

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 081**

51 Int. Cl.:

**C07C 235/78** (2006.01)

**C07C 235/32** (2006.01)

**A61K 31/16** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 27/00** (2006.01)

**A61P 21/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2008** **E 18198941 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020** **EP 3456707**

54 Título: **Derivados de 4-(p-quinonil)-2-hidroxiбутanamida para el tratamiento de enfermedades mitocondriales**

30 Prioridad:

**06.11.2007 US 212607 P**

**06.11.2007 US 212707 P**

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

**10.02.2021**

73 Titular/es:

**PTC THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**100 Corporate Court, Middlesex Business Center**  
**South Plainfield, NJ 07080, US**

72 Inventor/es:

**JANKOWSKI, ORION, D.;**  
**WESSON, KIERON, E.;**  
**MOLLARD, PAUL y**  
**SHRADER, WILLIAM, D**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 805 081 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

Derivados de 4-(p-quinonil)-2-hidroxiбутanamida para el tratamiento de enfermedades mitocondriales

5 **Campo técnico**

La solicitud describe compuestos y composiciones útiles para el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades, retraso en el desarrollo y síntomas relacionados con trastornos mitocondriales, tales como ataxia de Friedreich, Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber, Síndrome de Kearns-Sayre, miopatía mitocondrial, encefalopatía, lactacidosis, e ictus y accidentes cerebro vasculares, y para modular biomarcadores de energía en un sujeto. Los compuestos y composiciones de la presente invención son administradas a un sujeto con el propósito de compensar la disfunción mitocondrial y mejorar funciones mitocondriales. También se describen composiciones y compuestos útiles en tratar otros trastornos tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la de Huntington y de Parkinson.

15 **Antecedentes**

Las mitocondrias son orgánulos en las células eucariotas, denominadas popularmente como "centro energético" de la célula. Una de sus funciones principales es la fosforilación oxidativa. El trifosfato de adenosina (ATP) molecular funciona como una reserva "energética" o soporte de energía en la célula, y células eucariotas obtenidas en su mayoría de su ATP de los procesos bioquímicos realizados por la mitocondria. Estos procesos bioquímicos incluyen el ciclo de ácido cítrico (el ciclo del ácido tricarboxílico o ciclo de Krebs), que genera el dinucleótido de adenina de niconamida reducido (NADH + H<sup>+</sup>) de niconamida adenina dinucleótido oxidada (NAD<sup>+</sup>), y la fosforilación oxidativa, durante la cual el NADH + H<sup>+</sup> se oxida de nuevo a NAD<sup>+</sup>. (El ciclo de ácido cítrico también reduce la flavina adenina dinucleótido o FAD a FADH<sub>2</sub>; el FADH<sub>2</sub> también participa en la fosforilación oxidativa.)

Los electrones liberados por la oxidación de NADH + H<sup>+</sup> se lanzan bajo una serie de complejos de proteína (Complejo I, Complejo II, Complejo III, y Complejo IV) conocidos como la cadena respiratoria. Estos complejos se incorporan en la membrana interna de la mitocondria. El Complejo IV, en el extremo de la cadena, transfiere los electrones al oxígeno, que se reduce a agua. La energía liberada conforme estos electrones atraviesan los complejos se utiliza para generar un gradiente de protón a través de la membrana interior de la mitocondria, lo cual crea un potencial electroquímico a través de la membrana interna. Otro complejo de proteína, el Complejo V (que no se asocia directamente con los Complejos I, II, III y IV) utiliza la energía almacenada por el gradiente electroquímico para convertir ADP en ATP.

El ciclo de ácido cítrico y fosforilación oxidativa son precedidos por glicolisis, en el cual una molécula de glucosa se descompone en dos moléculas de piruvato, con una generación neta de dos moléculas de ATP por molécula de glucosa. Después, las moléculas de piruvato entran en la mitocondria, en la que se oxidan totalmente a CO<sub>2</sub> y a H<sub>2</sub>O a través de una fosforilación oxidativa (el proceso total se conoce como respiración aeróbica). La oxidación completa de las dos moléculas de piruvato a bióxido de carbono y agua produce aproximadamente por lo menos 28-29 moléculas de ATP, además de las 2 moléculas de ATP generadas por la transformación de glucosa en dos moléculas de piruvato. Si el oxígeno no está disponible, la molécula de piruvato no entra en la mitocondria, sino que se convierte a lactato, en el proceso de respiración anaeróbica.

El rendimiento neto total por molécula de glucosa de esa manera, es aproximadamente por lo menos 30-31 moléculas de ATP. El ATP se utiliza para energizar, directa o indirectamente, casi cada reacción bioquímica diferente en la célula. De esa manera, el suplemento (aproximadamente) de al menos 28 o 29 moléculas de ATP contribuidas por la fosforilación oxidativa durante la respiración aeróbica son críticas para el funcionamiento apropiado de la célula. La carencia de oxígeno evita la respiración aeróbica y resultará en una muerte eventual de casi todos los organismos aerobios; algunos pocos organismos, tal como levadura, tienen la capacidad de sobrevivir ya sea con la respiración aeróbica o anaeróbica.

