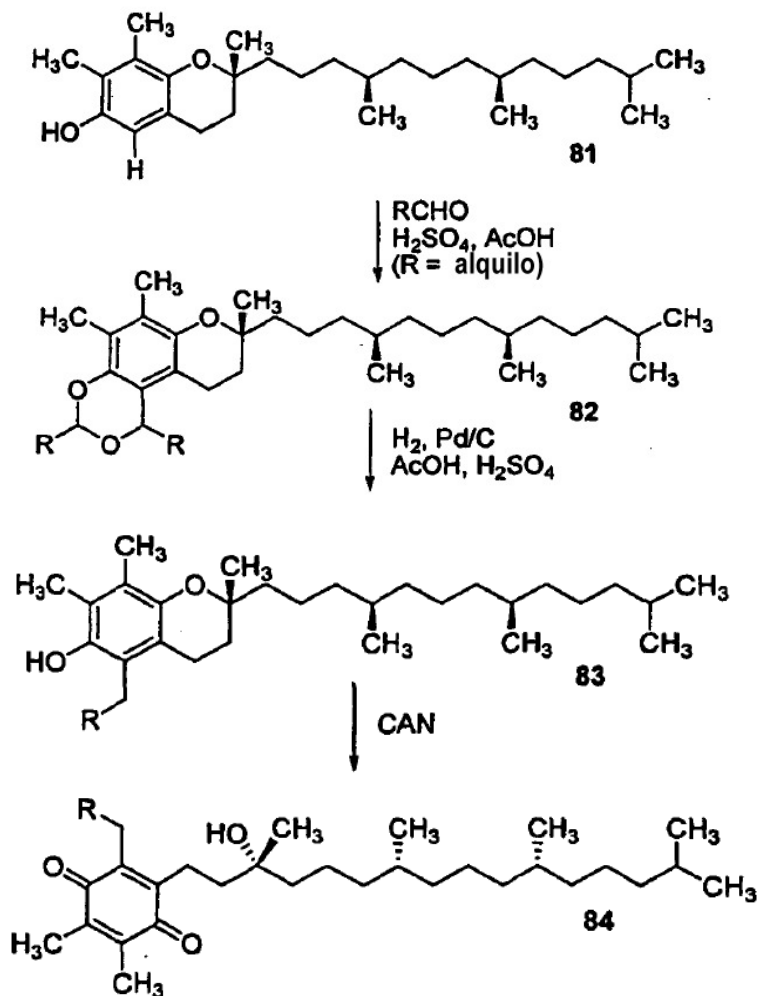
2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil bencillitio 61 se hace reaccionar con el compuesto epóxido 62 para producir un derivado de 1,4-dimetoxibenceno 63. La posterior oxidación del nitrato de amonio y cerio (CAN) produce el compuesto 64 correspondiente a la Fórmula IIb en la que R₁₁, R₁₂, y R₁₃ son metilo.

- 5 Un método adicional para sintetizar los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, y IIb hace uso de una reestructuración de Claisen según sigue a continuación, en un procedimiento adaptado de Green et al., J. Chem. Soc. (C) 1422 (1966) y Zheng et al., J. Org. Chem. 64:156 (1999).



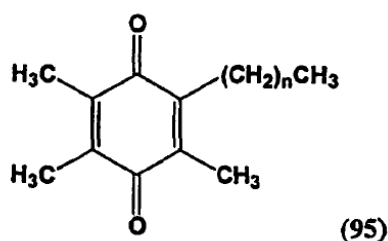
Un grupo alilo se introduce en 71 para producir 72, y a continuación se somete a condiciones que causan reestructuración hacia 73 (por ejemplo, en la manera descrita en el Esquema 3 de Zheng et al., J. Org. Chem. 64:156 (1999)). La hidrogenación de 73 (por ejemplo, con paladio en carbón vegetal) produce a continuación la hidroquinona sustituida con propilo (no representada) (por ejemplo, para compuestos de las fórmulas III, IIIa, IIIb, IV, IVa, y IVb); la posterior oxidación con FeCl_3 produce la quinona sustituida con propilo 74 (por ejemplo, para los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, y IIb).

Otro método para sintetizar los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, y IIb, además de para sintetizar los compuestos de las Fórmulas V, Va, Vb, VI, VIa, y VIb utiliza una condensación de aldehídos (Adelwöhrer et al., Tetrahedron 61:9070 (2005)), como sigue a continuación.

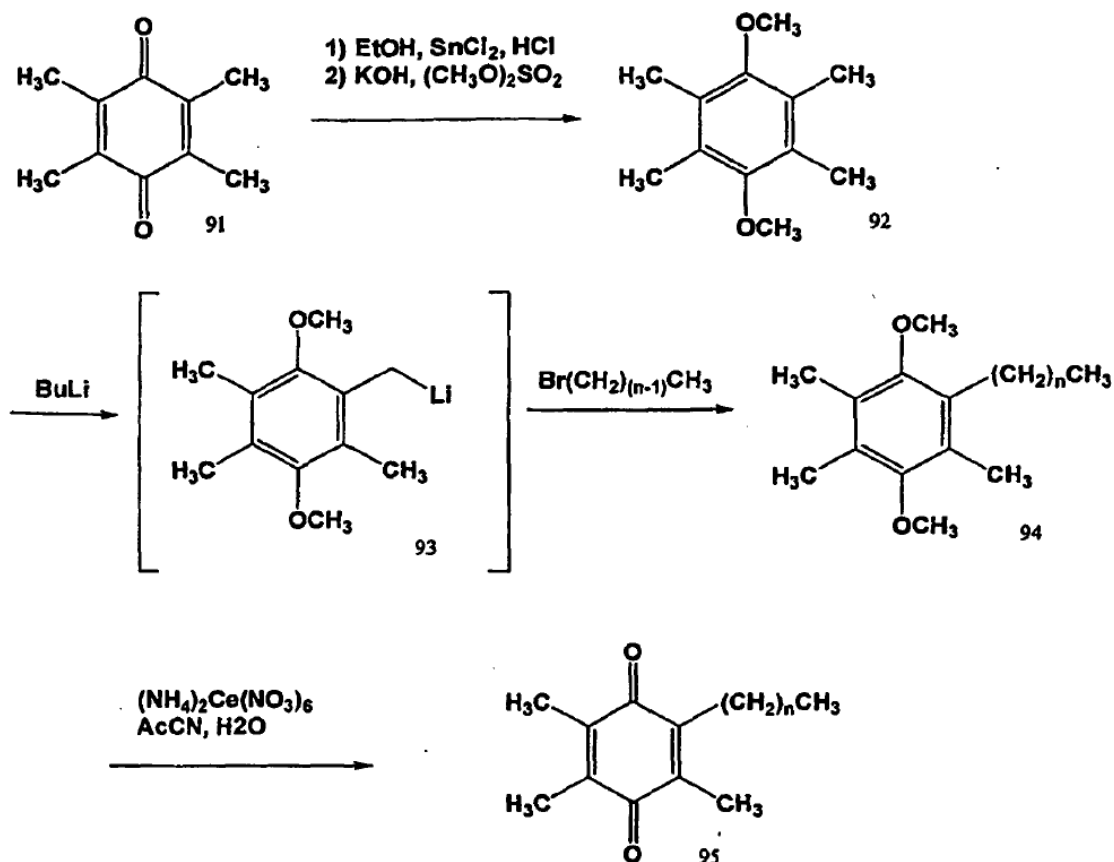


Comenzando con un compuesto γ -tocopherol 81, se forma un compuesto 82 de dioxano-cromano fusionado. La hidrogenación con paladio en carbón vegetal produce el compuesto de cromano 83 (por ejemplo, compuestos de las fórmulas V, Va, Vb, VI, VIa, y VIb), mientras que la oxidación con nitrato de amonio y cerio (CAN) produce entonces los compuestos de quinona (por ejemplo, los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, y IIb).

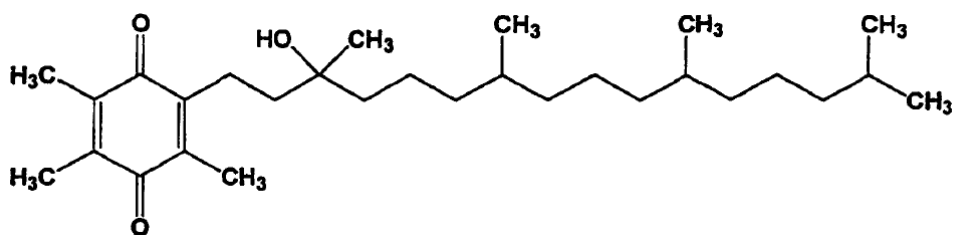
Un método para sintetizar compuestos de la fórmula:



es como sigue a continuación:

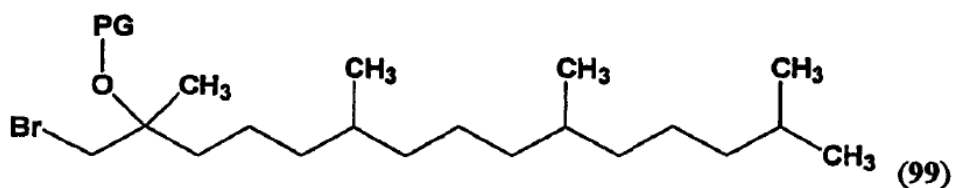


5 donde la química para la conversión de duroquinona 91 en 3,6-dimetoxi-1,2,4,5-tetrametil-1,4-ciclohexadieno 92 se describe en Thomas et al., Journal of Organic Chemistry 51(22):4160 (1986); la química para la conversión de 3,6-dimetoxi-1,2,4,5-tetrametil-1,4-ciclohexadieno 92 en el intermediario 3,6-dimetoxi-1-metilo-2,4,5-trimetil-1,4-ciclohexadieno 93, se describe en Hübscher et al., Helvetica Chimica Acta 73(4):1068 (1990); y la química para la conversión de 3,6-dimetoxi-1-alkil-2,4,5-trimetil-1,4-ciclohexadieno 94 en 2-alkil-3,5,6-trimetil-1,4-benzoquinona 95 se describe en Shiraishi et al., Journal of Medicinal Chemistry 32(9):2214 (1989). Esta síntesis puede ser fácilmente modificada para producir compuestos de la fórmula IIa:



10

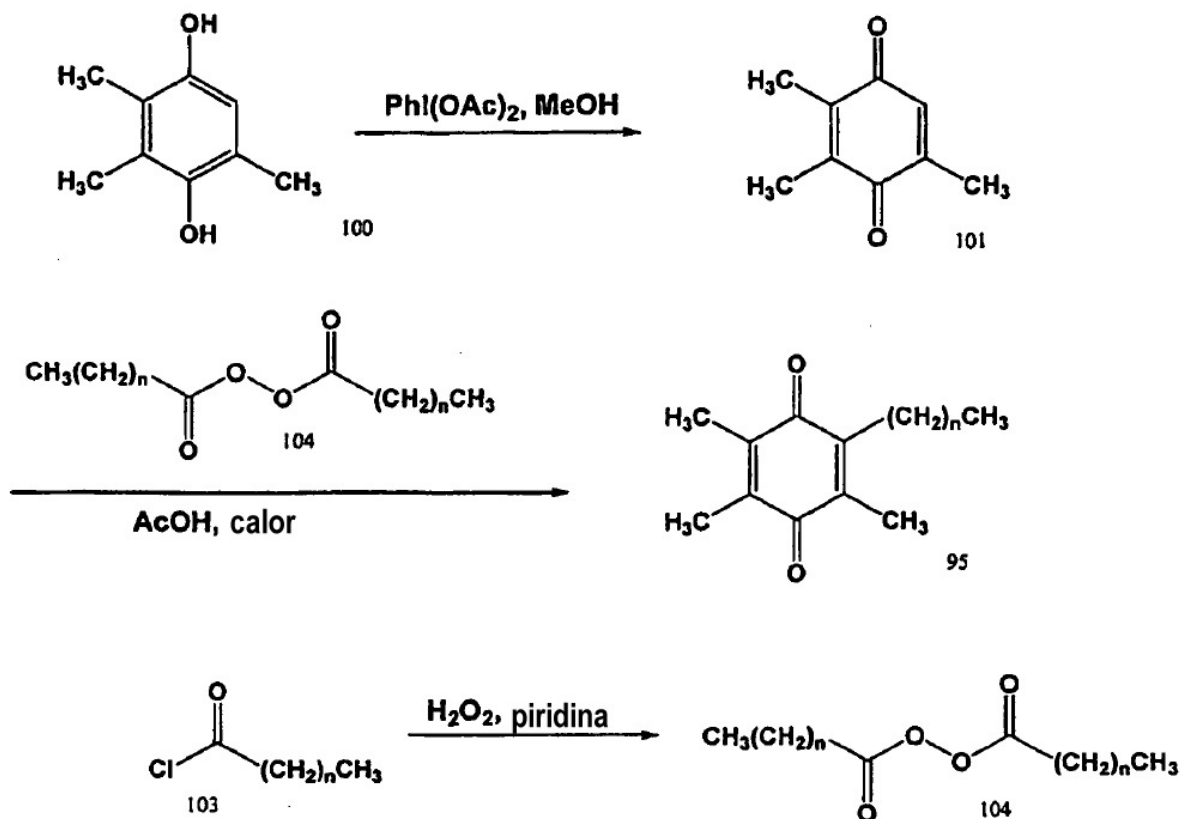
utilizando el siguiente intermediario:



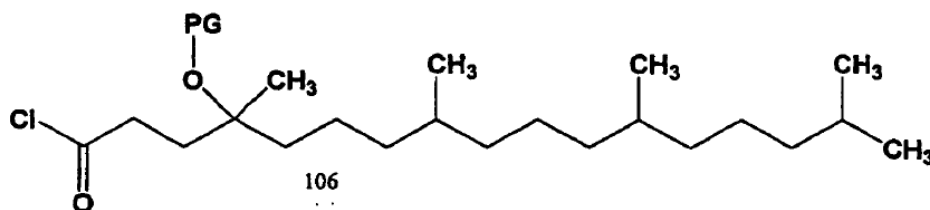
donde PG indica un grupo protector, tal como un grupo metil metoximetilo (MOM) o metoxi etoximetilo (MEM). Otros grupos protectores adecuados, para estas y otras reacciones descritas en la presente patente, se detallan en el texto

por Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 1999.

Otro método de realizar compuestos de la fórmula 95 es tal como sigue a continuación:

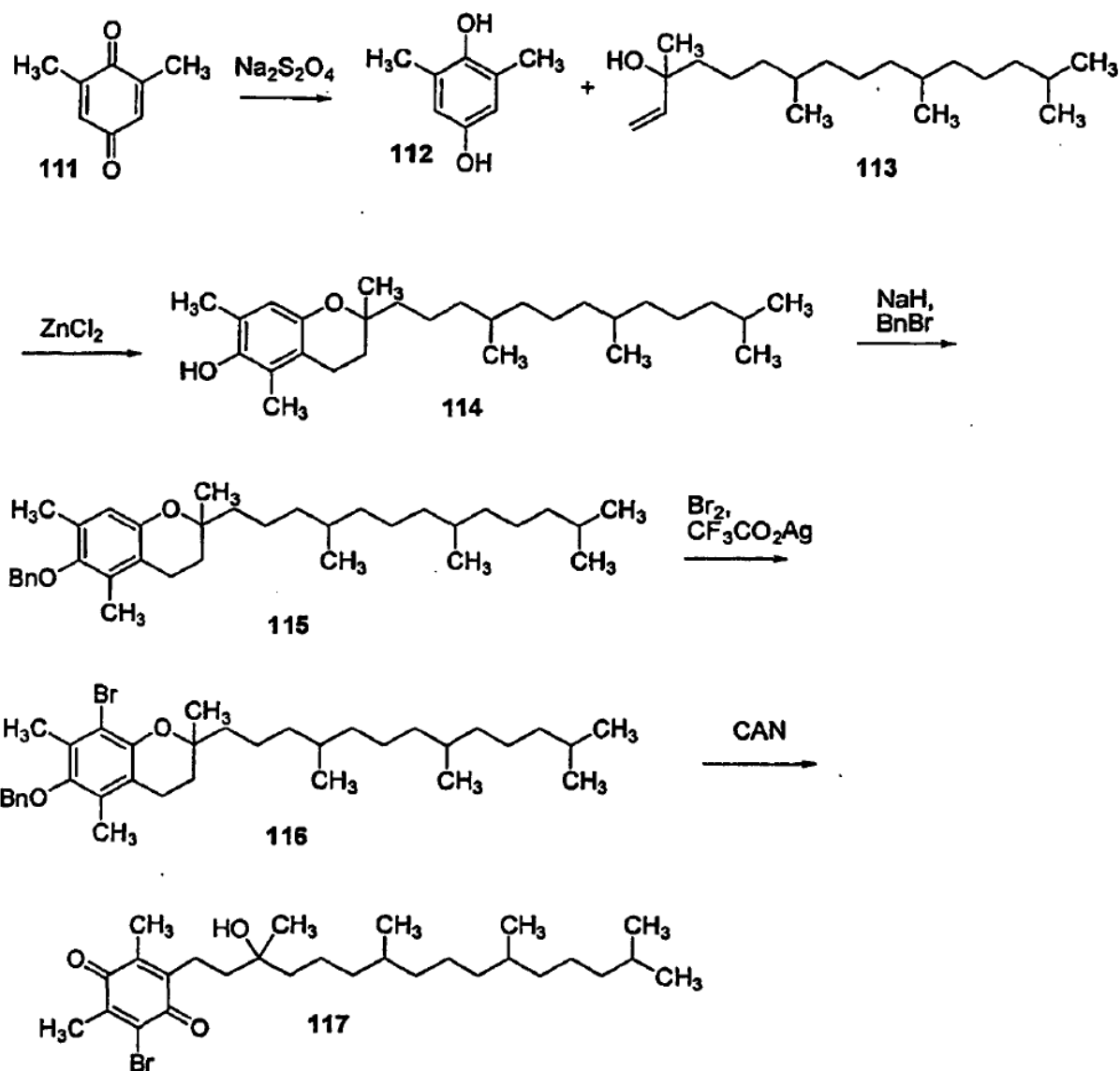


- 5 donde la química para convertir 1,4-dihidroxi-2,3,5-trimetilbenceno 100 en 2,3,5-trimetil-1,4-benzoquinona 101 se describe en Pelter et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (16), 1891 (1993), la química para convertir el compuesto de benzoquinona 102 en 2-alkil-3,5,6-trimetil-1,4-benzoquinona 95 se describe en Fieser et al., Journal of the American Chemical Society 64(9):2060 (1942), y la química para convertir cloruro de alcanoilo 103 en peróxido de dialcanoilo 104 se describe en Silbert et al., Journal of the American Chemical Society 81(10):2364 (1959). El cloruro de alcanoilo 106
- 10



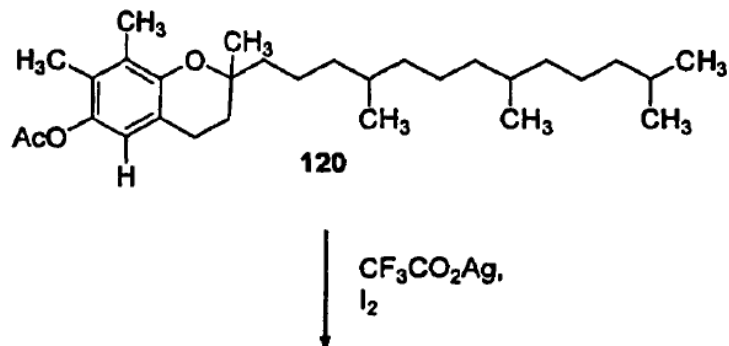
puede ser utilizado para preparar compuestos de la fórmula IIa mediante esta vía. Los compuestos de la fórmula I y fórmula II pueden ser preparados mediante esta vía, comenzando con la apropiada 1,4-dihidroxi-2,3,5-sustituida-1,4-benzoquinona y utilizando el intermediario 106.