Cuando las células en un organismo son privadas temporalmente de oxígeno, se utiliza la respiración anaeróbica hasta que la célula llega nuevamente a ser viable o muere. El piruvato generado durante la glicolisis se convierte a lactato durante la respiración anaeróbica. Se piensa que la acumulación de ácido láctico es responsable de la fatiga muscular durante períodos intensos de la actividad, cuando el oxígeno no puede ser proporcionado a las células musculares. Cuando el oxígeno otra vez llega a ser viable, el lactato se convierte de nuevo en piruvato para usarse en fosforilación oxidativa.

La disfunción mitocondrial contribuye a varios estados de enfermedad. Algunas enfermedades mitocondriales son debidas a mutaciones o eliminaciones en el genoma mitocondrial. Si una proporción de umbral de mitocondria en la célula está defectuosa, y si una proporción umbral de tales células dentro de un tejido tiene una mitocondria defectuosa, puede resultar en síntomas de disfunción de tejido o de órganos. Prácticamente cualquier tejido puede ser afectado, y una gran variedad de síntomas pueden estar presentes, dependiendo del grado en el cual están implicados diferentes tejidos.

Una enfermedad es ataxia de Friedreich (FRDA o FA, por sus siglas en inglés). La ataxia de Friedreich es un trastorno neurodegenerativo y cardiodegenerativo recesivo autosómico causado por niveles disminuidos de la frataxina de proteína. La frataxina es importante para el montaje de grupos de hierro-sulfuro en complejos de cadena respiratoria mitocondrial. Se estima el predominio de FRDA en Estados Unidos de América en el intervalo desde 1 en cada 22,000-29,000 personas (ver [www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001411.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001411.htm)) hasta 1 en 50,000 personas (ver [www.umc-cares.org/health\\_info/ADAM/Articles/001411.asp](http://www.umc-cares.org/health_info/ADAM/Articles/001411.asp)). La enfermedad provoca la pérdida progresiva de coordinación motora voluntaria (ataxia) y complicaciones cardíacas. Los síntomas normalmente comienzan en la niñez, y la enfermedad empeora progresivamente conforme el paciente crece; los pacientes eventualmente llegan a atarse a una silla de ruedas debido a sus incapacidades 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 la ceguera que ocurre en promedio entre los 27 y 34 años de edad; la ceguera puede desarrollarse en ambos ojos simultánea o secuencialmente (un ojo desarrollará ceguera, seguido del otro ojo dos meses después en promedio). Otros síntomas también pueden ocurrir, tales como anomalías cardíacas y complicaciones neurológicas.

Otro síndrome devastador que resulta de defectos mitocondriales es la miopatía mitocondrial, encefalopatía, lactacidosis e ictus (MELAS, por sus siglas en inglés). La enfermedad puede manifestarse en infantes, niños o adultos jóvenes. Los derrames cerebrales, acompañados por vómito y apoplejía, son uno de los síntomas más serios; se ha postulado que la discapacidad metabólica de mitocondria en ciertas áreas del cerebro es responsable de muerte celular y de lesiones neurológicas, más que la incapacidad del flujo de sanguíneo igual como ocurre en un ictus isquémico. Otras complicaciones severas, que incluyen síntomas neurológicos, están presentes frecuentemente, y se presentan niveles elevados de ácido láctico en la sangre.

Otra enfermedad mitocondrial es el Síndrome de Kearns-Sayre (KSS, por sus siglas en inglés). KSS se caracteriza por una tríada de características que incluyen: (1) inicio típico en personas menores de 20 años; (2) oftalmoplejía crónica, progresiva, externa; y (3) degeneración pigmentaria de la retina. Además, KSS puede incluir defectos cardíacos de conducción, la ataxia cerebelosa, y niveles incrementados de proteína en fluidos cerebrospinales (CSF, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, >100 mg/dl). Las características adicionales asociadas al KSS pueden incluir miopatía, distonía, anomalías de endocrina (por ejemplo, diabetes, retraso de crecimiento o estatura corta, e hipoparatiroidismo), sordera sensorineural bilateral, demencia, cataratas y acidosis tubular renal proximal. Así, KSS puede afectar muchos sistemas de órganos.

La deficiencia de CoEnzima Q10 es un trastorno de la cadena respiratoria, con síndromes tales como miopatía con intolerancia al ejercicio y mioglobina recurrente en la orina manifestada por ataxia, convulsiones o retraso mental y conducción a fallo renal (Di Mauro *et al.*, (2005) *Neuromusc. Disord.*, 15:311-315), ataxia cerebelosa de inicio de la infancia y atrofia cerebelosa (Masumeci *et al.*, (2001) *Neurology* 56:849-855 y Lamperti *et al.*, (2003) 60:1206:1208); y encefalomiopatía infantil asociada a nefrosis. La medición bioquímica de los homogenatos musculares de pacientes con deficiencia de CoQ10 mostró que disminuyó seriamente la actividad de complejos de cadena respiratorios I y II + III, mientras que el complejo IV (COX) se disminuyó moderadamente (Gempel *et al.*, (2007) *Brain*, 130(8):2037-2044).

La deficiencia de Complejo I o deficiencia de NADH-CoQ reductasa de NADH deshidrogenasa es un trastorno de cadena respiratoria, con los síntomas clasificados por tres formas principales: (1) trastorno multisistémico infantil fatal, caracterizado por retraso en el desarrollo, debilidad muscular, enfermedad cardíaca, acidosis láctica congénita, y falla respiratoria; (2) inicio de miopatía en niñez o en vida adulta, que se manifiesta como intolerancia al ejercicio o debilidad; y (3) encefalomiopatía mitocondrial (incluyendo MELAS), que puede comenzar en la niñez o vida adulta y consiste de combinaciones variables de síntomas y señales, que incluyen oftalmoplejía, convulsiones, demencia, ataxia, la retinopatía pigmentaria, neuropatía sensorial y movimientos involuntarios.