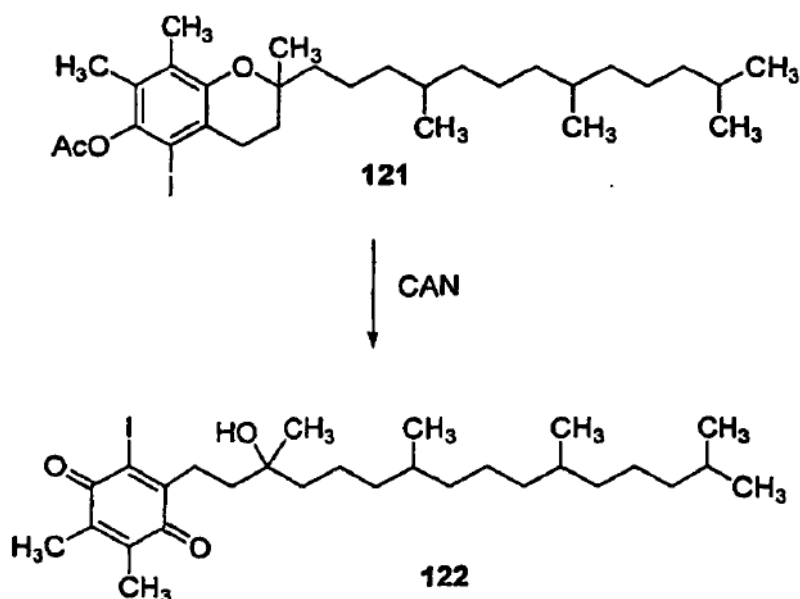
- 15 Métodos adecuados para realizar compuestos de la invención con sustituyentes halógenos en el anillo de quinona se representan como sigue a continuación. (Ver Fujishima et al. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 329:27-34 (1996) para información adicional).



- 5 se reduce 2,6-dimetilquinona **111** con ditionito de sodio a hidroquinona **112**, que se hace entonces reaccionar con 3,7,11,15-tetrametil-3-hidroxi-1-hexadeceno **113** y ZnCl_2 para formar 6-cromanol **114**. A la conversión del intermediario protector **115**, le sigue la brominación con Br_2 y trifluoroacetato de plata para formar el bromuro **116**. Finalmente, **116** puede ser desprotegido y oxidado con nitrato de amonio y cerio (CAN) para producir **117**.

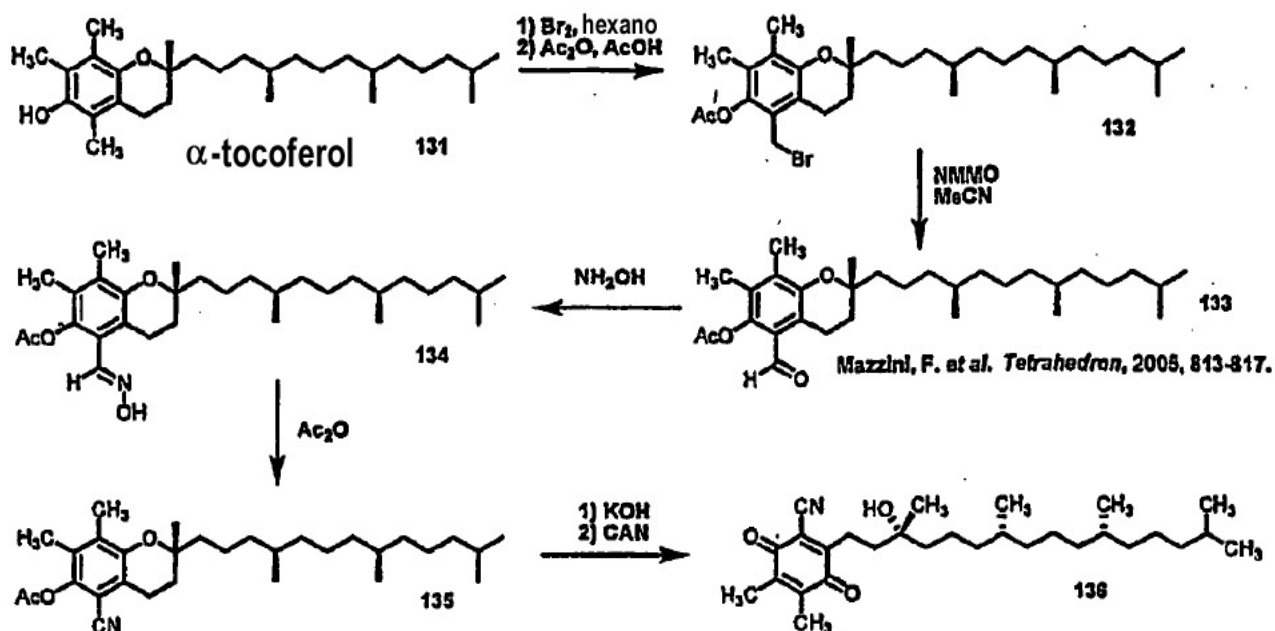
Puede introducirse yodo en el anillo de quinona utilizando un procedimiento tal como se señala en el siguiente esquema (ver Kumadaki, I. et al. *Synthetic Communications* 19:173-177 (1989) para más información).





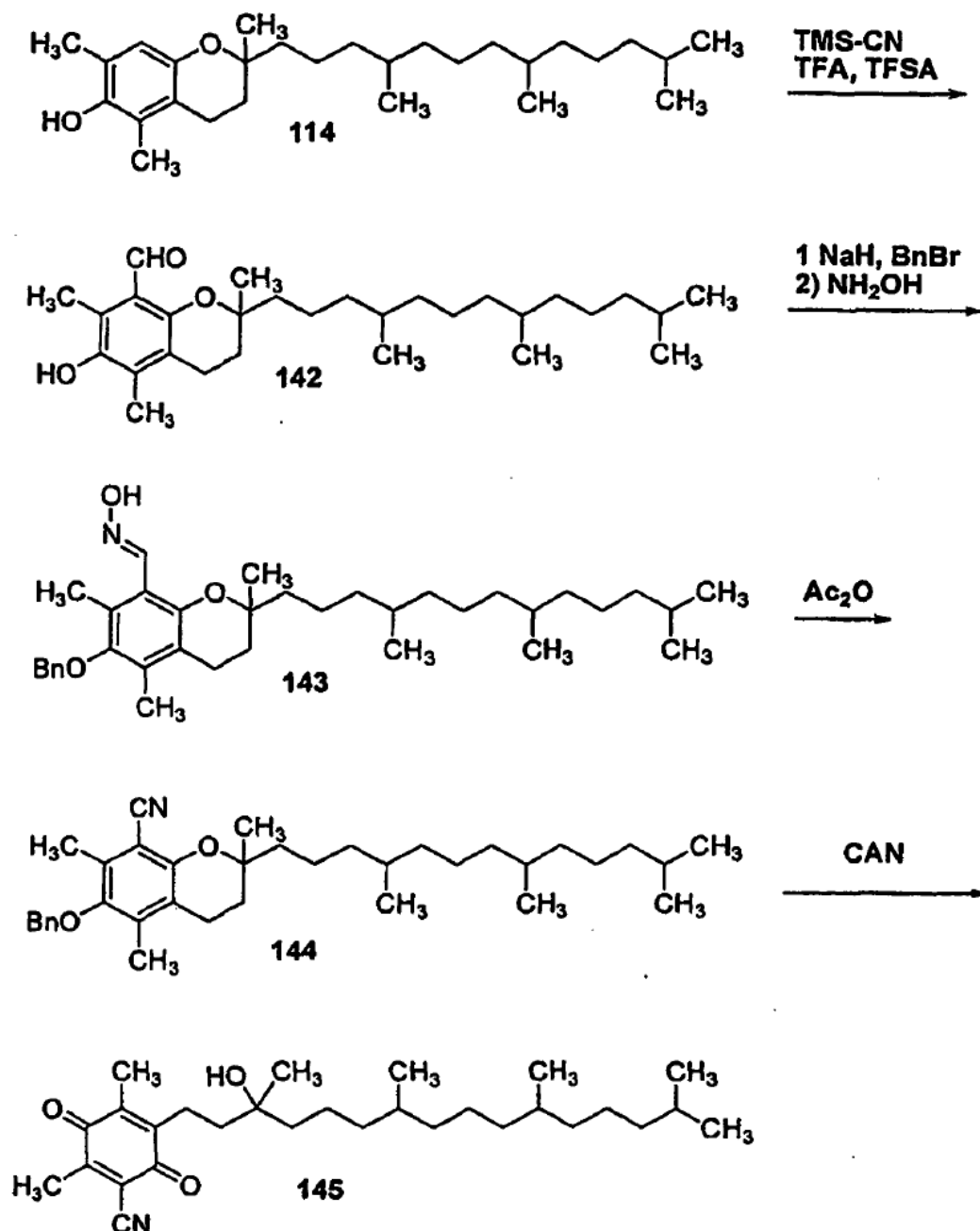
El cromanol protegido 120 se trata con I_2 y trifluoroacetato de plata para producir el derivado yodurado 121, seguido de la desprotección/oxidación con nitrato de amonio y cerio para proporcionar 122.

5 Un método adecuado para sintetizar compuestos que contienen nitrilo de la fórmula I, fórmula II, fórmula III, fórmula IV, fórmula V, fórmulaVI, fórmula VII, fórmula VIII, fórmula IX, fórmula X, fórmula XI, o fórmula XII (incluyendo todas las variaciones de las fórmulas) se representa en el siguiente esquema. El esquema ilustra la síntesis comenzando por α -tocoferol y terminando en la quinona ciano-sustituída, pero puede ser fácilmente generalizado a los otros compuestos de la invención utilizando grupos apropiados en lugar de los grupos 2-metilo y 3-metilo y el grupo de cola apropiado.



10 La síntesis a partir de la conversión de α -tocoferol 131 a el derivado de 5-bromometilo con el grupo hidroxi-6 132 protegido con acetato, seguido por la oxidación hacia el intermediario aldehído 133 con N-metilmorfolina-N-óxido anhidro (NMMO), se describe en Mazzini et al., *Tetrahedron* 813-817 (2005). La hidroxilamina se utiliza entonces para formar una oxima 134, seguido por la deshidratación de la oxima con anhídrido acético (ver, por ejemplo, el procedimiento descrito en *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 3, p.690 (1955); Vol. 20, p.74 (1940)) para proporcionar 135. La eliminación de los grupos protectores de acetato, y la oxidación con nitrato de amonio y cerio (CAN) produce 136.

Otro método adecuado para sintetizar compuestos que contienen nitrilo de la fórmula I, fórmula II, fórmula III, fórmula IV, fórmula VIII, o fórmula XI, (incluyendo todas las variaciones de las fórmulas), se representa en el siguiente esquema, comenzando a partir del intermediario 114 de una de las síntesis representadas anteriormente para realizar compuestos de la invención con sustituyentes de halógeno en el anillo de quinona.

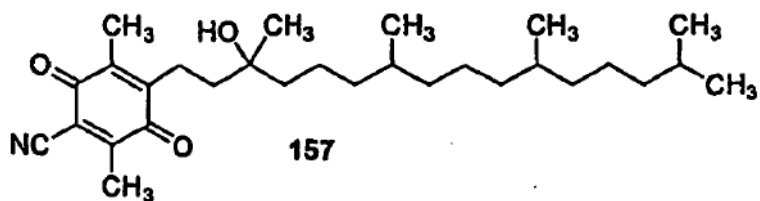


5

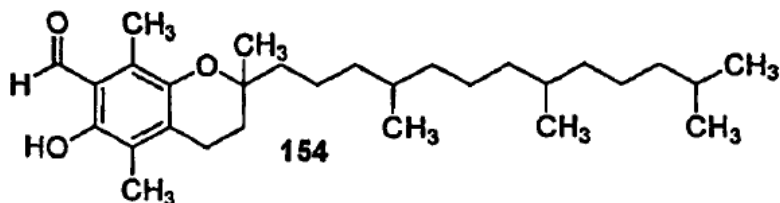
10

El compuesto 114 se trata con trimetilsilil cianuro y ácido sulfónico de trifluorometano en ácido trifluoroacético para introducir el grupo formilo, lo que da como resultado el compuesto 142. El grupo fenólico se protege, y la hidroxilamina se utiliza para convertir el compuesto aldehído 142 en el compuesto de oxima 143. La deshidratación de la oxima para proporcionar nitrilo 144 puede estar seguida por desprotección y oxidación para formar 145; de forma alternativa, 144 puede ser desprotegido para obtener compuestos de tipo cromanol-6. (Ver Fujishima et al. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 329:27-34 (1996) para información adicional).

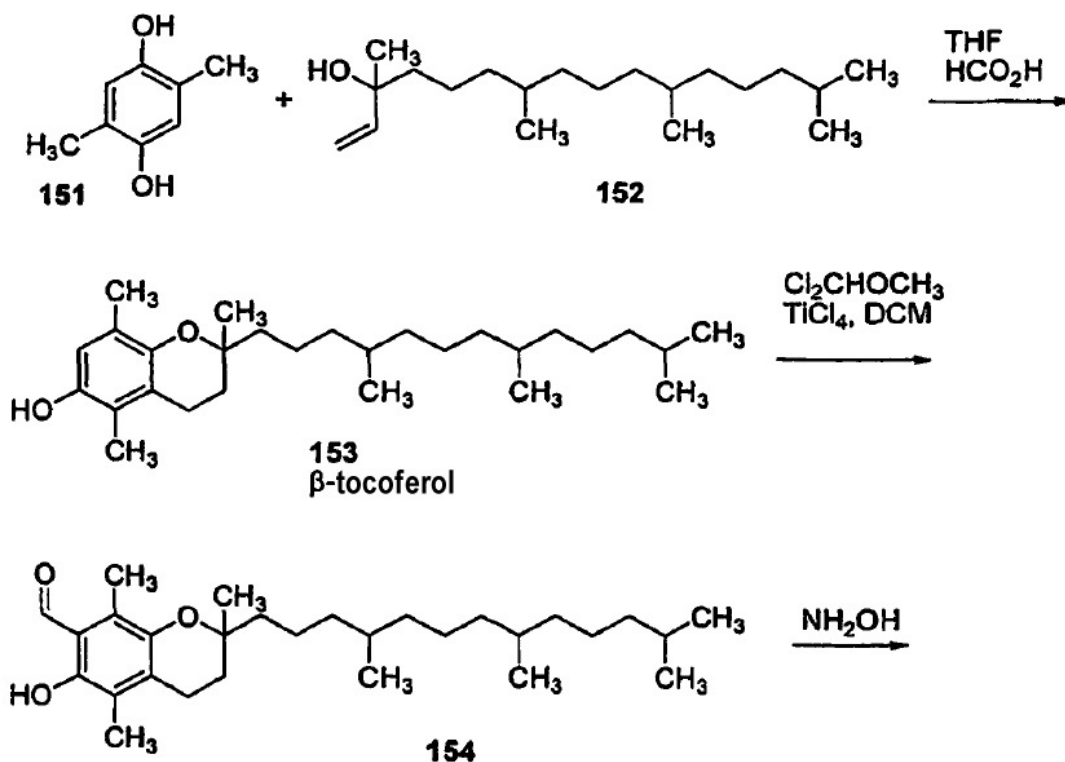
El regioisómero 157

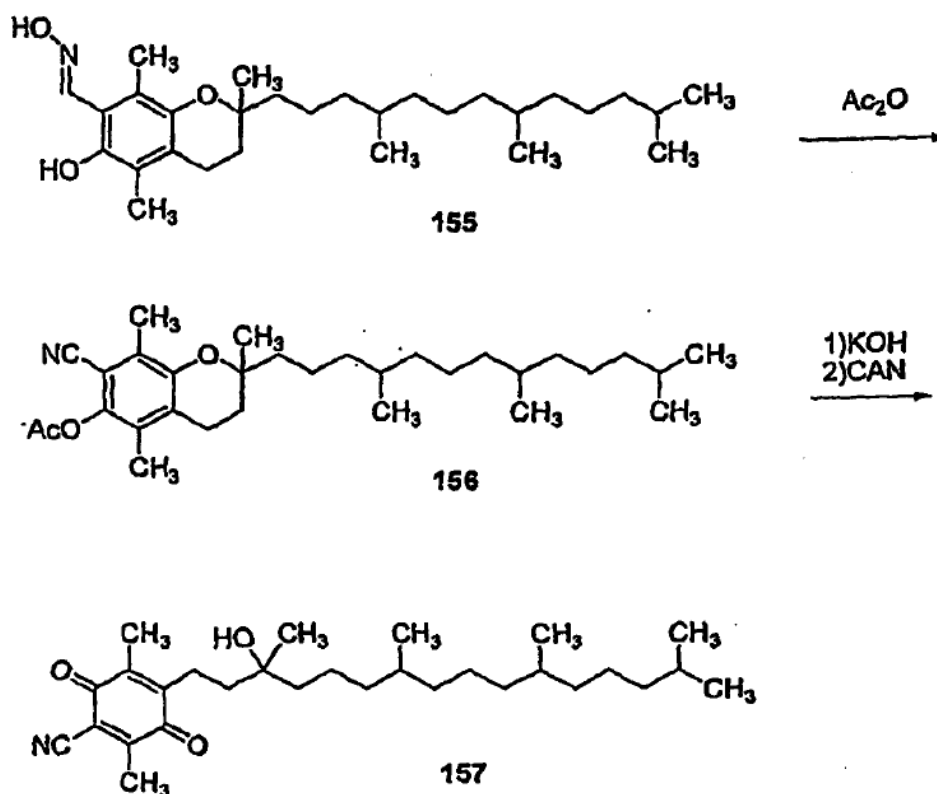


puede prepararse sintetizando el regioisómero **154**



5 de manera análoga a la síntesis del compuesto 9 descrito en Dean et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, (5) 1437-42 (1981), tal como se representa en el siguiente esquema.