La Deficiencia de Complejo II o Deficiencia de succinato deshidrogenasa es un trastorno de cadena respiratoria con síntomas que incluyen encefalomiopatía y varias manifestaciones, que incluyen déficit de crecimiento, retraso de desarrollo, hipo-tonía, letargo, falla respiratoria, ataxia, mioclono y acidosis láctica.

La deficiencia de Complejo III o Deficiencia de oxidorreductasa de Ubiquinona-citocromo C es un trastorno de cadena respiratoria con síntomas categorizados en cuatro formas principales: (1) encefalomiopatía infantil fatal, acidosis láctica congénita, hipotonía, establecimiento distrófico, convulsiones y coma; (2) encefalomiopatías de inicio posterior (de niñez a vida adulta): varias combinaciones de debilidad, estatura corta, ataxia, demencia, neuropatía sensorial, retinopatía pigmentaria, y señales piramidales; (3) miopatía, con intolerancia al ejercicio que se desarrolla en debilidad fija; y (4) cardiomiopatía histiocitoide infantil.

La Deficiencia de Complejo IV o deficiencia de Citocromo C oxidasa es un trastorno de cadena respiratoria con síntomas categorizados en dos formas principales: (1) encefalomiopatía, la cual es normalmente normal para los primeros 6 a 12 meses de vida y después muestra regresión en el desarrollo, ataxia, acidosis láctica, atrofia óptica, oftalmoplejía, el nistagmo, distonía, señales piramidales, problemas respiratorios y convulsiones frecuentes; y (2) miopatía con dos variantes principales: (a) miopatía Infantil fatal que puede empezar pronto después del nacimiento y acompañada por hipotonía, debilidad, acidosis láctica, fibras rojas irregulares, falla respiratoria, y problemas de riñón; y (b) miopatía infantil benigna que puede iniciarse pronto después del

nacimiento y está acompañada por hipotonía, debilidad, acidosis láctica, fibras rojas irregulares, problemas respiratorios, pero (si sobrevive el niño) es seguida por una mejora espontánea.

Deficiencia de Complejo V o deficiencia de ATP sintasa es un trastorno de cadena respiratoria que incluye síntomas tales como miopatía lenta, progresiva.

5 EL CPEO o Síndrome Oftalmoplejía Externa Progresivo Crónica es un trastorno de cadena respiratoria que incluye síntomas tales como miopatía pigmentosa, retinitis visual o disfunción del sistema nervioso central.

10 Además de los trastornos congénitos que implican las mitocondrias defectuosas heredadas, la disfunción mitocondrial adquirida contribuye a enfermedades, particularmente trastornos neurodegenerativos asociados al envejecimiento como Parkinson, Enfermedades de Alzheimer, y de Huntington. La incidencia de mutaciones somáticas en el ADN mitocondrial se eleva exponencialmente con la edad; la actividad de cadena respiratoria disminuida se encuentra universalmente en gente que envejece. La disfunción mitocondrial también está implicada en lesión excitotóxica, neuronal, accidentes cerebro vasculares tales como el asociado a convulsiones, ictus e isquemia.

15 Las enfermedades anteriores parecen ser causadas por defectos en el complejo I de la cadena respiratoria. La transferencia de electrones del complejo I hacia el resto de la cadena respiratoria se mide por la coenzima compuesta Q (también conocida como ubiquinona). La coenzima oxidada Q (CoQ<sup>ox</sup> o ubiquinona) se reduce por el complejo I a una coenzima reducida Q (CoQ<sup>red</sup> (CoQ<sup>red</sup> o ubiquinol). La coenzima reducida Q entonces transfiere sus electrones al complejo III de la cadena respiratoria (que salta sobre el complejo II) en el que se vuelve a oxidar a CoQ<sup>ox</sup> (ubiquinona). Después, el CoQ<sup>ox</sup> puede participar en iteraciones adicionales de transferencia de electrones.

20 Muy pocos tratamientos están disponibles para pacientes que sufren de estas enfermedades. Recientemente, la idebenona compuesta ha sido propuesta para el tratamiento de ataxia de Friedreich. Mientras que los efectos clínicos de la idebenona han sido relativamente modestos, las complicaciones de enfermedades mitocondriales pueden ser tan severas que incluso las terapias marginalmente útiles son preferibles a ciclos sin tratamiento de la enfermedad. Otro compuesto, el MitoQ, ha sido propuesto para tratar trastornos mitocondriales (véase Patente de Estados Unidos N.º 7.179.928); los resultados clínicos para MitoQ todavía no han sido reportados. La administración de coenzima Q10 (CoQ10) y suplementos vitamínicos han mostrado solamente efectos benéficos transitorios en casos individuales de KSS.

25 La disfunción Mitocondrial también ha sido implicada en varias enfermedades diferentes. Estudios recientes han sugerido que tanto como un 20 por ciento de pacientes con autismo tienen marcadores para enfermedad mitocondrial (Shoffner, J. the 60th Annual American Academy of Neurology meeting in Chicago, abril 12-19, (2008); Poling, JS *et al.* *J. Child Neurol.* 2008, 21(2) 170-2; y Rossignol *et al.*, *Am. J. Biochem. & Biotech.* (2008) 4, 208-217). Algunos casos de autismo han sido asociados a varias afecciones orgánicas diversas, que incluyen deficiencia bioenergética del metabolismo sugerido por la detección de altos niveles de lactato en algunos pacientes (Coleman M. *et al.*, *Autism and Lactic Acidosis*, *J. Autism Dev Disord.*, (1985) 15:1-8; Laszlo *et al.* *Serum serotonin, lactate and pyruvate levels in infantile autistic children*, *Clin. Chim. Acta* (1994) 229:205-207; y Chugani *et al.*, *Evidence of altered energy metabolism in autistic children*, *Progr. Neuropsychopharmacol Biol Psychiat.*, (1999) 23:635-641); y producción de imágenes por resonancia magnética nuclear así como exploración por tomografía de emisión de positrones en el cual se documentaron anomalías en el metabolismo del cerebro. Aun cuando sigue sin conocerse el mecanismo de hiperlactacidemia, una posibilidad probable implica la disfunción de fosforilación oxidativa mitocondrial en células neuronales. En la literatura ha sido reportado un pequeño subconjunto de pacientes autísticos diagnosticados con deficiencias en complejo I o III de la cadena respiratoria (ver Oliveira, G., *Developmental Medicine & Child Neurology* (2005) 47 185-189; y Filipek, PA *et al.*, *Journal of Autism and Developmental Disorders* (2004) 34:615-623). Sin embargo, en muchos de los casos de autismo en donde existe alguna evidencia de disfunción mitocondrial, hay una ausencia de características clásicas asociadas a una enfermedad mitocondrial, tal como patología mitocondrial en biopsia del músculo (Ver Rossignol, D. A. *et al.*, *Am J. Biochem. & Biotech.*, (2008) 4 (2) 208-217).

30 Recientemente, Hayashi *et al.* (Science Express, publicado en línea el 3 de abril de 2008: DOI:10.1126/science.1156906, e Ishikawa *et al.*, *Science* (2 de mayo de 2008) 320 (5876) 661-664) indicaron que las mutaciones de ADN mitocondriales pueden contribuir al progreso de tumores al incrementar el potencial metastático de las células tumorales.

35 El documento EP 1454627 divulga compuestos que comprenden un resto quinona unido a un dipéptido que se dice que son útiles en el tratamiento de trastornos mitocondriales. El documento WO 2007/100652 divulga compuestos que comprenden un resto quinona que es útil en el tratamiento o la supresión de las enfermedades mitocondriales.

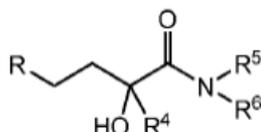
40 La capacidad de ajustar la producción biológica de energía tiene aplicación más allá de las enfermedades descritas anteriormente. Los otros trastornos pueden resultar en niveles subóptimos de los biomarcadores de energía (algunas veces también referidos como indicadores de función energética), tal como niveles de ATP. Los tratamientos para estos trastornos también son una necesidad, con el propósito de modular uno o más biomarcadores de energía para mejorar la salud del paciente. En otras aplicaciones, puede ser deseable modular

ciertos biomarcadores de energía lejos de sus valores normales en un individuo que no está padeciendo una enfermedad. Por ejemplo, si un individuo está experimentando una tarea extremadamente vigorosa, puede ser deseable incrementar el nivel de ATP en ese individuo.

- 5 Por consiguiente, los compuestos para el tratamiento de una enfermedad mitocondrial y/o ajustar la producción biológica de energía tienen una amplia gama de usos prácticos.

**Divulgación de la invención**

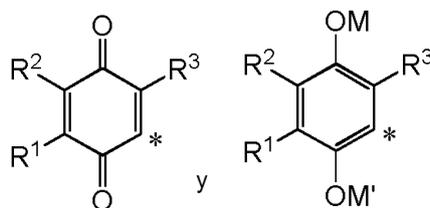
- 10 En una realización, se describen en el presente documento compuestos de fórmula I-S:



Fórmula I-S

en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en:

15



en la que el \* indica el punto de unión de R al resto de la molécula;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20

R<sup>4</sup> es alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>, alqueno-C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>, alquino-C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> y arilo; en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino o arilo pueden estar sustituidos opcionalmente con

25

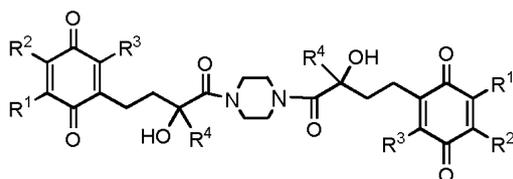
-OR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NR<sup>10</sup>R<sup>10'</sup>, oxo, cicloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)-R<sup>11</sup>, -C(O)-alquil-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, -C(O)-O-R<sup>11</sup>, -C(O)-O-alquil-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, -C(O)-N-R<sup>11</sup>R<sup>11'</sup>, -C(O)-N-alquil-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, -N-C(O)-R<sup>11</sup>, -N-C(O)-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo; en el que los sustituyentes del anillo arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos adicionalmente con alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, oxo, hidroxilo, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -C(O)-O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y en el que uno de los carbonos de los grupos alquilo, alqueno o alquino pueden estar sustituidos con un heteroátomo seleccionado de O, N o;