Síntesis de compuestos de la fórmula III y fórmula IV

Los compuestos de la fórmula III y de la fórmula IV son similares a los compuestos de la fórmula I y la fórmula II, excepto que el "grupo de cabeza" es una fracción de benceno-1,4-diol en lugar de una 1,4-benzoquinona. Es decir, el grupo de cabeza de las fórmulas III y IV es la forma reducida del grupo de cabeza de las fórmulas I y II. Por tanto, los compuestos de las fórmulas III y IV pueden ser preparados fácilmente mediante reducción simple de los compuestos de las fórmulas I y II. Esta reducción puede ser realizada químicamente (por ejemplo, con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) o electroquímicamente, tal como se conoce bien en el arte.

Compuestos de la fórmula VIII-i

Puede encontrarse información perteneciente al compuesto de la fórmula VIII-i en las siguientes publicaciones: JP 58-193689; Mahmood et al., Photochemistry (Elsevier) (1984), 23(8), 1725-7; Hughes et al., Journal of Biological Chemistry (1980), 255(24), 11802-6; Deuel et al., Journal of Biological Chemistry (1941), 139, 479-80; y en Tishler et al., Journal of Biological Chemistry (1941), 139, 241-5. Ver el Ejemplo 1 (Ejemplo 1A) más adelante para una vía sintética hacia una mezcla de estereoisómeros de este compuesto.

Interconvertibilidad de formas de quinona, dihidroquinona

La formas de quinona y dihidroquinona de los compuestos revelados en la presente patente se interconvierten fácilmente con reactivos apropiados. Por ejemplo, la forma de quinona de un compuesto puede ser reducida a una forma de dihidroquinona con agentes reductores adecuados tales como ditionito de sodio. La forma de hidroquinona puede ser oxidada a la forma de quinona con agentes oxidantes, tales como nitrato de amonio y cerio o cloruro férrico. Las formas de quinona e hidroquinona se convierten fácilmente electroquímicamente, según se conoce bien en el arte. Ver, por ejemplo, la Sección 33.4 de Streitweiser & Heathcock, Introduction to Organic Chemistry, New York: Macmillan, 1976.

Cuando los compuestos de la invención se representan como la forma de quinona o hidroquinona, esa forma específica es al que se pretende. Sin embargo, cuando la forma de quinona se representa seguida por la frase "equivalente reducida de la misma" o "forma reducida" o similar, la estructura y la frase posterior pretenden abarcar tanto quinona como hidroquinona. De forma similar, cuando la forma de hidroquinona se representa seguida por la frase "equivalente oxidado de la misma" o "forma oxidada de la misma" o similar, la estructura y la frase posterior pretenden abarcar tanto hidroquinona como quinona.

Enfermedades susceptibles de tratamiento o supresión con compuestos y métodos de la invención

Se cree que una variedad de enfermedades son causadas o agravadas por trastornos mitocondriales y un procesamiento de la energía deficiente, y pueden ser tratadas o suprimidas utilizando los compuestos y métodos de la invención. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades mitocondriales hereditarias, tales como epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF), miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS), neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, también denominada como enfermedad de Leber, atrofia óptica de Leber (LOA), o Neuropatía de Leber (LON)), enfermedad de Leigh o síndrome de Leigh, síndrome de Kearns-Sayre (SKS), ataxia de Friedreich (FA), otras miopatías (incluyendo cardiomiopatía y encefalomiopatía), y acidosis tubular renal; enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig), enfermedades neuromotoras; otras enfermedades neurológicas, tales como epilepsia; enfermedades genéticas, tales como la enfermedad de Huntington (que también es una enfermedad neurológica); trastornos del estado de ánimo, tales como esquizofrenia y trastorno bipolar; y ciertas enfermedades asociadas a la edad, en particular enfermedades para las que la CoQ10 ha sido propuesta como tratamiento, tales como la degeneración macular, diabetes, y cáncer.

Valoración clínica de la disfunción mitocondrial y eficacia de la terapia

Se utilizan marcadores clínicos fácilmente medibles para valorar el estado metabólico de los pacientes con trastornos mitocondriales. Estos marcadores pueden ser también utilizados como indicadores de la eficacia de una terapia dada, ya que el nivel de un marcador cambia del valor patológico al valor saludable. Estos marcadores clínicos incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los biomarcadores energéticos analizados anteriormente, tales como niveles de ácido láctico (lactato), ya sea en sangre entera, plasma, líquido cefalorraquídeo, o líquido cerebroventricular; niveles de ácido pirúvico (piruvato), ya sea en sangre entera, plasma, líquido cefalorraquídeo, o líquido cerebroventricular; relaciones de lactato/piruvato, ya sea en sangre entera, plasma, líquido cefalorraquídeo, o líquido cerebroventricular; niveles de fosfocreatina, niveles de NADH ($\text{NADH}+\text{H}^+$) o NADPH ($\text{NADPH}+\text{H}^+$); niveles de NAD o NADP; niveles de ATP; umbral anaeróbico; niveles de la coenzima Q reducida (CoQ^{red}); niveles de coenzima Q oxidada (CoQ^{ox}); niveles de coenzima Q total (CoQ^{tot}); niveles de citocromo C reducido; relación de citocromo C oxidado/citocromo C reducido; niveles de acetoacetato; niveles de β -hidroxibutirato, relación de acetoacetato/ β -hidroxibutirato, niveles de 8-hidroxi 2'-desoxiguanosina (8-OHdG); niveles de especies de oxígeno reactivo; y niveles de consumo de oxígeno (VO_2), niveles de producción de dióxido de carbono (VCO_2), y cociente respiratorio (VCO_2/VO_2). Diversos de estos marcadores clínicos se miden de forma rutinaria en laboratorios de fisiología del ejercicio, y proporciona valoraciones oportunas del estado metabólico de un sujeto. En un modo de realización de la invención, el nivel de uno o más biomarcadores energéticos en un paciente que sufre de una enfermedad mitocondrial, tal como la ataxia de Friedreich, neuropatía óptica hereditaria de Leber, MELAS, o SKS, es mejorado en dos desviaciones estándar del nivel medio en un sujeto saludable. En otro modo de realización de la invención, el nivel de uno o más de estos biomarcadores energéticos en un paciente que sufre de una enfermedad mitocondrial, tal como la ataxia de Friedreich, neuropatía óptica hereditaria de Leber, MELAS, o SKS, es mejorado en una desviación estándar del nivel medio en un sujeto saludable. La intolerancia al ejercicio puede además ser utilizado como un indicador de la eficacia de una terapia dada, en la que una mejora en la tolerancia al ejercicio (es decir, una disminución en la intolerancia al ejercicio) indica la eficacia de una terapia dada.

Diversos biomarcadores metabólicos ya han sido utilizados para evaluar la eficacia de la CoQ10, y estos biomarcadores metabólicos pueden ser monitorizados como biomarcadores energéticos para su uso en los métodos de la actual invención. El piruvato, un producto del metabolismo anaeróbico de la glucosa es eliminado mediante reducción a ácido láctico en un entorno anaeróbico o mediante metabolismo oxidativo, que depende de una cadena respiratoria mitocondrial funcional. La disfunción de la cadena respiratoria puede conducir a una eliminación inadecuada del lactato y del piruvato de la circulación y se observan relaciones elevadas de lactato/piruvato en las citopatías mitocondriales (ver Scriver CR, The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7ª ed., New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; y Munnich et al., J. Inherit. Metab. Dis. 15(4):448-55 (1992)). La relación de lactato/piruvato en sangre (Chariot et al., Arch. Pathol. Lab. Med. 118(7):695-7 (1994)) es, por lo tanto, ampliamente utilizada como una prueba no invasiva para la detección de citopatías mitocondriales (ver nuevamente Scriver CR, The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7ª ed., New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; y Munnich et al., J. Inherit. Metab. Dis. 15(4):448-55 (1992)), y miopatías mitocondriales tóxicas (Chariot et al., Arthritis Rheum. 37(4):583-6 (1994)). Los cambios en el estado redox de la mitocondria hepática pueden ser investigados midiendo la relación de la cetona arterial- corporal (acetoacetato/ β -hidroxibutirato: AKBR) (Ueda et al., J. Cardiol. 29(2):95-102 (1997)). La excreción urinaria de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) se ha utilizado a menudo como biomarcador para valorar el grado de reparación del daño en el ADN inducido por ROS tanto en entornos clínicos como ocupacionales (Erhola et al., FEBS Lett. 409(2):287-91 (1997); Honda et al., Leuk. Res. 24(6):461-8 (2000); Pilger et al., Free Radic. Res. 35(3):273-80 (2001); Kim et al. Environ Health Perspect 112(6):666-71 (2004)).

La espectroscopia de resonancia magnética (ERM) ha resultado de utilidad en el diagnóstico de citopatía mitocondrial demostrando elevaciones en el lactato del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de la materia blanca cortical

utilizando una ERM de protón (^1H -ERM) (Kaufmann et al., *Neurology* 62(8):1297-302 (2004)). Una ERM de fósforo (^{31}P -ERM) se ha utilizado para demostrar niveles bajos de fosfocreatina cortical (PCr) (Matthews et al., *Ann. Neurol.* 29(4):435-8 (1991)), y un retraso en la recuperación de la cinética de la PCr a continuación del ejercicio en el músculo esquelético (Matthews et al., *Ann. Neurol.* 29(4):435-8 (1991); Barbiroli et al., *J. Neurol.* 242(7):472-7 (1995); Fabrizi et al., *J. Neurol. Sci.* 137(1):20-7 (1996)). Se ha confirmado también un nivel bajo de PCr en el músculo esquelético en pacientes con citopatía mitocondrial mediante mediciones bioquímicas directas.

Una prueba de ejercicio es particularmente útil como una herramienta de evaluación y cribado en las miopatías mitocondriales. Una de las características distintivas de las miopatías mitocondriales es una reducción en el consumo máximo de oxígeno corporal (VO_2max) (Taivassalo et al., *Brain* 126(Pt 2):413-23 (2003)). Dado que el VO_2max es determinado por la diferencia de la producción cardíaca (Qc) y la extracción del oxígeno periférico (contenido total de oxígeno arterial-venoso), algunas citopatías mitocondriales afectan a la función cardíaca en la que puede alterarse el transporte; sin embargo, la mayoría de las miopatías muestran un déficit característico en la extracción de oxígeno periférico (diferencia de A-V O_2) y un aumento del transporte de oxígeno (circulación hipercinética) (Taivassalo et al., *Brain* 126(Pt 2):413-23 (2003)). Esto puede demostrarse mediante la desoxigenación de la sangre venosa inducida por una carencia de ejercicio con mediciones de equilibrio AV directas (Taivassalo et al., *Ann. Neurol.* 51(1):38-44 (2002)), y de forma no invasiva mediante espectroscopia por infrarrojo cercano (Lynch et al., *Muscle Nerve* 25(5):664-73 (2002); van Beekvelt et al., *Ann. Neurol.* 46(4):667-70 (1999)).

Diversos de estos biomarcadores energéticos se analizan en mayor detalle tal como sigue a continuación. Debe enfatizarse que, aunque ciertos biomarcadores se analizan y se enumeran en la presente patente, la invención no se limita a la modulación, normalización u optimización de únicamente estos biomarcadores enumerados.

Niveles de ácido láctico (lactato): La disfunción mitocondrial da como resultado, habitualmente, niveles anómalos de ácido láctico, ya que los niveles de piruvato aumentan y el piruvato se convierte en lactato para mantener la capacidad para la glicólisis. La disfunción mitocondrial puede también dar como resultado niveles anómalos de $\text{NADH} + \text{H}^+$, $\text{NADPH} + \text{H}^+$, NAD , o NADP , ya que los nicotinamida adenina dinucleótidos no son procesados de manera eficaz por la cadena respiratoria. Los niveles de lactato pueden ser medidos mediante la toma de muestras de fluidos corporales adecuados tales como sangre entera, plasma, o líquido cefalorraquídeo. Utilizando la resonancia magnética, pueden medirse los niveles de lactato en prácticamente cualquier volumen deseado del organismo, tal como el cerebro.

La medición de la acidosis láctica utilizando resonancia magnética en pacientes con MELAS se describe en Kaufmann et al., *Neurology* 62(8):1297 (2004). Los valores de los niveles del ácido láctico en los ventrículos laterales del cerebro se presentan para dos mutaciones resultantes del MELAS, A3243G y A8344G. Pueden medirse los niveles de lactato en sangre entera, plasma, y líquido cefalorraquídeo mediante equipos disponibles comercialmente, tales como el analizador de glucosa & lactato YSI 2300 STAT Plus (YSI Life Sciences, Ohio).

Niveles de NAD, NADP, NADH y NADPH: La medición de NAD , NADP , NADH ($\text{NADH} + \text{H}^+$) o NADPH ($\text{NADPH} + \text{H}^+$) pueden ser realizadas mediante una variedad de técnicas fluorescentes, enzimáticas, o electroquímicas, por ejemplo, el ensayo electroquímico descrito en US 2005/0067303.

Consumo de oxígeno (vO_2 o VO_2), producción de dióxido de carbono (vCO_2 o VCO_2), y cociente respiratorio (VCO_2/VO_2): el vO_2 se mide habitualmente o bien en reposo (vO_2 en reposo) o en máxima intensidad de ejercicio (vO_2 max). De manera óptima, se medirán ambos valores. Sin embargo, para pacientes gravemente discapacitados, la medición de vO_2 max puede ser poco factible. La medición de ambas formas de vO_2 se logra fácilmente utilizando un equipo estándar de una variedad de vendedores, por ejemplo Korr Medical Technologies, Inc. (Salt Lake City, Utah). El VCO_2 puede medirse también fácilmente, y la relación de VCO_2 con respecto a VO_2 bajo las mismas condiciones (VCO_2/VO_2 , ya sea en reposo o en máxima intensidad de ejercicio) proporciona el cociente respiratorio (CR).

Citocromo C oxidado, Citocromo C reducido, y relación del Citocromo C oxidado con respecto al Citocromo C reducido: parámetros de Citocromo C, tales como niveles de citocromo C oxidados (Cit C_{ox}), niveles de citocromo C reducido ($\text{Cit C}_{\text{red}}$), y la relación de citocromo C oxidado/citocromo C reducido ($\text{Cit C}_{\text{ox}}/(\text{Cit C}_{\text{red}})$), puede medirse mediante espectroscopia de infrarrojo cercano in vivo. Ver, por ejemplo, Rolfe, P., "In vivo near-infrared spectroscopy," *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2:715-54 (2000) y Strangman et al., "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light" *Biol. Psychiatry* 52:679-93 (2002).

Tolerancia al ejercicio/intolerancia al ejercicio: la intolerancia al ejercicio se define como "la habilidad reducida para realizar actividades que implican movimiento dinámico de los músculos esqueléticos grandes debido a síntomas de disnea o fatiga" (Piña et al., *Circulation* 107:1210 (2003)). La intolerancia al ejercicio a menudo se acompaña de mioglobulinuria, debido a la rotura del tejido muscular y la posterior excreción de la mioglobina muscular en la orina. Pueden utilizarse varias medidas de intolerancia al ejercicio, tales como tiempo que se pasa caminando o corriendo en una cinta de correr antes de llegar al agotamiento, tiempo que se pasa en una bicicleta estática (bicicleta fija) antes de llegar al agotamiento, y similares. El tratamiento con los compuestos o métodos de la invención puede dar

- como resultado aproximadamente un 10% o más de mejora en la tolerancia al ejercicio (Por ejemplo, aproximadamente un 10% o más de aumento en el tiempo hasta el agotamiento, por ejemplo de 10 minutos a 11 minutos), aproximadamente un 20% o más de mejora en la tolerancia al ejercicio, aproximadamente un 30% o más de mejora en la tolerancia al ejercicio, aproximadamente un 40% o más de mejora en la tolerancia al ejercicio, aproximadamente un 50% o más de mejora en la tolerancia al ejercicio, aproximadamente un 75% o más de mejora en la tolerancia al ejercicio, o aproximadamente un 100% o más de mejora en la tolerancia al ejercicio. Aunque la tolerancia al ejercicio no es, estrictamente hablando, un biomarcador energético, para los propósitos de la invención, la modulación, normalización, u optimización de biomarcadores energéticos incluye la modulación, normalización, u optimización de la tolerancia al ejercicio.
- De igual manera, las pruebas para valores normales y anómalos de los niveles de ácido pirúvico (piruvato), relación de lactato/piruvato, niveles de ATP, umbral anaeróbico, niveles de la coenzima Q reducida (CoQ^{red}), niveles de coenzima Q oxidada (CoQ^{ox}), niveles de coenzima Q total (CoQ^{tot}), niveles de citocromo C oxidado, niveles de citocromo C reducido, relación de citocromo C oxidado/citocromo C reducido, niveles de acetoacetato; niveles de β-hidroxibutirato, relación de acetoacetato/β-hidroxibutirato, niveles de 8-hidroxi 2'-desoxiguanosina (8-OHdG), y niveles de especies de oxígeno reactivo se conocen en el arte y pueden ser utilizadas para evaluar la eficacia de los compuestos y métodos de la invención. (Para los propósitos de la invención, la modulación, normalización, u optimización de biomarcadores energéticos incluye modulación, normalización, u optimización del umbral anaeróbico).
- La tabla 1, a continuación, ilustra el efecto que diversas disfunciones puede tener en biomarcadores bioquímicos y energéticos. También indica el efecto físico (tal como un síntoma de enfermedad u otro efecto de la disfunción) habitualmente asociado con una disfunción determinada. Debe señalarse que cualquiera de los biomarcadores enumerados en la tabla, además de los biomarcadores energéticos enumerados en otros apartados, pueden ser también modulados, optimizados, o normalizados mediante los compuestos y métodos de la invención. CR= cociente respiratorio; TMB= tasa metabólica basal; FC (PC) = frecuencia cardíaca (producción cardíaca); T = temperatura corporal (preferiblemente medida como la temperatura interna), UA = umbral anaeróbico; pH = pH sanguíneo (venoso y/o arterial).

Tabla 1

Sitio de disfunción	Evento bioquímico	Biomarcador energético mensurable	Efecto físico
Cadena respiratoria	↑ NADH	Δ lactato, Δ lactato: relación de piruvato; y Δ acetoacetato: relación de β-hidroxibutirato	Discrasia metabólica & fatiga
Cadena respiratoria	↓ gradiente de H ⁺	Δ ATP	Disfunción dependiente de órganos
Cadena respiratoria	↓ flujo de electrones	Δ VO ₂ , CR, TMB, ΔT, UA, pH	Discrasia metabólica & fatiga
Mitocondria & citosol	↓ ATP, ↓ VO ₂	Δ Trabajo, ΔFC (PC)	Intolerancia al ejercicio
Mitocondria & citosol	↓ ATP	Δ PCr	Intolerancia al ejercicio
Cadena respiratoria	↓ Cit C _{Ox/Red}	Δ λ ~700 - 900 nM (Espectroscopia de infrarrojo cercano)	Intolerancia al ejercicio
Metabolismo intermediario	↓ <i>Catabolismo</i>	Δ sustratos marcados con C ¹⁴	Discrasia metabólica & fatiga
Cadena respiratoria	↓ flujo de electrones	Δ VO ₂ venoso mezclado	Discrasia metabólica & fatiga
Mitocondria & citosol	↑ Estrés oxidativo	Δ Tocoferol & Tocotrienoles, CoQ10, ácido docosahexanoico	Incierto
Mitocondria & citosol	↑ Estrés oxidativo	Δ Glutatió _n ^{red}	Incierto
Mitocondria & citosol	Oxidación del ácido nucleico	Δ8-hidroxi 2-desoxi guanosina	Incierto
Mitocondria & citosol	Oxidación de lípidos	ΔIsoprostano(s), eicasanoides	Incierto
Membrana celular	Oxidación de lípidos	ΔEtano (respiración)	Incierto
Membrana celular	Oxidación de lípidos	ΔMalondialdehído	Incierto

El tratamiento de un sujeto afectado por una enfermedad mitocondrial de acuerdo con los métodos de la invención puede dar como resultado la inducción de una reducción o alivio de los síntomas en el sujeto, por ejemplo, para detener una mayor progresión del trastorno.

- 5 La supresión parcial o completa de la enfermedad mitocondrial puede dar como resultado una reducción de la gravedad de uno o más de los síntomas que de otro modo el sujeto experimentaría. Por ejemplo, la supresión parcial de MELAS podría dar como resultado la reducción en el número de episodios de tipo accidente cerebrovascular o ataques epilépticos sufridos.

- 10 Cualquiera, o cualquier combinación de los biomarcadores energéticos descritos en la presente patente proporciona referencias medibles convenientemente mediante las que estimar la efectividad del tratamiento o la terapia supresora. Adicionalmente, otros biomarcadores energéticos son conocidos por los expertos en el arte y pueden ser monitorizados para evaluar la eficacia del tratamiento o terapia supresora.

Uso de compuestos para la modulación de biomarcadores energéticos

- 15 Además de monitorizar los biomarcadores energéticos para evaluar el estado del tratamiento o supresión de las enfermedades mitocondriales, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en sujetos o pacientes para modular uno o más biomarcadores energéticos. La modulación de biomarcadores energéticos puede ser realizada para normalizar biomarcadores energéticos en un sujeto, o para optimizar los biomarcadores energéticos en un sujeto.

- 20 La normalización de uno o más biomarcadores energéticos se define como restaurar el nivel de uno o más de tales biomarcadores energéticos a niveles normales o cercanos a lo normal en un sujeto cuyos niveles de uno o más biomarcadores energéticos muestran diferencias patológicas con los niveles normales (es decir, los niveles en un sujeto sano), o bien cambiar los niveles de uno o más biomarcadores energéticos para aliviar síntomas patológicos en un sujeto. Dependiendo de la naturaleza del biomarcador energético, tales niveles pueden mostrar valores bien por encima o bien por debajo de un valor normal. Por ejemplo, un nivel patológico de lactato es habitualmente más
25 elevado que el nivel de lactato en una persona normal (es decir, sana), y una disminución de este nivel puede ser deseable. Un nivel patológico de ATP es habitualmente inferior que el nivel de ATP en una persona normal (es decir, sana), y un aumento del nivel de ATP puede ser deseable. Por consiguiente, la normalización de biomarcadores energéticos puede implicar la restauración del nivel de biomarcadores energéticos en aproximadamente al menos dos desviaciones estándar del valor normal en un sujeto, más preferiblemente en aproximadamente al menos una desviación estándar del valor normal en un sujeto, en aproximadamente al menos un medio de la desviación ($1/2\sigma$) estándar del valor normal, o en aproximadamente al menos un cuarto de la desviación estándar ($1/4\sigma$) del valor normal.

- 35 Cuando un aumento en el nivel de un biomarcador energético se desea para normalizar tales uno o más biomarcadores energéticos, puede aumentarse el nivel del biomarcador energético en aproximadamente al menos dos desviaciones estándar del valor normal en un sujeto, más preferiblemente aumentarse en aproximadamente al menos una desviación estándar del valor normal en un sujeto, aumentarse en aproximadamente al menos un medio de la desviación estándar del valor normal, o aumentarse aproximadamente al menos en un cuarto de la desviación estándar del valor normal ($1/4\sigma$), mediante la administración de uno o más compuestos según la invención. De forma alternativa, el nivel de uno o más de los biomarcadores energéticos puede ser aumentado en aproximadamente al menos un 10% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 20% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 30% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 40% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 50% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 75% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, o en aproximadamente al menos un 100% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración.

- 50 Cuando una disminución en el nivel de uno o más biomarcadores energéticos, se desea para normalizar dicho uno o más biomarcadores energéticos, el nivel de dicho uno o más biomarcadores energéticos puede ser reducido a un nivel en aproximadamente al menos dos desviaciones estándar del valor normal en un sujeto, más preferiblemente reducido en aproximadamente al menos una desviación estándar del valor normal en un sujeto, reducido en aproximadamente al menos un medio de la desviación estándar del valor normal en un sujeto, o reducido en aproximadamente al menos un cuarto de la desviación estándar del valor normal en un sujeto, mediante la administración de uno o más compuestos según la invención. De forma alternativa, el nivel de dicho uno o más biomarcadores energéticos puede ser reducido en aproximadamente al menos un 10% por debajo del nivel del
55

sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 20% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 30% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 40% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 50% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 75% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 90% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la administración.

La optimización del nivel de uno o más biomarcadores energéticos se define como cambiar los niveles existentes de uno o más biomarcadores energéticos en un sujeto a un nivel que proporciona efectos beneficiosos o deseados para el sujeto. Por ejemplo, una persona sometida a un esfuerzo extenuante o una actividad física vigorosa prolongada, tal como la escalada de montañas, podría beneficiarse de niveles de ATP elevados o niveles de lactato reducidos. Tal como se ha descrito anteriormente, la normalización de biomarcadores energéticos puede no lograr el estado óptimo para un sujeto con una enfermedad mitocondrial, y tales sujetos pueden además beneficiarse de la optimización de biomarcadores energéticos. Ejemplos de sujetos que podrían beneficiarse de niveles optimizados de uno o más biomarcadores energéticos incluyen, pero sin limitarse a, sujetos sometidos a actividad física extenuante o prolongada, sujetos con problemas energéticos crónicos, o sujetos con problemas respiratorios crónicos. Tales sujetos incluyen, pero no se limitan a, mujeres embarazadas, particularmente mujeres embarazadas con actividad laboral, neonatos, particularmente neonatos prematuros; sujetos expuestos a entornos extremos, tales como entornos con calor (temperaturas que excedan habitualmente aproximadamente 85-86 grados Fahrenheit, o aproximadamente 30 grados Celsius durante aproximadamente 4 horas diarias o más), entornos fríos (temperaturas habitualmente por debajo de aproximadamente 32 grados Fahrenheit, o aproximadamente 0 grados Celsius durante aproximadamente 4 horas diarias o más), o entornos con un contenido en oxígeno inferior a la media, un contenido en dióxido de carbono superior a la media, o niveles de contaminación del aire superiores a la media (viajeros de líneas aéreas, auxiliares de vuelo, sujetos a altitudes elevadas, sujetos que viven en ciudades con una calidad del aire inferior a la media, sujetos que trabajan en entornos cerrados donde la calidad del aire está degradada); sujetos con enfermedades pulmonares o capacidad pulmonar inferior a la media, tal como pacientes con tuberculosis, pacientes con cáncer de pulmón, pacientes con enfisema, y pacientes con fibrosis quística; sujetos que se están recuperando de una cirugía o enfermedad; sujetos ancianos, incluyendo sujetos ancianos que experimentan una disminución de energía; sujetos que sufren de fatiga crónica, incluyendo síndrome de fatiga crónica; sujetos que sufren trauma agudo; sujetos en shock; sujetos que requieren administración aguda de oxígeno; sujetos que requieren administración crónica de oxígeno; u otros sujetos con demandas de energía agudas, crónicas o en curso que pueden beneficiarse de una optimización de los biomarcadores energéticos.

Por consiguiente, cuando un aumento en el nivel de uno o más biomarcadores energéticos es beneficioso para un sujeto, la optimización de dicho uno o más biomarcadores energéticos puede implicar aumentar el nivel del respectivo biomarcador energético o biomarcadores energéticos en aproximadamente al menos un cuarto de la desviación estándar por encima del valor normal, aproximadamente al menos un medio de la desviación estándar por encima del valor normal, aproximadamente al menos una desviación estándar por encima del valor normal, o aproximadamente al menos dos desviaciones estándar por encima del valor normal. De forma alternativa, el nivel de dicho uno o más de los biomarcadores energéticos puede ser aumentado en aproximadamente al menos un 10% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, en aproximadamente al menos un 20% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, en aproximadamente al menos un 30% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, en aproximadamente al menos un 40% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, en aproximadamente al menos un 50% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, en aproximadamente al menos un 75% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, o en aproximadamente al menos un 100% por encima del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización.

Cuando se desea una reducción en el nivel de uno o más biomarcadores energéticos para optimizar uno o más biomarcadores energéticos, el nivel de dicho uno o más biomarcadores energéticos puede ser reducido en una cantidad de aproximadamente al menos un cuarto de la desviación estándar del valor normal en un sujeto, reducido en aproximadamente al menos un medio de la desviación estándar del valor normal en un sujeto, reducido en aproximadamente al menos una desviación estándar del valor normal en un sujeto, o reducido en aproximadamente al menos dos desviaciones estándar del valor normal en un sujeto. De forma alternativa, el nivel de dicho uno o más de biomarcadores energéticos puede ser reducido en aproximadamente al menos un 10% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, en aproximadamente al menos un 20% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, en aproximadamente al menos un 30% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, en aproximadamente al menos un 40% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, en aproximadamente al menos un 50%

por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, en aproximadamente al menos un 75% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización, o en aproximadamente al menos un 90% por debajo del nivel del sujeto del respectivo uno o más biomarcadores energéticos antes de la optimización.

5 *Uso de los compuestos en aplicaciones de investigación, sistemas experimentales, y ensayos*

Los compuestos de la invención pueden también ser utilizados en aplicaciones de investigaciones. Por ejemplo, la alfa-tocoferol quinona puede ser utilizada en experimentos *in vitro*, *in vivo*, o *ex vivo* para modular uno o más biomarcadores energéticos en un sistema experimental. Tales sistemas experimentales pueden ser muestras de células, muestras de tejido, componentes celulares o mezclas de componentes celulares, órganos parciales, órganos completos, u organismos. Uno cualquiera o más de los compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, VIII-O, VIII-R, XI-O y/o XI-R, pueden ser utilizados en sistemas experimentales o aplicaciones de investigación. Tales aplicaciones de investigación pueden incluir, pero no se limitan a, su uso como reactivos de ensayos, elucidación de vías bioquímicas, o evaluación de los efectos de otros agentes en el estado metabólico del sistema experimental en presencia/ausencia de uno o más compuestos de la invención.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en pruebas o ensayos bioquímicos. Tales pruebas pueden incluir la incubación de uno o más compuestos de la invención con una muestra de tejidos o de células procedente de un sujeto para evaluar la respuesta potencial de un sujeto (o la respuesta de un subgrupo específico de sujetos) a la administración de dicho uno o más compuestos, o para determinar qué compuesto de la invención produce el efecto óptimo en un sujeto o grupo de sujetos específico. Una de tales pruebas o ensayos implicaría 1) obtener una muestra de células o una muestra de tejido de un sujeto en la que se pueda someter a ensayo la modulación de uno o más biomarcadores energéticos; 2) administrar uno o más compuestos de la invención a la muestra de células o de tejido; y 3) determinar la cantidad de modulación de uno o más biomarcadores energéticos después de la administración de uno o más compuestos, en comparación con el estado del biomarcador energético previamente a la administración de uno o más compuestos. Otra prueba de ese tipo implicaría 1) obtener una muestra de células o muestra de tejido de un sujeto en el que la modulación de uno o más biomarcadores energéticos pueden someterse a ensayo; 2) administrar al menos dos compuestos de la invención a la muestra de células o de tejido; 3) determinar la cantidad de modulación de uno o más biomarcadores energéticos después de la administración de al menos dos compuestos, en comparación con el estado del biomarcador energético previamente a la administración de, al menos, los compuestos, y 4) seleccionar un compuesto para su uso en el tratamiento, supresión, o modulación en base a la cantidad de modulación determinada en el paso 3).

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en la presente patente pueden ser formulados como composiciones farmacéuticas mediante formulación con aditivos tales como excipientes farmacéuticamente aceptables, soportes farmacéuticamente aceptables, y vehículos farmacéuticamente aceptables. Excipientes, soportes y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores de la administración del fármaco, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil-β-ciclodextrina, polivinilpirrolidinona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio de iones, y similares, además de combinaciones de dos cualquiera o más de las mismas. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991), y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 20ª edición (2003) y 21ª edición (2005), incorporados en la presente patente a modo de referencia.

Una composición farmacéutica puede comprender una formulación de dosis unitaria, donde la dosis unitaria es una dosis suficiente para tener un efecto terapéutico o supresor o una cantidad efectiva para modular, normalizar, u optimizar un biomarcador energético. La dosis unitaria puede ser suficiente como una única dosis para tener un efecto terapéutico o supresor, o una cantidad efectiva para modular, normalizar, u optimizar un biomarcador energético. De forma alternativa, la dosis unitaria puede ser una dosis administrada periódicamente en el transcurso del tratamiento o supresión de un trastorno, o para modular, normalizar, u optimizar un biomarcador energético.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden encontrarse en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado, incluyendo, por ejemplo, una solución, una suspensión, o una emulsión. Se utilizan habitualmente soportes líquidos para preparar soluciones, suspensiones, y emulsiones. Los soportes líquidos contemplados para su uso en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, suero salino, un disolvente o disolventes orgánicos aceptables, aceites o grasas farmacéuticamente aceptables, y similares, además de mezclas de dos o más de los mismos. El soporte líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como solubilizadores, emulsionantes, nutrientes, tampones, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes, y similares. Disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, tales como etanol, y alcoholes polihídricos, tales como glicoles. Aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite

de cártamo, aceite de semilla de algodón, y similares. Para la administración por vía parenteral, el soporte puede además ser un éster oleoso tal como etil-oleato, miristato de isopropilo, y similares. Las composiciones de la presente invención pueden también encontrarse en forma de micropartículas, microcápsulas, encapsulados liposomales, y similares, además de combinaciones de dos o más cualquiera de los mismos.

- 5 Pueden utilizarse sistemas de administración de liberación por tiempos o de liberación controlada, tal como un sistema de matrices controlados por difusión o un sistema erosionable, tal como se describe por ejemplo en: Lee, "Diffusion-Controlled Matrix Systems", pp. 155-198 y Ron y Langer, "Erodible Systems", pp. 199-224, en "Treatise on Controlled Drug Delivery", A. Kydonieus Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1992. La matriz puede ser, por ejemplo, un material biodegradable que se puede degradar espontáneamente *in situ* e *in vivo*, por ejemplo mediante hidrólisis o corte enzimático, por ejemplo, mediante proteasas. El sistema de administración puede ser, por ejemplo, un polímero o copolímero natural o sintético, por ejemplo en forma de un hidrogel. Ejemplos de polímeros con enlaces escindibles incluyen poliésteres, poliortoésteres, polianhídridos, polisacáridos, poli(fosfoésteres), poliamidas, poliuretanos, poli(imidocarbonatos) y poli(fosfacenos).

- 15 Los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía enteral, oral, parenteral, sublingual, mediante inhalación (por ejemplo, como nebulizaciones o pulverizaciones), por vía rectal, o por vía tópica en formulaciones de dosificación unitaria que contienen soportes, adyuvantes, y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales según se desee. Por ejemplo, modos de administración adecuados incluyen la vía oral, subcutánea, transdérmica, transmucosa, iontoforética, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal (por ejemplo la vía de la mucosa nasal), subdural, rectal, gastrointestinal, y similar, y directamente a un órgano o tejido específico o afectado. Para su administración al sistema nervioso central, puede utilizarse administración espinal y epidural, o administración a los ventrículos cerebrales. La administración por vía tópica puede también implicar el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral tal como se utiliza en la presente patente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal, o técnicas por infusión. Los compuestos se mezclan con soportes, adyuvantes, y vehículos farmacéuticamente aceptables, apropiados para la vía de administración deseada. La administración por vía oral es una vía preferida de administración, y son formulaciones preferidas las formulaciones adecuadas para su administración por vía oral. Los compuestos descritos para su uso en la presente patente pueden ser administrados en forma sólida, en forma líquida, en forma de aerosol, o en forma de comprimidos, píldoras, mezclas de polvos, cápsulas, gránulos, inyectables, cremas, soluciones, supositorios, enemas, irrigaciones colónicas, emulsiones, dispersiones, premezclas de alimentos, y en otras formas adecuadas. Los compuestos pueden también ser administrados en formulaciones de liposomas. Los compuestos también pueden administrarse como profármacos, donde el profármaco sufre una transformación en el sujeto tratado en una forma que es terapéuticamente efectiva. Métodos adicionales de administración se conocen en el arte.