30

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo de 3-8 miembros saturado o insaturado, que incorporan opcionalmente uno o más adicionales, tales como uno, dos o tres, átomos de N, O o S y opcionalmente sustituidos con oxo, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NR<sup>10</sup>R<sup>10'</sup>, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; hidroxilo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-H, C(O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-arilo, -C(O)-OH o -C(O)-O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

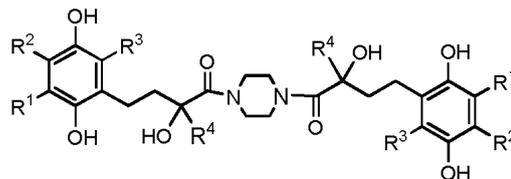
35

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman una N,N'-piperazina disustituida en el que la sustitución de nitrógeno en la posición 4 es un grupo idéntico a la sustitución en la posición 1 formando un compuesto de la fórmula I-Saa o I-Sbb, en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definieron anteriormente:



Fórmula I-Saa

o



Fórmula I-Sbb

40

R<sup>10</sup> y R<sup>10'</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)-H, -C(O)alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-arilo y -C(O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo;

R<sup>11</sup> y R<sup>11'</sup> se seleccionan entre hidrógeno y alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

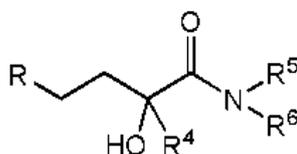
M y M' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -C(O)-R<sup>12</sup>, -C(O)-alqueno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-alquino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-arilo; -C(O)-heteroarilo, -C(O)O-R<sup>12</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>-haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -P(O)(OR<sup>12</sup>)(OR<sup>12</sup>), y mono o di-péptido ligado a C, en el que R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-OH, -C(O)-O-

alquilo o halógeno; con la condición que el compuesto no sea N-(6-amino-3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,2,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dieni)butanamida o N-(6-amino-3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-4-(2,5-dihidroxi-3,4,6-trimetilfenil)-2-hidroxi-2-metilbutanamida;

y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, profármacos, metabolitos, solvatos e hidratos de los mismos.

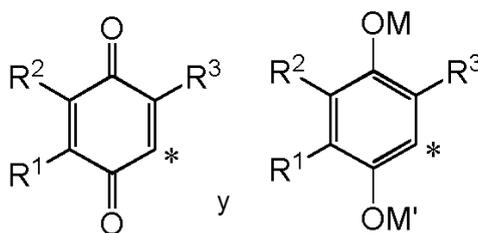
En otra realización, se describe en el presente documento un método de tratamiento o supresión de un trastorno mitocondrial, que modula uno o más biomarcadores de energía, que normaliza uno o más biomarcadores de energía o que mejora uno o más biomarcadores de energía, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz o cantidad eficaz de uno o más compuestos de la fórmula I-S como se describió anteriormente.

En una realización, se describen en el presente documento compuestos de la fórmula I:



Fórmula I

en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en:



en la que \* indica el punto de unión de R al resto de la molécula;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

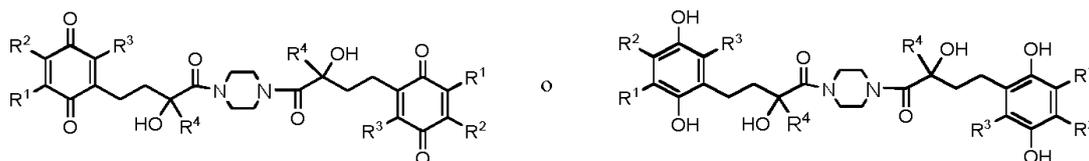
R<sup>4</sup> es alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>, alqueno-C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> y arilo; en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con

-OR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, oxo, cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)-R<sup>11</sup>, -C(O)-alquil-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, -C(O)-O-R<sup>11</sup>, -C(O)-O-alquil-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, -C(O)-N-R<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)-N-alquil-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, -N-C(O)-R<sup>11</sup>, -N-C(O)-alquil-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-arilo; en el que los sustituyentes del anillo de arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos adicionalmente con alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, oxo, hidroxilo, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -C(O)-O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y en el que uno de los carbonos de los grupos alquilo, alqueno o alquino puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado entre -O-, -N- o;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo de 3-8 miembros saturado o insaturado, que incorporan opcionalmente uno o más, tal como uno, dos o tres átomos de N, O o S adicionales y opcionalmente sustituidos con oxo, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; hidroxi-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-H, -C(O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-arilo, -C(O)-OH o -C(O)-O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman una N,N'-piperazina disustituida en el que la sustitución de nitrógeno en la posición 4 es un grupo idéntico a la sustitución en la posición 1 formando un compuesto de la fórmula Iaa o Ibb, en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definieron anteriormente:



Fórmula Iaa

Fórmula Ibb

R<sup>10</sup> y R<sup>10'</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heterociclo, -C(O)-H, -C(O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-arilo y -C(O)-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo;

R<sup>11</sup> y R<sup>11'</sup> se seleccionan entre hidrógeno y alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