- 35 Las preparaciones de inyecciones, por ejemplo, suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles, pueden ser formuladas según el arte conocido utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en propilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden ser empleados se encuentran agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, se emplean de forma convencional aceites fijos, estériles como un disolvente o un medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede ser empleado, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico tienen su uso en la preparación de inyectables.

- 45 Los supositorios para la administración del fármaco por vía rectal, pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura rectal, y se derretirán por lo tanto en el recto y liberarán el fármaco.

- Las formas de dosificación sólidas para su administración por vía oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como la sacarosa, lactosa, o almidón. Tales formas de dosificación pueden además comprender sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación pueden además comprender agentes tampón. Los comprimidos y píldoras pueden adicionalmente ser preparados con recubrimientos entéricos.

- Las formas de dosificación líquidas para su administración por vía oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, siropes, y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en el arte, tales como agua. Tales composiciones pueden también comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas, y agentes edulcorantes, saborizantes, y aromatizantes.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de liposomas. Tal como se conoce en el arte, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede utilizarse cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar estos liposomas se conocen en el arte. Ver, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq (1976).

La invención también proporciona artículos de fabricación y kits que contienen materiales útiles para tratar o suprimir enfermedades mitocondriales. El artículo de fabricación comprende un envase con una etiqueta. Envases adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, y tubos de ensayo. Los envases pueden estar formados a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El envase contiene una composición que tiene un agente activo que es efectivo para tratar o suprimir enfermedades mitocondriales. El agente activo en la composición es uno o más de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, VIII-O, VIII-R, XI-O y/o XI-R. La etiqueta en el envase indica que la composición se utiliza para tratar o suprimir enfermedades mitocondriales, y puede además indicar direcciones para bien su uso *in vivo* o *in vitro*, tal como las descritas anteriormente.

La invención también proporciona kits que comprenden uno cualquiera o más de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, VIII-O, VIII-R, XI-O y/o XI-R. En algunos modos de realización, el kit de la invención comprende el envase descrito anteriormente. En otros modos de realización, el kit de la invención comprende el envase descrito anteriormente y un segundo envase que comprende un tampón. Puede además incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial o del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringuillas, y prospectos con instrucciones para realizar cualquiera de los métodos descritos en la presente patente.

En otros aspectos, los kits pueden ser utilizados para cualquiera de los métodos descritos en la presente patente, incluyendo, por ejemplo, para tratar un individuo con un trastorno mitocondrial, o para suprimir un trastorno mitocondrial en un individuo.

La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinado con los materiales del soporte para producir una única forma de dosificación variarán dependiendo del huésped al que el ingrediente activo es administrado y el modo en particular de administración. Debe entenderse, sin embargo, que el nivel específico de dosis para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el área corporal, el índice de masa corporal (IMC), el estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación del fármaco, y el tipo, progresión y gravedad de la enfermedad en particular que se someta a terapia. La unidad de dosificación farmacéutica elegida se fabrica y administra habitualmente para proporcionar una concentración final definida del fármaco en la sangre, tejidos, órganos, u otra región del cuerpo señalada como diana. La cantidad terapéuticamente efectiva o cantidad efectiva para una situación dada puede ser fácilmente determinada mediante experimentación de rutina y se encuentra dentro de la técnica y juicio del clínico habitual.

Ejemplos de dosis que pueden ser utilizadas son una cantidad efectiva dentro del rango de dosificación de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o dentro de aproximadamente 1,0 µg/kg a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 µg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 10,0 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 100 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 150 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 200 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 250 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. Otras dosis que pueden ser utilizadas son aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 125 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 175 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 225 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 275 mg/kg de peso corporal, o aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en una única dosis diaria, o el total de la dosis diaria puede ser administrado dividida en dosificaciones de dos, tres o cuatro veces al día.

La α -tocoferol quinona es una sustancia natural, que se encuentra habitualmente en suero (Pollok et al., J. Chromatogr. A. 1056:257 (2004)) y membranas mitocondriales (Gregor et al., Biochem Pharmacol. 71:1589 (2006)). Por consiguiente, cuando la α -tocoferol quinona se administra para tratar o suprimir enfermedades mitocondriales o para modular biomarcadores energéticos, puede ser administrada en una cantidad suficiente para elevar los niveles en suero, niveles intracelulares, o niveles en la membrana mitocondrial de la α -tocoferol quinona en al menos aproximadamente un 10%, en al menos aproximadamente un 25%, en al menos aproximadamente un 50%, en al menos aproximadamente un 75%, en al menos aproximadamente un 100%, en al menos aproximadamente un 150%, o en al menos aproximadamente un 200% en comparación con el nivel de α -tocoferol quinona antes de la administración de α -tocoferol quinona. La α -tocoferol quinona reducida también tiene lugar naturalmente. Por consiguiente, cuando se administra α -tocoferol quinona para tratar o suprimir enfermedades mitocondriales o para modular biomarcadores energéticos, puede administrarse en una cantidad suficiente para elevar los niveles en suero, niveles intracelulares, o niveles en la membrana mitocondrial de su equivalente reducido, α -tocoferol quinona reducida, en al menos aproximadamente un 10%, en al menos aproximadamente un 25%, en al menos aproximadamente un 50%, en al menos aproximadamente un 75%, en al menos aproximadamente un 100%, en al menos aproximadamente un 150%, o en al menos aproximadamente un 200% en comparación con el nivel de α -tocoferol quinona previamente a la administración de α -tocoferol quinona. De forma alternativa, la α -tocoferol quinona reducida puede ser administrada en lugar de α -tocoferol quinona para tratar o suprimir enfermedades mitocondriales o para modular biomarcadores energéticos, y puede ser administrada en una cantidad suficiente para elevar los niveles en suero, niveles intracelulares, o niveles en la membrana mitocondrial de la α -tocoferol quinona reducida en al menos aproximadamente un 10%, en al menos aproximadamente un 25%, en al menos aproximadamente un 50%, en al menos aproximadamente un 75%, en al menos aproximadamente un 100%, en al menos aproximadamente un 150%, o en al menos aproximadamente un 200% en comparación con el nivel de α -tocoferol quinona reducida antes de la administración de α -tocoferol quinona reducida.

Aunque los compuestos de la invención pueden ser administrados como el único agente farmacéutico activo, pueden también ser utilizados en combinación con uno o más agentes diferentes utilizados en el tratamiento o supresión de trastornos. Agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento o supresión de enfermedades mitocondriales incluyen, pero no se limitan a, Coenzima Q, vitamina E, idebenona, MitoQ, vitaminas, y compuestos antioxidantes.

Cuando los agentes activos adicionales se utilizan en combinación con los compuestos de la presente invención, los agentes activos adicionales pueden generalmente ser empleados en cantidades terapéuticas según se indica en The Physicians' Desk Reference (PDR) 53ª Edición (1999), que se incorpora en la presente patente a modo de referencia, o tales cantidades terapéuticamente útiles según conocería un experto en el arte.

Los compuestos de la invención y los otros agentes terapéuticamente activos pueden ser administrados a una dosis clínica máxima recomendada o a dosis inferiores. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención pueden ser variadas para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. Cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, los agentes terapéuticos pueden ser formulados como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos pueden ser administrados como una única composición.

La invención será comprendida en mayor detalle mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

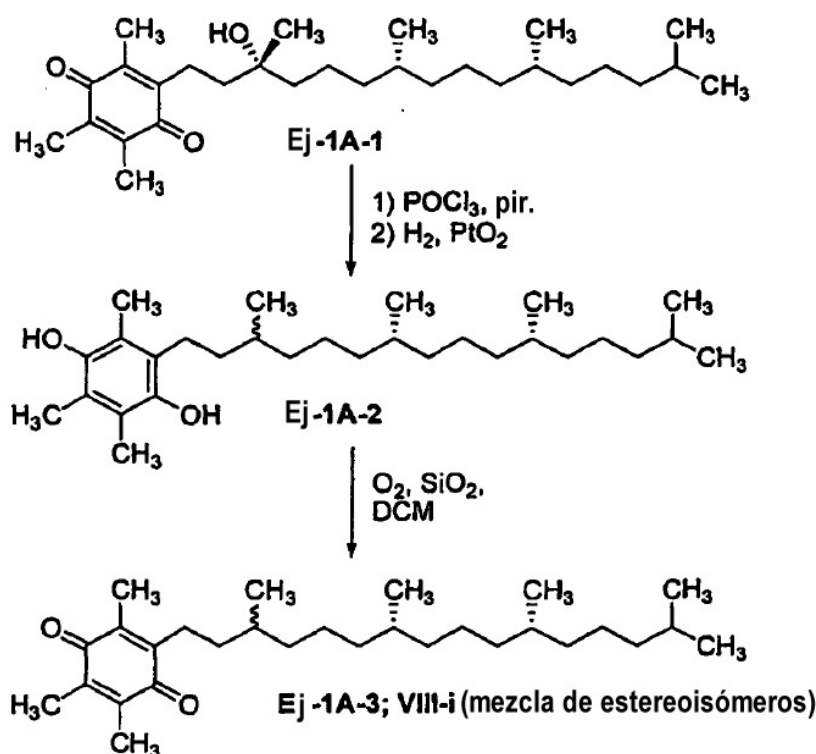
Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de compuestos

Ejemplo 1A

Síntesis de la mezcla de estereoisómeros del Compuesto VIII-i (R/S,R,R)-2,3,5-trimetil-6-(3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-[1,4]benzoquinona

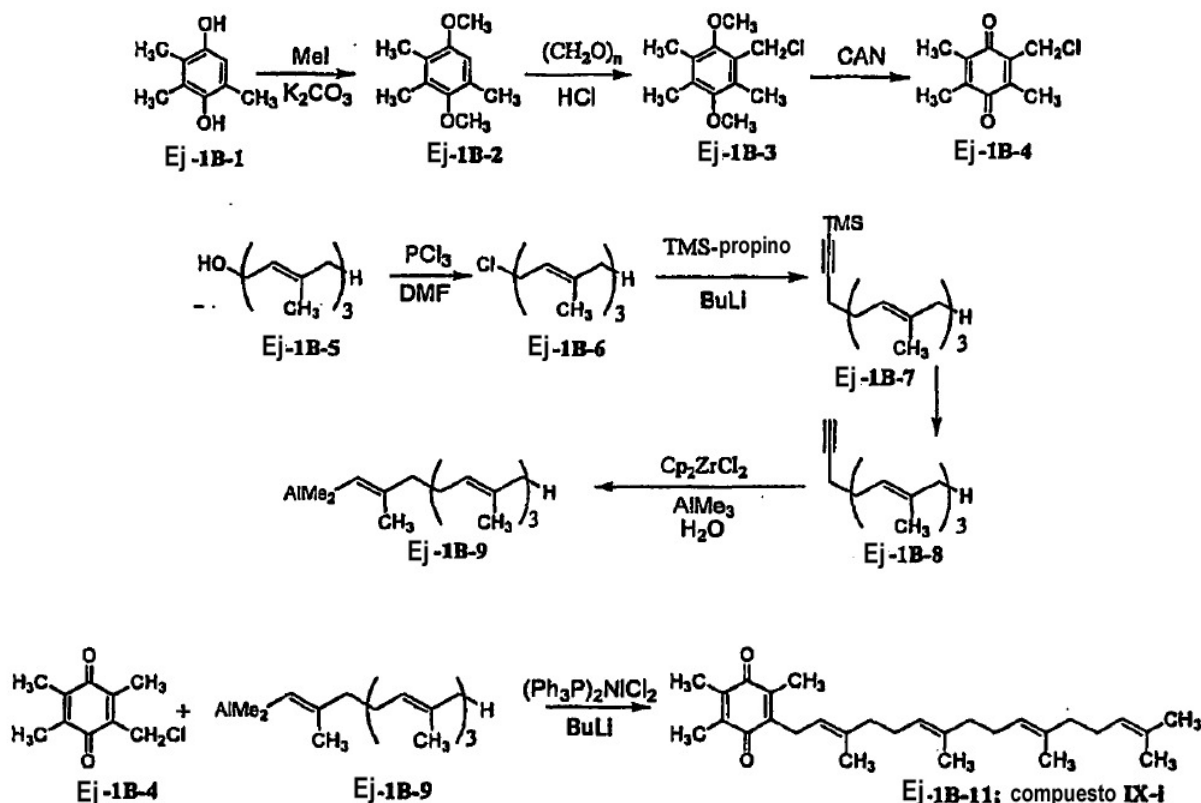


Etapa 1: Un matraz de fondo redondo o matraz RB se cargó con (*R,R,R*)-2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-3,5,6-trimetil-[1,4]benzoquinona (**Ej-1A-1**) (2.0 g, 4.40 mmol) y piridina (10 mL) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió POCl₃ (520 L, 5.60 mmol) puro. La reacción se dejó templar a temperatura ambiente T_a y se agitó durante 16 h. La reacción se monitorizó mediante TLC (3:1 Heptano.:EtOAc). La reacción se diluyó con NH₄Cl (10 mL) y MTBE (10 mL) y a continuación se extrajo con MTBE (3 x 10 mL). Las capas combinadas de MTBE se pasaron a través de un tapón de sílice y a continuación se lavó con 0.1 de HCl (3 x 10 mL). La capa MTBE se concentró entonces mediante evaporación giratoria para producir un aceite amarillo (1.95 g, 100%). El material crudo, que era una mezcla de regioisómeros de alqueno e isómeros geométricos, se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Una mezcla cruda de regioisómeros de alqueno e isómeros geométricos (13.3 g, 31.0 mmol, preparada según se describe en la etapa 1) se disolvió en EtOAc (100 mL) y se hidrogenó utilizando PtO₂ (250 mg) en 50 psi de H₂. Después de 6 h, quedó ~30% de material insaturado (¹H RMN). Se añadió PtO₂ (250 mg) adicional y la hidrogenación fue continuada durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, que se enjuagó a continuación con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró mediante evaporación giratoria para obtener (*R/S,R,R*)-2,3,5-trimetil-6-(3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-bencen-1,4-diol (**Ej-1A-2**) como un sólido ceroso de color blanco (12.7 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDC13) δ (ppm): 4.36 (s-ancho, 1 H), 4.33 (s-ancho, 1 H), 2.70-2.54 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.18 (s, 6 H), 1.57-1.04 (m, 24 H), 1.00 (d, J= 6.4 Hz, 3 H), 0.89-0.86 (m, 12 H).

Etapa 3: Una solución de (*R/S,R,R*)-2,3,5-trimetil-6-(3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-bencen-1,4-diol (**Ej-1A-2**) (10.2 g, 0.24 g) en DCM (100 mL) se dejó en agitación en presencia de SiO₂ (500 mg) durante 4 días expuesta al aire. La mezcla de reacción se filtró a continuación y se concentró mediante evaporación giratoria para producir un aceite de color naranja (10.0 g, 98%). Una parte del producto crudo (5.0 g) fue purificado utilizando un instrumento de cromatografía automatizada Biotage (eluido con DCM: gradiente Hept) para producir (*R/S,R,R*)-2,3,5-trimetil-6-(3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-[1,4]benzoquinona pura (**Ej-1A-3**, mezcla de estereoisómeros del compuesto **VIII-i**) (1.98 g, 40%). ¹H RMN (400 MHz, CDC13) δ (ppm): 2.54-2.40 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H), 1.56-1.02 (m, 24 H), 0.96 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 0.89-0.85 (m, 12 H).

Ejemplo 1B (no según la invención) *Síntesis del Compuesto IX-i, Trimetil-6-(3,7,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,10,14-tetraenil)-[1,4]benzoquinona*



Etapa 1: Un matraz 2 L 3-N se cargó con 2,3,5-trimetil-bencen-1,4-diol (**Ej-1B-1**) (50 g, 0,33 mol) y MEK (750 mL) para producir una solución de color ámbar. Se cargó carbonato potásico (210 g, 1,64 mol) en la solución. Después de 30 min a T_a se añadió MeI (81,2 mL, 1,31 mol) a la suspensión de color marrón. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 72 h. Después de enfriar a T_a, la mezcla de reacción se concentró hasta secarla mediante evaporación giratoria para proporcionar una pasta de color blanco. La pasta se lavó con EtOAc (3 x 300 mL). Los extractos de EtOAc se combinaron y se concentraron mediante evaporación giratoria. El aceite resultante de color marrón amarilloso se sometió a cromatografía (80:20 / Heptanos:EtOAc) para producir 1,4-dimetoxi-2,3,5-trimetil-benceno (**Ej-1B-2**) (47,2 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.55 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H).

Etapa 2: Se cargó un matraz con 1,4-dimetoxi-2,3,5-trimetil-benceno (**Ex-1B-2**) (47,2 g, 0,26 mol), ácido acético glacial (250 mL), y paraformaldehído (39,3 g, 1,31 mol) para producir una suspensión de color amarillo. Se hizo borbotear gas HCl anhidro a través de la mezcla de reacción durante 1,5 h, produciendo una solución transparente de color ámbar. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (300 mL) y se extrajo con MTBE (3 x 300 mL). Las capas combinadas de MTBE se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria. La purificación del producto crudo mediante cromatografía en columna (95:5 / Heptanos: EtOAc) produjo 48,7 g de 1-clorometil-2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-benceno (**Ej-1B-3**) (81%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.76 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H).

Etapa 3: Se cargó un matraz con 1-clorometil-2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-benceno (**Ej-1B-3**) (6,37 g, 27,9 mmol) y ACN (10 mL), a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió al matraz una solución de CAN (31,3 g, 57,1 mmol) en agua (10 mL). Después de 1 h la mezcla de reacción se extrajo con MTBE (3 x 50 mL). Las capas combinadas de MTBE se lavaron entonces con agua (50 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria. La trituración del producto crudo con MeOH produjo 4,49 g de 2-clorometil-3,5,6-trimetil-[1,4]benzoquinona (**Ej-1B-4**) (81%) en forma de un sólido de color amarillo-anaranjado fuerte. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.77 (s, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H).