M y M' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -C(O)-R<sup>12</sup>, -C(O)-alqueno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-alquino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)-arilo; -C(O)-heteroarilo, -C(O)-O-R<sup>12</sup>, -C(O)-NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>-halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, -P(O)(OR<sup>12</sup>)(OR<sup>12</sup>), y mono o di-péptido ligado a C, en el que R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido opcionalmente con -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-OH, -C(O)-O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno;

con la condición de que el compuesto no sea *N*-(6-amino-3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida o *N*-(6-amino-3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-4-(2,5-dihidroxi-3,4,6-trimetilfenil)-2-hidroxi-2-metilbutanamida;

y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, profármacos, metabolitos, solvatos e hidratos del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida y
- su forma de hidroquinona del mismo;

o una sal, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros de los mismos.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, junto con un excipiente, soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención abarca un compuesto o composición de la invención para su uso en un método de tratamiento o supresión de un trastorno mitocondrial, que modula uno o más biomarcadores de energía, que normaliza uno o más biomarcadores de energía o que mejora uno o más biomarcadores de energía, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz o cantidad eficaz del compuesto o composición.

En el presente documento se divulgan compuestos de fórmula I seleccionados entre:

- 2-hidroxi-*N*-isopropil-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-(4-(azepan-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- *N*-hexil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-*tert*-butil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N,N*,2-trimetil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-etil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-bencil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-*N*-propil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-*N*-fenetil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(3-hidroxipropil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-isopentil-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-ciclopropil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-(3-hidroxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-hidroxi-*N*-isobutil-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-etil-2-hidroxi-*N*,2-dimetil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(4-hidroxibutil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(5-hidroxipentil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;

- (R)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- (S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- acetato de 2-(2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamido) de metilo;
- N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 5 • 2-hidroxi-N-(2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-propil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 10 • 2-hidroxi-N-(6-hidroxi-hexil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-(3-hidroxi-3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-hidroxi-2-metil-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-N-(3-morfolmopropil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 15 • 2-hidroxi-N-metoxi-N,2-dimetil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-N,N-bis(2-hidroxi-etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(2-(dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-N-(4-hidroxifenil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(3-(dimetilamino)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 20 • 6,6'-(4,4'-(piperazin-1,4-diil)bis(3-hidroxi-3-metil-4-oxobutano-4,1-diil)bis(2,3,5-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona));
- N-butil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-N,2-dimetil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N,N-dietil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 25 • 2-(2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamido)etilcarbamato de *terc*-butilo;
- 2-hidroxi-2-metil-N-(piridin-4-ilmetil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-N-(3-(metilsulfonil)propil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- ácido 2-(2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamido)acético;
- 30 • 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-(4-(4-fluoropiperidin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-4-(piperazin-1-il)butil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 4-(2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 35 • 2-(4-(4-benzoilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- (R)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- (S)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-(3-hidroxi-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-(4-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 40 • (R)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- (S)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- (R)-2-(3-hidroxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- (S)-2-(3-hidroxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 45 • N-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(2-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(3-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 50 • N-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(2-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 55 • N-(3-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(2-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(3-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- N-(4-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;

y todas las sales, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, profármacos, metabolitos, solvatos e hidratos de los mismos.

5 En otras realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades mitocondriales heredadas; Epilepsia Mioclónica con Fibras Rojas rasgadas (MERRF); Miopatía Mitocondrial, encefalopatía, Lactacidosis e ictus (MELAS); Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); Enfermedad de Leigh; Síndrome de Kearns-Sayre (KSS); Ataxia de Friedreich (FA); otras miopatías; cardiomiopatía; encefalomiopatía; acidosis tubular renal; enfermedades neurodegenerativas; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Alzheimer; Esclerosis lateral Amiotrófica (ELA); enfermedades de neuronas motoras; otras enfermedades neurológicas; epilepsia; enfermedades genéticas; Enfermedad de Huntington; trastornos de humor; esquizofrenia; trastorno bipolar; enfermedades asociadas a la edad; accidentes cerebro vasculares, degeneración macular; diabetes; y cáncer.

15 En otra realización, que incluye cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial es un trastorno de cadena respiratoria mitocondrial. En una realización particular, el trastorno de cadena respiratoria mitocondrial es un trastorno de la cadena de proteínas respiratoria. En otra realización particular, el trastorno es deficiencia de CoQ10.

20 En otra realización, que incluye cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades mitocondriales heredadas; Epilepsia Mioclónica con Fibras Rojas rasgadas (MERRF, por sus siglas en inglés); Miopatía Mitocondrial, encefalopatía, Lactacidosis e ictus (MELAS); Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); Enfermedad de Leigh; Síndrome de Kearns-Sayre (KSS); Ataxia de Friedreich (FA).

25 En otra realización de la invención, que incluye cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial es la ataxia de Friedreich (FA). En otra realización de la invención, el trastorno mitocondrial es la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON). En otra realización de la invención, incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial es miopatía mitocondrial, encefalopatía, lactacidosis e ictus (MELAS). En otra realización de la invención, que incluye cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial es el síndrome de Kearns-Sayre (KSS). En otra realización de la invención, el trastorno mitocondrial es Epilepsia Mioclónica con Fibras Rojas Rotas (MERRF). En otra realización de la invención, que incluye cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno es Enfermedad de Parkinson. En otra realización de la invención, que incluye cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno es enfermedad de Huntington. En otra realización de la invención que incluye cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno es esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En aún otra realización de la invención incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores, los trastornos son accidentes cerebro vasculares, tales como ictus.

35 Los compuestos descritos aquí se pueden administrar a sujetos que sufren de un trastorno mitocondrial para modular uno o más de varios biomarcadores de energía, que incluyen, pero no limitados a, niveles de ácido láctico (lactato), en toda la sangre, plasma, líquido cerebroespinal o fluido ventricular cerebral; niveles de ácido pirúvico (piruvato), en toda la sangre, plasma, fluido cerebroespinal o fluido ventricular cerebral; proporciones de lactato/piruvato, en toda la sangre, plasma, fluido cerebroespinal o fluido ventricular cerebral; niveles de fosfocreatina, niveles de NADH (NADH +H<sup>+</sup>) o NADPH (NADPH+H<sup>+</sup>); niveles de NAD o NADP; Niveles de ATP; niveles reducidos de la coenzima Q (CoQ<sup>red</sup>); niveles de la coenzima Q (CoQ<sup>ox</sup>) oxidados; niveles de la coenzima Q (CoQ<sup>tot</sup>) totales; niveles de citocromo C oxidados; niveles de citocromo C reducidos; proporción de citocromo C oxidado/citocromo C reducido; niveles de acetoacetato; niveles de beta-hidroxi butirato; proporción de acetoacetato/beta-hidroxi butirato; niveles de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG); niveles de especies de oxígeno reactivo; consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>), salida de bióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), cociente respiratorio (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>), y para modular intolerancia al ejercicio (o a la inversa, modular la tolerancia al ejercicio) y modular el umbral anaeróbico. Los biomarcadores de energía se pueden medir en toda la sangre, plasma, fluido cerebroespinal, fluido cerebroventricular, sangre arterial, sangre venosa o cualquier otro fluido corporal, gas del cuerpo u otra muestra biológica útil para tal medición. En una realización, los niveles se modulan a un valor dentro de aproximadamente 2 desviaciones estándar del valor en un sujeto sano. En otra realización, los niveles son modulados a un valor dentro de aproximadamente 1 desviación estándar del valor en un sujeto sano. En otra realización, los niveles en un sujeto se cambian por al menos aproximadamente el 10 % arriba o debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otra realización, los niveles se cambian por al menos aproximadamente el 20 % arriba o debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otra realización, los niveles se cambian por al menos aproximadamente el 30 % arriba o debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otra realización, los niveles se cambian por al menos aproximadamente el 40 % arriba o debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otra realización, los niveles se cambian por al menos aproximadamente el 50 % arriba o debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otra realización, los niveles se cambian por al menos aproximadamente el 75 % arriba o debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otra realización, los niveles se cambian por al menos aproximadamente el 100 % arriba o por lo menos aproximadamente el 90 % debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación.

65 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar para tratar a los sujetos que sufren de los trastornos pervasivos del desarrollo seleccionados de trastorno Autístico, trastorno de Asperger, trastorno Desintegrativo infantil (CDD, por sus siglas en inglés), trastorno de Rett, y trastornos pervasivos del desarrollo no

especificados (PDD-NOS, por sus siglas en inglés). En otra realización, el trastorno es trastorno Austístico.

En otra realización, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores, el sujeto o sujetos en quienes se realiza un método de tratamiento o supresión de un trastorno mitocondrial, que modula uno o más biomarcadores de energía, que normaliza uno o más biomarcadores de energía o que mejora uno o más biomarcadores de energía se selecciona/seleccionan entre el grupo que consiste en sujetos que experimentan actividad física vigorosa o prolongada; sujetos con problemas de energía crónicos; sujetos con problemas respiratorios crónicos; mujeres embarazadas; mujeres embarazadas en trabajo de parto; recién nacidos; recién nacidos prematuros; sujetos expuestos a ambientes extremos; sujetos expuestos a ambientes calientes; sujetos expuestos a ambientes fríos; sujetos expuestos a ambientes con contenido de oxígeno menor que el promedio; sujetos expuestos a ambientes con contenido de bióxido de carbono mayor que el promedio; sujetos expuestos a ambientes con niveles de contaminación atmosférica más altos que el promedio; viajeros de aerolíneas; asistentes de vuelo; sujetos en altitudes elevadas; sujetos que viven en ciudades con calidad del aire menor que el promedio; sujetos que trabajan en ambientes encerrados en los que la calidad del aire se degrada; sujetos con enfermedades de pulmón; sujetos con capacidad pulmonar más baja que el promedio; pacientes tuberculares; pacientes con cáncer de pulmón; pacientes con enfisema; pacientes con fibrosis quística; sujetos que se recuperan de cirugía; sujetos que se recuperan de enfermedades; sujetos de la tercera edad; sujetos de la tercera edad que experimentan energía disminuida; sujetos que sufren de fatiga crónica; sujetos que sufren de síndrome de la fatiga crónica; sujetos que experimentan trauma agudo; sujetos en conmoción cerebral; sujetos que requieren la administración aguda de oxígeno; sujetos que requieren la administración crónica de oxígeno; u otros sujetos con demandas energéticas agudas, crónicas o prolongadas que pueden beneficiar del mejoramiento de los biomarcadores de energía.