Etapa 4: Un matraz 3-N 100 mL se cargó con PCl₃ (2,8 mL, 31,6 mmol) y DMF seco (32 mL), a continuación se agitó a T_a durante 1 h. En un matraz distinto de 50 mL, se cargó farnesol (**Ej-1B-5**) (10,0 g, 45,2 mmol) y DMF (10 mL). La solución de PCl₃/DMF se transfirió a continuación a la solución de farnesol, y la solución resultante de color naranja oscuro fue agitada durante 1 h. La reacción se extinguió mediante adición de NaHCO₃ sólido (2,5 g, 63,2 mmol). El disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria de alto vacío

para producir un residuo oleoso de color naranja. Se añadió al residuo MTBE (40 mL) y agua (40 mL). La fase acuosa se lavó con MTBE (3 x 20 mL). Las capas de MTBE se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y finalmente se concentraron mediante evaporación giratoria para producir 1-cloro-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trieno (**Ej-1B-6**) en forma de un aceite amarillo (9,89 g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.47 (t-ancho, $J=8.3$ Hz, 1 H), 5.15-5.07 (m, 2 H), 4.12 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 2.18-1.95 (m, 8 H), 1.75 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.62 (s, 6 H).

Etapas 5: Un matraz 3-N 250 mL se inertizó y se cargó con TMS-propino (6,90 mL, 46,2 mmol) y THF (90 mL). La reacción se enfrió a -40°C , después de lo cual se añadió BuLi (18,5 mL, 46,2 mmol). Después de 45 min, la reacción se enfrió adicionalmente (-70°C) y una solución pre-enfriada (-70°C) de 1-cloro-3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trieno (**Ej-1B-6**) (8,9 g, 37,0 mmol) en THF (50 mL) se añadió durante 10 min. Después de 1 h, la reacción se calentó a T_a y se extinguió mediante adición de NH_4Cl saturado (20 mL) y MTBE (25 mL). La capa acuosa se separó y se lavó con MTBE (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para producir un líquido de color amarillo (10,3 g). El aceite crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (99:1 / Heptanos:MTBE) para proporcionar trimetil-(6,10,14-trimetil-pentadeca-5,9,13-trien-1-inil)-silano (**Ej-1B-7**). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.22-5.16 (m, 1 H), 5.16-5.08 (m, 2 H), 2.27-2.22 (m, 4 H), 2.15-1.94 (m, 8 H), 1.70 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.62 (s, 6 H), 0.17 (s, 9 H).

Etapas 6: Un matraz A 3-N 250 se cargó con trimetil-(6,10,14-trimetil-pentadeca-5,9,13-trien-1-inil)-silano (**Ej-1B-7**) (19,38 g, 64,1 mmol) y NaOEt (42 mL de una solución al 21% peso/peso, 112 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 h. Después de enfriarla a T_a , la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (100 mL) y agua (100 mL) y a continuación se filtró para eliminar el sólido presente en la interfase de la fase. La capa acuosa se extrajo con MTBE (3 x 100 mL). Las capas de MTBE combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron mediante evaporación giratoria para producir 12,43 g de 6,10,14-trimetil-pentadeca-5,9,13-trien-1-ina (**Ej-1B-8**) en forma de un aceite de color naranja oscuro (96%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.23-5.17 (m, 1 H), 5.17-5.07 (m, 2 H), 2.29-1.95 (m, 13 H), 1.70 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.62 (s, 6 H).

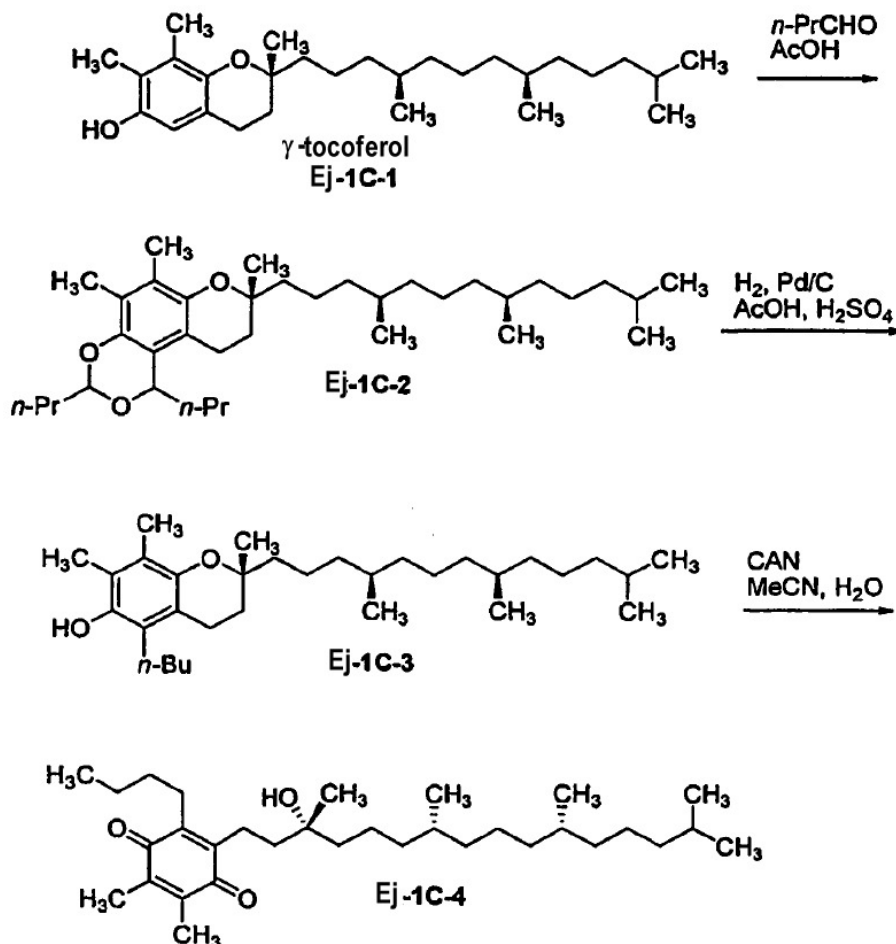
Etapas 7: Un matraz 3-N 250 mL equipado con un termómetro, una barra de agitación, y un adaptador de vacío equipado con una llave de paso, se evacuó, se secó con llama, y se lavó con N_2 (3x) a través de una línea de Schlenk de colector único. A continuación se cargó en el matraz dicloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio (Cp_2ZrCl_2) (2,16 g, 7,4 mmol) y DCE seco (40 mL). La mezcla de reacción se enfrió a -20°C . Se añadió gota a gota AlMe_3 (36,8 mL, 73,6 mmol) durante 5 min para generar una suspensión. Después de 15 min. a -20°C , se añadió (220 μL , 12,3 mmol) gota a gota durante 5 min. para producir una solución amarillo-verdosa. Después de agitar durante 30 min. a -20°C , se añadió una solución de 6,10,14-trimetil-pentadeca 5,9,13-trien-1-ina (**Ej-1B-8**) (6,0 g, 24,6 mmol) en DCE seco (20 mL) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se volvió marrón oscura, a continuación de color ámbar. Se dejó que la reacción se calentara a T_a durante 2 h. El análisis de ^1H RMN de un alícuota que se ha extinguido con DCl reveló un 95% de incorporación de deuterio. El disolvente se eliminó *en vacío* a T_a . El residuo resultante se lavó con heptanos (2 x 40 mL) a través de una frita de vidrio sinterizado hacia un matraz inertizado 250 mL 3-N equipado con una barra de agitación y un adaptador de vacío equipado con una llave de paso. La reacción se dejó enfriar durante la noche.

El disolvente se eliminó en vacío y se reemplazó mediante adición de THF desgasificado seco (40 mL). Un alícuota que se ha extinguido de la mezcla de reacción reveló >92% de incorporación de deuterio mediante espectroscopia ^1H RMN. Una solución de 2-clorometil-3,5,6-trimetil-[1,4]benzoquinona (**Ej-1B-4**) (3,0 g, 15,0 mmol) en THF desgasificado seco (20 mL) se añadió al matraz, el cual se enfrió a continuación a 0°C . En un matraz distinto de 50 mL inertizado, se cargó $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2$ (750 mg, 1,3 mmol) y THF seco desgasificado (20 mL). Se añadió BuLi (1,4 mL, 2,6 mmol) a la suspensión de Ni(II) de color marrón para generar una solución de color rojo sangre. La solución se agitó durante 5 min., a continuación se añadió a la solución de vinilalano/quinona (**Ej-1B-9/Ej-1B-4**). La solución ámbar se volvió de color gris. Después de 5 min, la reacción se completó mediante análisis de ^1H RMN de un alícuota extinguido.

La reacción se extinguió mediante la adición muy lenta de 1 M HCl (debe utilizarse una gran precaución en este procedimiento ya que es extremadamente exotérmico), de tal manera que la temperatura no exceda de 15°C . La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (20 mL). La suspensión resultante se filtró. La capa acuosa del filtrado se lavó con MTBE (3 x 25 mL). Las capas de MTBE combinado se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron mediante evaporación giratoria para producir un aceite ámbar (12 g). La purificación del aceite crudo mediante cromatografía en columna (heptano a 1:2 /heptano:DCM) produjo 2,3,5-trimetil-6-(3,7,11,15-tetrametil-hexadeca-2,6,10,14-tetraenil)-[1,4]benzoquinona (**Ej-1B-11**, o compuesto **IX-i**) (5,25 g, 83%, >96% a/a mediante HPLC). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.11-5.05 (m, 3 H), 4.98-4.95 (m, 1 H), 3.21 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.10-1.94 (m, 21 H), 1.76 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H).

Ejemplo 1C

(*R,R,R*)-2-butil-3-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5,6-dimetil-[1,4]benzoquinona



Etapa 1: Un matraz Rb de 25 mL se cargó con butiraldehído (155 mg, 2,16 mmol), AcOH (2 mL) y H₂SO₄ (1 gota). Al matraz se añadió a continuación una solución de (+)- γ -tocoferol (**Ej-1C-1**) (300 mg, 0,72 mmol) en AcOH (3 mL) gota a gota durante 2 h mediante bomba de jeringa. La reacción se agitó a continuación durante 16 h y se monitorizó mediante TLC (9:1 Hept:EtOAc). La reacción se diluyó a continuación con agua (15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria para producir 7,9,10-trimetil-2,4-dipropil-7-(4,8,12-trimetil-tridecil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3,8-trioxa-fenantreno (**Ej-1C-2**) en forma de un aceite amarillado (425 mg, >100%), que fue utilizado sin purificación adicional.

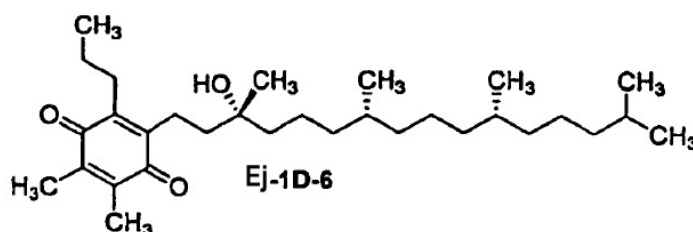
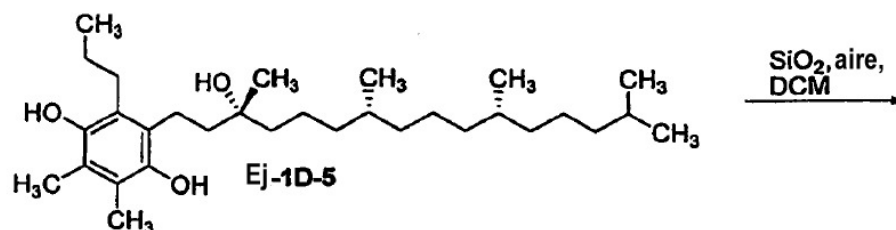
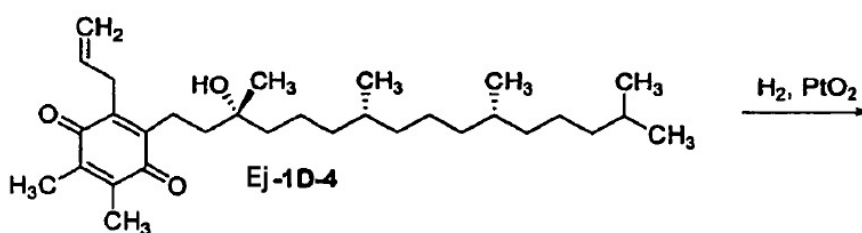
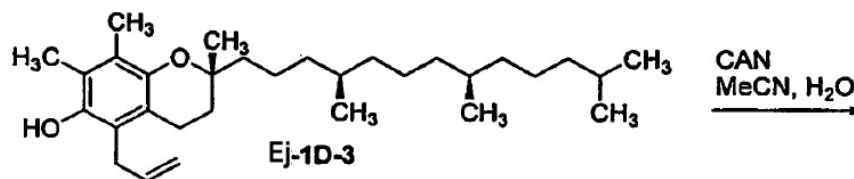
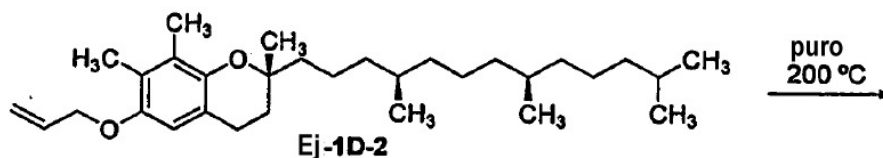
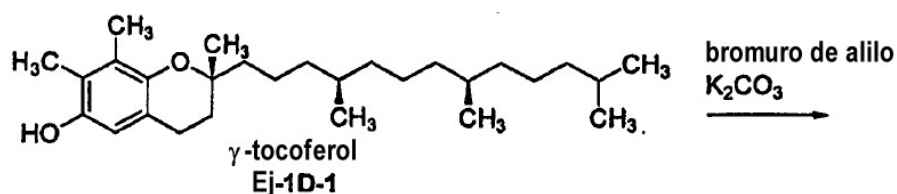
Etapa 2: Una solución de 7,9,10-trimetil-2,4-dipropil-7-(4,8,12-trimetil-tridecil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3,8-trioxa-fenantreno (**Ej-1C-2**) (180 mg de la forma de material crudo anterior) en AcOH (10 mL) y H₂SO₄ concentrado (10 gotas) se hidrogenó (H₂, 50 psi, T_a) con 5% Pd/C (20 mg de 50% peso/ peso húmedo) a T_a durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celite. El celite se enjuagó con DCM (2 x 2 mL). La capa de DCM se concentró mediante evaporación giratoria para obtener un aceite de color marrón claro. El aceite se disolvió en DCM (15 mL) y se hizo pasar a través de un tapón de sílice. El DCM se concentró mediante evaporación giratoria para producir (*R,R,R*)-5-butil-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-ol (**Ej-1C-3**) en forma de un aceite turbio de color amarillo (165 mg, >100 %), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapa 3: Se cargó un matraz RB de 50 mL con (*R,R,R*)-5-butil-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-ol (**Ej-1C-3**) (120 mg, 0,25 mmol) y ACN (25 mL), a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de CAN (268 mg, 0,49 mmol) en agua (1 mL) gota a gota durante 1 min a la reacción, dando como resultado una solución de color naranja fuerte. Después de 10 min, la reacción se considera completa (TLC - 9:1 hept:EtOAc). La reacción se diluyó con DCM (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se lavó con

DCM (10 mL). Las capas de DCM se lavaron con salmuera (5 mL), se pasaron a través de un tapón de sílice y se concentraron mediante evaporación giratoria para producir (*R,R,R*)-2-butil-3-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5,6-dimetil-[1,4]benzoquinona (**Ej-1C-4**) como un aceite de color naranja (105 mg, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.56-2.52 (m, 2 H), 2.47 (t-ancho, *J*= 6.9 Hz, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 1.55-1.02 (m, 28 H), 0.95 (t-ancho, *J*= 5.6 Hz, 3 H), 0.89-0.85 (m, 15 H).

Ejemplo 1D

(*R,R,R*)-2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5,6-dimetil-3-propil-[1,4]benzoquinona



Etapa 1: (+)- γ -tocoferol (**Ej-1D-1**) (300 mg, 0,72 mmol), K_2CO_3 (199 mg, 1,44 mmol), bromuro de alilo (182 μ L, 1,44 mmol) y acetona (8 mL) se cargaron en un matraz RB de 50 mL. La reacción se calentó a reflujo durante 20 h, tiempo después del cual se consideró completa por TLC (1:5 EtOAc:Hept). La reacción se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3 x 10 mL). Las capas de DCM combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria para producir un aceite de color amarillo pálido. El aceite se hizo pasar rápidamente a través de un tapón de sílice (1:1: DCM:Heptano). Después de la concentración del eluyente, se obtuvo (*R,R,R*)-6-aliloxi-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-croman (**Ej-1D-2**) en forma de un aceite incoloro (334 mg, >100 %), que se utilizó sin purificación adicional.

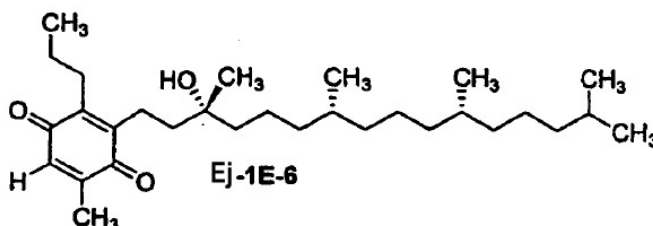
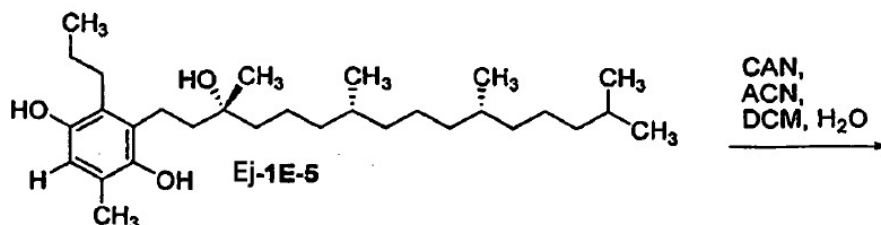
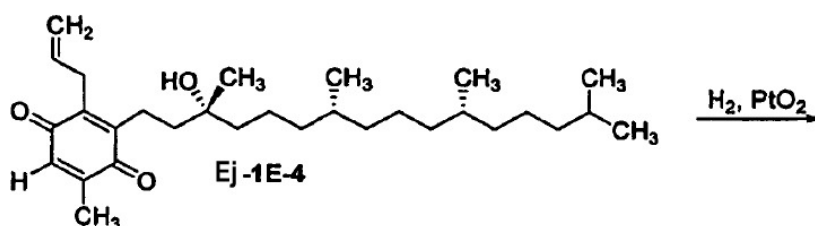
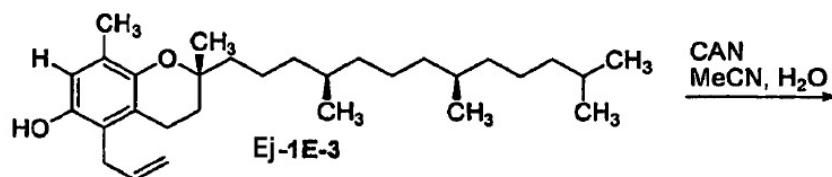
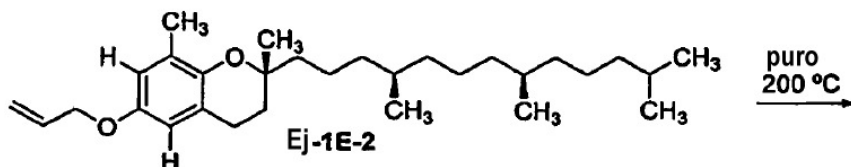
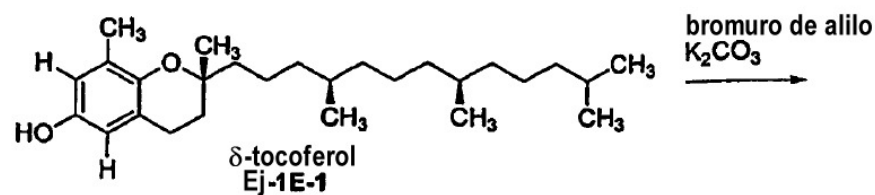
Etapa 2: (*R,R,R*)-6-aliloxi-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-croman (**Ej-1D-2**) (0,33 g, 0,72 mmol) se calentó a 200 °C durante 1 h, tiempo después del cual la reacción se consideró completa (TLC). La reacción se enfrió a continuación a T_a y se purificó mediante cromatografía flash (1:1 DCM:Heptano) para producir el producto reestructurado (*R,R,R*)-5-alil-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-ol (**Ej-1D-3**) (112 mg, 34%), que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 3: Se cargó un matraz RB de 50 mL con (*R,R,R*)-5-alil-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-ol (**Ej-1D-3**) (120 mg, 0,26 mmol) y ACN (20 mL), a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de CAN (285 mg, 0,52 mmol) en agua (1 mL) gota a gota durante 1 min a la reacción dando como resultado una solución de color naranja fuerte. Después de 15 min, la reacción se consideró completa (TLC - 9:1 hept:EtOAc). La reacción se diluyó con MTBE (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se lavó con MTBE (3 x 10 mL). Las capas de MTBE combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria para producir un aceite de color naranja. El aceite se disolvió en DCM (10 mL) y se pasó a través de un tapón de sílice. El eluyente de DCM se concentró mediante evaporación giratoria para producir (*R,R,R*)-2-alil-3-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5,6-dimetil-[1,4]benzoquinona (**Ej-1D-4**) en forma de un aceite de color naranja (100 mg, 80%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.83 (ddt, 1 H), 5.10-5.05 (m, 2 H), 3.29 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.59-2.45 (m, 2 H), 2.04 (s, 6 H), 1.56-1.00 (m, 24 H), 1.25 (s, 3 H), 0.89-0.85 (m, 12 H).

Etapa 4: (*R,R,R*)-2-alil-3-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5,6-dimetil-[1,4]benzoquinona (**Ej-1D-4**) (50 mg, 0,1 mmol) se hidrogenó utilizando PtO_2 (5 mg) a 50 psi durante 2 h en una solución de EtOAc (5 mL). La suspensión se filtró a través de celite, el cual se enjuagó con DCM (2 x 2mL). La solución de color amarillo pálido se concentró mediante evaporación giratoria para producir un aceite de color amarillo pálido (**Ej-1D-5**). El aceite se disolvió en DCM (5 mL) y se agitó con sílice (~20 mg) durante 5 días. La suspensión de color amarillo fuerte se filtró a través de un tapón de algodón y se concentró mediante evaporación giratoria para producir (*R,R,R*)-2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5,6-dimetil-3-propil-[1,4]benzoquinona (**Ej-1D-6**) como un aceite de color amarillo fuerte (38 mg, 76 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.57-2.52 (m, 2 H), 2.48-2.44 (m, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 1.57-1.04 (m, 26 H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.89-0.85 (m, 15 H).

Ejemplo 1E

(*R,R,R*)-3-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5-metil-2-propil-[1,4]benzoquinona



Etapa 1: (+)- δ -tocoferol (**Ej-1E-1**) (1,04 g, 2,58 mmol), K_2CO_3 (715 mg, 5,17 mmol), bromuro de alilo (450 μL , 5,17 mmol) y acetona (10 mL) se cargaron en un matraz RB de 50 mL. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h, tiempo tras el cual se consideró completa mediante TLC (1:5 EtOAc:Hept). La reacción se diluyó con agua (10 mL) y DCM (10 mL). La capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3 x 10 mL). Las capas combinadas de DCM se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria para producir un líquido de color amarillo pálido (1,09 g). El líquido se hizo pasar rápidamente a través de un tapón de sílice (1:1: DCM:hept). Después de la concentración del eluyente, se obtuvo (*R,R,R*)-6-aliloxi-2,8-dimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-cromano (**Ej-1E-2**) como un aceite transparente incoloro (0,97 g, 85 %).

Etapa 2: (*R,R,R*)-6-aliloxi-2,8-dimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-cromano (**Ej-1E-2**) (0,97 g, 2,19 mmol) se calentó a 200 $^\circ\text{C}$ durante 3 h, tiempo tras el cual la reacción se consideró completa (^1H RMN - 4:1 mezcla de isómeros). La reacción se enfrió a continuación a T_a para producir (*R,R,R*)-5-alil-2,8-dimetil-2-(4,8,12-

trimetil-tridecil)-croman-6-ol (**Ej-IE-3**) como un aceite de color marrón (0,97 g, 100 %), que se continuó hacia la siguiente etapa sin purificación adicional.

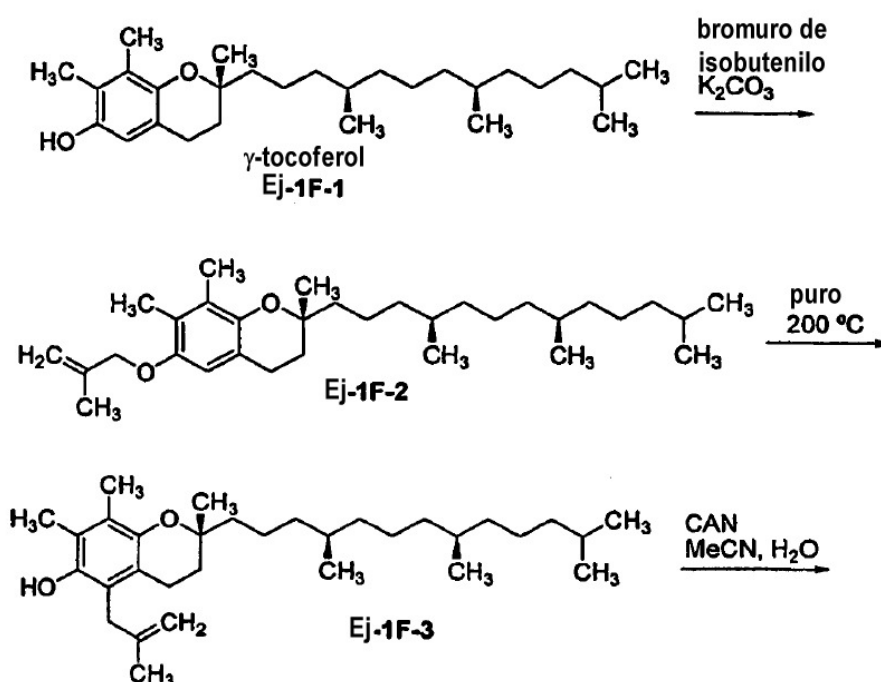
Etapa 3: Se cargó un matraz RB de 50 mL con (*R,R,R*)-5-alil-2,8-dimetil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-ol (**Ej-IE-3**) (280 mg, 0,63 mmol) y ACN (14 mL), a continuación se enfrió a 0 °C. Una solución de CAN (710 mg, 1,30 mmol) en agua (2 mL) se añadió gota a gota durante 1 min a la reacción, dando como resultado una solución de color naranja fuerte. Después de 15 min, la reacción se consideró completa (TLC - 5:1 hept:EtOAc). La reacción se extrajo con MTBE (3 x 15 mL). Las capas de MTBE combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria para producir (*R,R,R*)-2-alil-3-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5-metil-[1,4]benzoquinona (**Ej-IE-4**) como un aceite de color naranja (270 mg, 96%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.59 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 5.82 (ddt, 1 H), 5.10-5.06 (m, 2 H), 3.27 (d, *J*= 6.2 Hz, 2 H), 2.60-2.56 (m, 2 H), 2.06 (s, 6 H), 1.59-1.04 (m, 21 H), 0.89-0.85 (m, 15 H).

Etapa 4: (*R,R,R*)-2-alil-3-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5-metil-[1,4]benzoquinonas (**Ej-IE-4**) (115 mg, 0,25 mmol) se hidrogenó utilizando PtO₂ (6 mg) a 50 psi durante 3 h en una solución de EtOAc (7 mL). La suspensión se filtró a través de sílice, que se enjuagó con EtOAc (40 mL). La solución se concentró mediante evaporación giratoria para producir (*R,R,R*)-3-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5-metil-2-propil-bencen-1,4-diol (**Ej-IE-5**) en forma de un aceite transparente incoloro (110 mg, 96%), que se continuó hacia la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Se cargó un matraz RB de 50 mL con (*R,R,R*)-3-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5-metil-2-propil-bencen-1,4-diol (**Ej-IE-5**) (110 mg, 0,24 mmol), ACN (15 mL) y DCM (2 mL), a continuación se enfrió a 0 °C. una solución de CAN (269 mg, 0,49 mmol) en agua (1 mL) se añadió gota a gota durante 1 min a la reacción, dando como resultado una solución de color naranja fuerte. La reacción se agitó durante 15 min, a continuación se diluyó con agua (5 mL). La capa acuosa se lavó con DCM (3 x 30 mL). Las capas combinadas de DCM se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria para producir un aceite de color naranja. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente - hept a 20:1 hept.:EtOAc) para producir (*R,R,R*)-3-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-5-metil-2-propil-[1,4]benzoquinona (**Ej-IE-6**) como un aceite de color naranja (50 mg, 44 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.56 (s, 1 H), 2.58-2.54 (m, 2 H), 2.45 (t, *J*= 7.9 Hz, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 1.55-1.04 (m, 26 H), 1.00 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H), 0.89-0.85 (m, 15 H).

Ejemplo 1F

(*R,R,R*)-2-(3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametil-hexadecil)-3-isobutil-5,6-dimetil-[1,4]benzoquinona



5

10

15

25

mg, 76%). ^1H RMN δ (ppm): 2.58-2.53 (m, 2 H), 2.40 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 1.84 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H) 1.56-1.03 (m, 27 H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 0.90-0.84 (m, 12 H).

Ejemplo 2

Cribado inicial para compuestos redox efectivos

5 Se realizó un cribado inicial para identificar compuestos efectivos para la mejora de trastornos redox. Las muestras de ensayo, 4 compuestos de referencia (idebenona, decilubiquinona, Trolox y acetato de α -tocoferol), y controles de disolventes se sometieron a prueba para su habilidad de rescatar fibroblastos de FRDA estresados, mediante adición de L-butionin-(S,R)-sulfoximina (BSO), tal como se describe en Jauslin et al., Hum. Mol. Genet. 11(24):3055 (2002), Jauslin et al., FASEB J. 17:1972-4 (2003), y en la Solicitud de Patente Internacional WO 2004/003565. Se ha
10 mostrado que los fibroblastos dérmicos humanos procedentes de pacientes de ataxia de Friedreich, son hipersensibles a la inhibición de la síntesis *de novo* de glutatión (GSH) con L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO), un inhibidor específico de GSH sintetasa (Jauslin et al., Hum. Mol. Genet. 11(24):3055 (2002)). Esta muerte celular específica mediada por BSO puede ser evitada mediante la administración de antioxidantes o moléculas implicadas en la vía del antioxidante, tal como α -tocoferol, quinonas de cadena corta, selenio, o miméticos de peroxidasa de glutatión de molécula pequeña. Sin embargo, los antioxidantes difieren en su potencia, es decir, la concentración a la que son capaces de rescatar los fibroblastos de FRDA estresados por BSO. Con este ensayo las concentraciones de EC₅₀ de los compuestos de prueba se determinaron y se compararon con antioxidantes de referencia conocidos.

Se adquirió MEM (un medio enriquecido en aminoácidos y vitaminas, n° de catálogo 1-31F24-I) y el medio 199 (M199, n° de catálogo 1-21F22-I) con Sales equilibradas de Earle, sin rojo fenol, de Bioconcept. Se obtuvo suero fetal bovino de los laboratorios PAA. El factor de crecimiento de fibroblastos básico y el factor de crecimiento epidérmico fueron adquiridos de Pepro-Tech. Se adquirió mezcla de Penicilina-estreptomicina-glutamina, L-butionina (S,R)-sulfoximina, acetato de (+)- α -tocoferol, decilubiquinona, e insulina de páncreas bovino, de Sigma. Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico) se obtuvo de Fluka. Se obtuvo Idebenona de Chemo Iberica. Se adquirió calceína AM de Molecular Probes. El medio de cultivo celular se realizó combinando 125 ml M199 EBS, 50
20 ml de suero fetal bovino, 100 U/ml penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ estreptomicina, 2 mM de glutamina, 10 $\mu\text{g/ml}$ de insulina, 10 ng/ml EGF, and 10 ng/ml bFGF; MEM EBS se añadió para llevar el volumen hasta 500 ml. Una solución de 10 mM de BSO se preparó, disolviendo 444 mg BSO en 200 ml del medio con la posterior esterilización por filtrado. Durante el transcurso de los experimentos, esta solución se almacenó a +4°C. Las células fueron obtenidas de los Depósitos de Células de Coriell (Camden, NJ; número de depósito GM04078) y se cultivaron en placas de cultivo tisular de 10
25 cm. Cada tercer día, se dividieron a una relación de 1:3.

Las muestras de ensayo se suministraron en viales de 1,5 ml. Los compuestos fueron diluidos con DMSO, etanol o PBS para dar como resultado 5 mM de una solución madre. Una vez disueltos, se almacenaron a -20 °C. Se disolvieron antioxidantes de referencia (idebenona, decilubiquinona, acetato de α -tocoferol y trolox) en DMSO.

Las muestras de ensayo fueron cribadas de acuerdo al siguiente protocolo:

35 Un cultivo con fibroblastos de FRDA se inició a partir de un vial de 1 ml con aproximadamente 500.000 células almacenadas en nitrógeno líquido. Las células se propagaron en placas de cultivo celular dividiéndolas cada tercer día en una relación de 1:3 hasta que estuvieron disponibles nueve placas. Una vez confluentes, se cosecharon los fibroblastos. Para 54 placas de micro titulación (MTP-96 pocillos) se re-suspendieron un total de 14,3 millones de células (pasaje ocho) en 480 ml del medio, correspondiente a 100 μl del medio con 3.000 células/pocillo. Las células
40 restantes se distribuyeron en placas de cultivo de células de 10 cm (500.000 células/placa) para su propagación. Las placas se incubaron durante la noche a 37 °C en una atmósfera con 95% de humedad y 5% de CO₂ para permitir la unión de las células a la placa de cultivo.

Se añadió un medio MTP (243 μl) a un pocillo de la placa de microtitulación. Los compuestos de ensayo se descongelaron, y 7,5 ml de una solución madre de 5 mM se disolvió en el pocillo, que contenía 243 μl del medio, dando como resultado una solución maestra de 150 μM . Se realizaron diluciones en serie a partir de la solución maestra. El periodo entre las etapas de dilución única se mantuvo tan corto como fue posible, generalmente no más de 1 segundo.

Las placas se dejaron durante la noche en la incubadora de cultivos celulares. Al día siguiente, 10 μl de una solución de 10nM de BSO se añadió a los pocillos, dando como resultado una concentración final de 1nM de BSO. Cuarenta y ocho horas después, se examinaron tres placas bajo un microscopio de contraste de fase para verificar que las células en el 0% de los controles (pocillos E1-H1) estaban claramente muertas. El medio de todas las placas se desechó, y el líquido restante se eliminó golpeando suavemente la tapa vuelta al revés sobre una servilleta de papel.

100 μl de PBS que contenían 1,2 μM de Calceína AM se añadieron a continuación a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 50-70 minutos a temperatura ambiente. Después de ese tiempo se desechó el PBS, la placa se

golpeó suavemente sobre una servilleta de papel y se leyó la fluorescencia (longitudes de onda de excitación/emisión de 485 nm y 525 nm, respectivamente) en un lector Gemini. Los datos se importaron en Microsoft Excel (EXCEL es una marca registrada de Microsoft Corporation para un programa de hoja de cálculo), y se utilizó para calcular la concentración del EC₅₀ para cada compuesto.

- 5 Los compuestos se sometieron a prueba tres veces, es decir, el experimento se realizó tres veces, aumentando en uno el número de pasaje de las células con cada repetición.

- 10 Los disolventes (DMSO, etanol, PBS) no tuvieron ningún efecto perjudicial en la viabilidad de las células no tratadas con BSO, ni tampoco tuvieron una influencia beneficiosa sobre los fibroblastos tratados con BSO incluso en las concentraciones más elevadas sometidas a ensayo (1%). Ninguno de los compuestos mostró auto-fluorescencia. La viabilidad de los fibroblastos no tratados con BSO se estableció como del 100%, y la viabilidad de las células tratadas con el compuesto y con BSO se calculó en relación a este valor.

La siguiente tabla resume el EC₅₀ para la alfa-tocoferol quinona y los cuatro compuestos de control.

Compuesto	EC ₅₀ [μM]				
	Valor 1	Valor 2	Valor 3	Media	Desv. estándar
α-tocoferol quinona	0,000001	0,000003	2E-07	1,40E-06	1,44E-06
Decilubiquinona	0,05	0,035	0,03	0,038	0,010
Acetato de α-tocoferol	0,4	0,15	0,35	0,30	0,13
Idebenona	1,5	1	1	1,2	0,3
Trolox	9	9	8	8,7	0,6

Ejemplo 3

- 15 *Cribado de compuestos de la invención*

Los compuestos de la invención se sometieron a prueba utilizando el cribado descrito en el Ejemplo 2 para su habilidad para rescatar fibroblastos dérmicos humanos de pacientes con FRDA del estrés oxidativo. Este dato se utilizó para calcular su potencial como tratamientos de enfermedades.

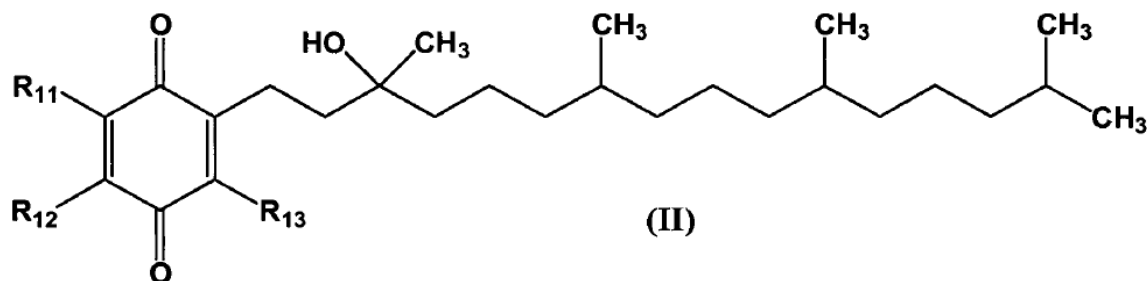
Ejemplo 4

- 20 *Administración de compuestos de la invención*

Un compuesto de la invención, tal como la alfa-tocoferol quinona, se presenta en una cápsula que contiene 30 mg del compuesto en un soporte farmacéuticamente aceptable. Una cápsula se toma por vía oral, una vez al día, preferiblemente durante el desayuno o el almuerzo. En caso de niños pequeños, la cápsula se rompe y su contenido se mezcla con la comida.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es uno o más de la fórmula:

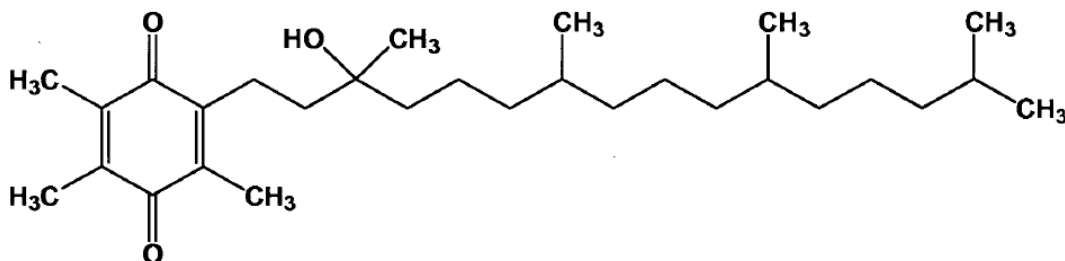


donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo -C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -CN, -F, -Cl, -Br, e -I, a condición de que si cualquiera de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no es H ni metilo; o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o hidrato de los mismos,

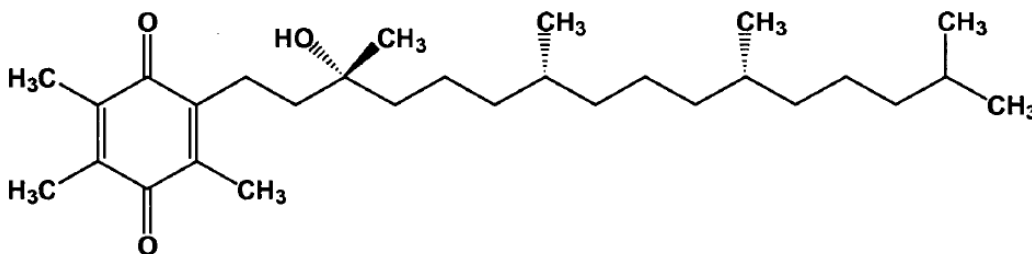
para su uso para tratar un trastorno mitocondrial;

en donde el trastorno mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en enfermedades mitocondriales hereditarias; epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); enfermedad de Leigh; síndrome de Kearns-Sayre (SKS); ataxia de Friedreich (FA); otras miopatías; cardiomiopatía; encefalomiopatía; acidosis tubular renal; enfermedades neurogenerativas; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedades neuromotoras; otras enfermedades neurológicas; epilepsia; enfermedades genéticas; enfermedad de Huntington; trastornos del estado de ánimo; esquizofrenia; trastorno bipolar; enfermedades asociadas a la edad; degeneración macular; y diabetes.

2. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde uno o más de los compuestos se selecciona de los compuestos de la fórmula:

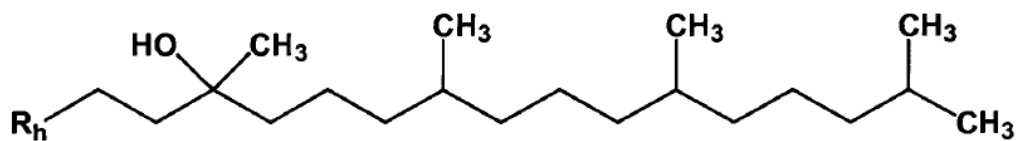


3. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, que es



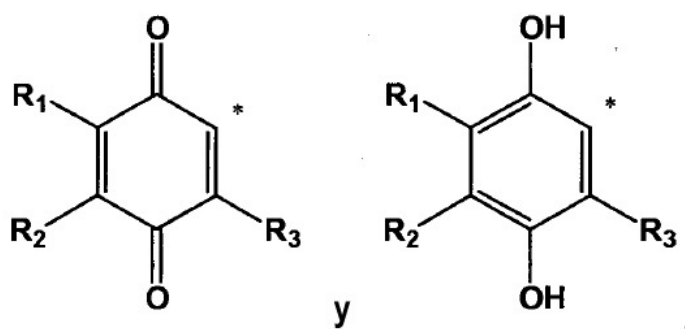
4. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde ninguno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es H y al menos uno de R_{11} , R_{12} , y R_{13} no es metilo.

5. Compuesto de la fórmula:



(I/III)

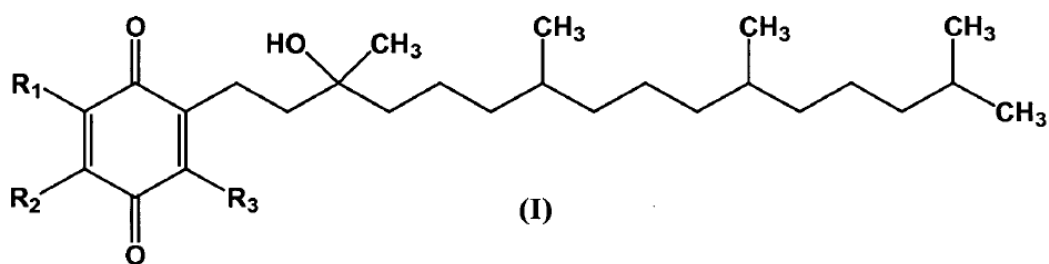
donde R_h se selecciona del grupo que consiste en:



donde * indica el punto de unión de R_h al resto de la molécula;

- 5 donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , -CN, -F, -Cl, -Br, e -I, a condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o hidrato de los mismos.

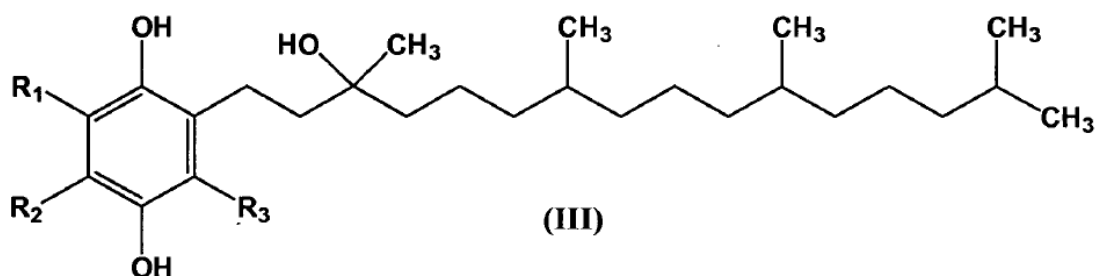
6. Compuesto de la fórmula:



(I)

- 10 donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , -CN, -F, -Cl, -Br, e -I, a condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; y una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o hidrato de los mismos.

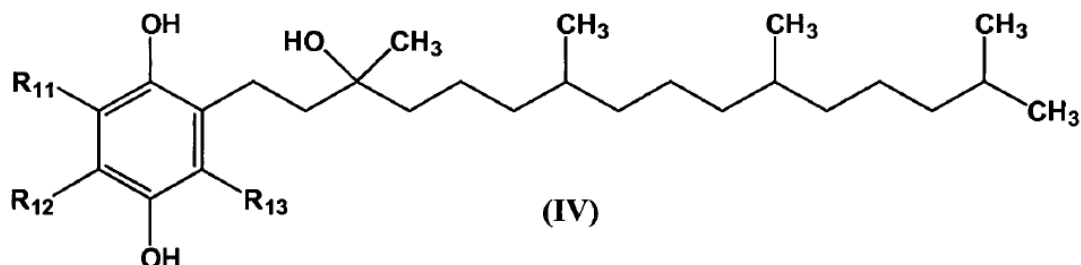
7. Compuesto de la fórmula:



(III)

donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , -CN, -F, -Cl, -Br, e -I, con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o hidrato de los mismos.

8. Compuesto que es uno o más de la fórmula IV:



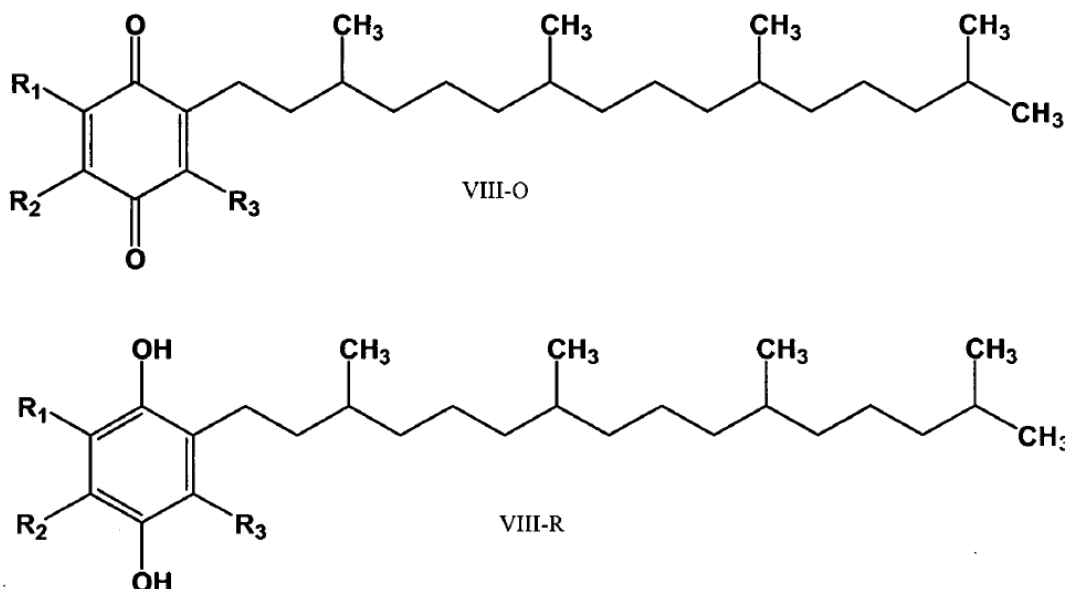
5

donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , -CN, -F, -Cl, -Br, e -I, a condición de que si cualquiera de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no es ni H ni metilo; o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o hidrato de los mismos,

para su uso para tratar un trastorno mitocondrial;

- 10 en donde el trastorno mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en enfermedades mitocondriales hereditarias; epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); enfermedad de Leigh; síndrome de Kearns-Sayre (SKS); ataxia de Friedreich (FA); otras miopatías; cardiomiopatía; encefalomiopatía; acidosis tubular renal; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedades neuromotoras; otras enfermedades neurológicas; epilepsia; enfermedades genéticas; enfermedad de Huntington; trastornos del estado de ánimo; esquizofrenia; trastorno bipolar; enfermedades asociadas a la edad; degeneración macular; y diabetes.

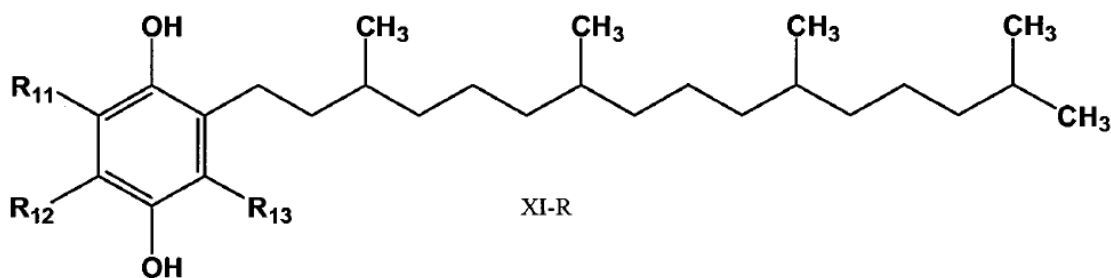
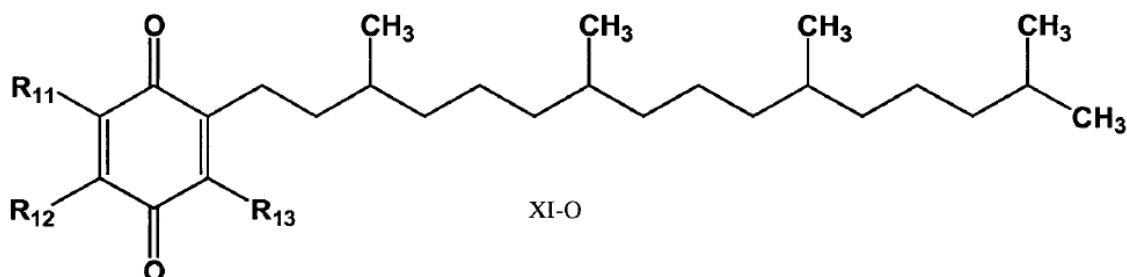
9. Compuesto seleccionado del grupo de compuestos en las fórmulas:



- 20 donde R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_4 , con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 no sea metilo; o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o hidrato de los mismos.

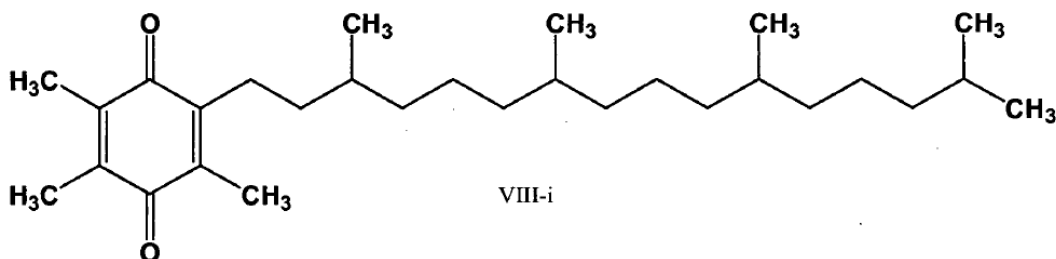
10. Compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 7, o 9 para su uso para tratar un trastorno mitocondrial.

11. Compuesto que es uno o más de la fórmula XI-O o de la fórmula XI-R:



donde R_{11} , R_{12} , y R_{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo -C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -CN, -F, -Cl, -Br, e -I, a condición de que si cualquiera de R_{11} , R_{12} , y R_{13} es H, entonces al menos uno de los otros dos sustituyentes no sea ni H ni metilo; o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato, o hidrato de los mismos, para su uso para tratar un trastorno mitocondrial.

12. Compuesto según la reivindicación 11 para su uso según se define en dicha reivindicación, que es



13. Compuesto según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de un trastorno mitocondrial seleccionado del grupo que consiste en enfermedades mitocondriales hereditarias; epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); enfermedad de Leigh; síndrome de Kearns-Sayre (SKS); y ataxia de Friedreich (FA).

14. Compuesto según la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Compuesto según la reivindicación 10 u 11 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en enfermedades mitocondriales hereditarias; epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); enfermedad de Leigh; síndrome de Kearns-Sayre (SKS); ataxia de Friedreich (FA); otras miopatías; cardiomiopatía; encefalomiopatía; acidosis tubular renal; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedades neuromotoras; otras enfermedades neurológicas; epilepsia; enfermedades genéticas; enfermedad de Huntington; trastornos del estado de ánimo; esquizofrenia; trastorno bipolar; enfermedades asociadas a la edad; degeneración macular; diabetes; y cáncer.

16. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en enfermedades mitocondriales hereditarias; epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente

cerebrovascular (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); enfermedad de Leigh; síndrome de Kearns-Sayre (SKS); y ataxia de Friedreich (FA).

17. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF).

5 18. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS).

19. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON).

10 20. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Leigh.

21. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es síndrome de Kearns-Sayre (SKS).

22. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es ataxia de Friedreich (FA).

15 23. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Parkinson.

24. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Huntington.

20 25. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Alzheimer.

26. Compuesto según la reivindicación 2 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

25 27. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en enfermedades mitocondriales hereditarias; epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); enfermedad de Leigh; síndrome de Kearns-Sayre (SKS); y ataxia de Friedreich (FA).

28. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF).

30 29. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, accidente cerebrovascular (MELAS).

30. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON).

35 31. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Leigh.

32. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es síndrome de Kearns-Sayre (SKS).

33. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es ataxia de Friedreich (FA).

40 34. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Parkinson.

35. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Huntington.

36. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Alzheimer.

37. Compuesto según la reivindicación 3 para su uso según se define en dicha reivindicación, en donde el trastorno mitocondrial es esclerosis lateral amiotrófica (ELA).