En otra realización, la invención abarca uno o más de los compuestos de la invención, en combinación con un excipiente, soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención abarca un compuesto o composición de la invención en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia de una enfermedad mitocondrial.

Para todos los compuestos y métodos descritos arriba, la forma de quinona también se puede utilizar en su forma reducida (hidroquinona) cuando se desea. Asimismo, la forma de hidroquinona también se puede utilizar en su forma oxidada (quinona) cuando se desea.

### Modos de llevar a cabo la invención

La invención abarca compuestos útiles en tratar o suprimir trastornos mitocondriales. Tales compuestos se pueden usar para la modulación de biomarcadores de energía. Los terapéuticos activos de redox para el tratamiento o supresión de enfermedades mitocondriales y los aspectos asociados de la invención se describen más detalladamente aquí.

"Sujeto", "individuo," o "paciente" significa un organismo individual, preferentemente un vertebrado, más preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano.

"Tratar" una enfermedad con los compuestos y métodos discutidos en el presente documento, se define como administrar uno o más de los compuestos discutidos en el presente documento, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para reducir o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad, o retardar la progresión de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad, o reducir la severidad de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad. "Supresión" de una enfermedad con los compuestos y métodos discutidos en el presente documento, se define como administrar uno o más de los compuestos discutidos aquí, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para suprimir la manifestación clínica de la enfermedad, o para suprimir la manifestación de los síntomas adversos de la enfermedad. La distinción entre tratamiento y supresión es que el tratamiento ocurre después de los síntomas adversos de la enfermedad sean manifestados en un sujeto, mientras que ocurre la supresión antes de que los síntomas adversos de la enfermedad sean manifestados en un sujeto. La supresión puede ser parcial, sustancialmente total o total. Debido a que muchos de los trastornos mitocondriales son heredados, la investigación genética puede utilizarse para identificar a pacientes en riesgo de la enfermedad. Los compuestos y métodos de la invención entonces pueden administrarse a los 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 discutidos en el presente documento, se define como que utiliza uno o más de los compuestos discutidos aquí para tratar o suprimir una enfermedad, de acuerdo con lo definido arriba. Una "cantidad eficaz" de un compuesto es una cantidad del compuesto suficiente para modular, normalizar o que mejora uno o más biomarcadores de energía (en la modulación, normalización y mejoramiento se definen a continuación). "Una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad del compuesto, que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para reducir o eliminar una enfermedad o uno o más síntomas de una enfermedad, o para retardar la progresión de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad, o reducir la severidad 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 eficaz se puede dar en una o más administraciones. Una "cantidad eficaz" de un compuesto

comprende una cantidad terapéuticamente eficaz, así como una cantidad eficaz para modular, normalizar o que mejora uno o más biomarcadores de energía en un sujeto.

5 "Modulación" de o para "modular," un biomarcador de energía significa cambiar el nivel del biomarcador de energía hacia un valor deseado o cambiar el nivel del biomarcador de energía en una dirección deseada (por ejemplo, aumentar o disminuir). La modulación puede incluir, pero no se limita a, normalización y mejoramiento de acuerdo con lo definido a continuación.

10 "Normalización" de o para "normalizar," un biomarcador de energía se define como cambiar el nivel del biomarcador de energía de un valor patológico hacia un valor normal, en el que el valor normal del biomarcador de energía puede ser 1) el nivel del biomarcador de energía en una persona o un sujeto sano, o 2) un nivel del biomarcador de energía que alivia uno o más síntomas indeseables en la persona o sujeto. Es decir, normaliza un biomarcador de energía que se deprime en un estado de la enfermedad significa aumentar el nivel del biomarcador de energía hacia el valor normal (sano) o hacia un valor que alivia un síntoma indeseable; para normalizar un biomarcador de energía que se eleva en un estado de la enfermedad significa disminuir el nivel del biomarcador de energía hacia el valor normal (sano) o hacia un valor que alivie un síntoma indeseable.

20 "Mejoramiento" de o para "mejorar," biomarcadores de energía significa cambiar intencionalmente el nivel de uno o más biomarcadores de energía lejos del valor normal o el valor antes del mejoramiento, para lograr un efecto beneficioso o deseado. Por ejemplo, en una situación en la que las demandas de energía significativas son puestas en un sujeto, puede ser deseable aumentar el nivel de ATP en ese sujeto hasta un nivel arriba del nivel normal de ATP en ese sujeto. El mejoramiento también puede ser de 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 de energía puede no alcanzar el resultado óptimo para el sujeto; en tales casos, el mejoramiento de uno o más biomarcadores de energía puede ser beneficioso, por ejemplo, niveles más altos que los normales de ATP o niveles más bajos que los normales de ácido láctico (lactato) pueden ser beneficiosos para tal sujeto.

30 Modular, normalizar o mejorar la coenzima Q del biomarcador de energía significa modular, normalizar o mejorar la variante o variantes de la coenzima Q que es predominante en la especie de interés. Por ejemplo, la variante de la coenzima Q que predomina en seres humanos es la coenzima Q10. Si una especie o sujeto tiene más de una variante de coenzima Q presente en cantidades significativas (en este caso, presente en cantidades que, cuando se modulan, normalizan o mejoran, pueden tener un efecto beneficioso en la especie o sujeto), modular, normalizar o mejorar la coenzima Q puede referirse a modular, normalizar o mejorar cualquiera o todas las variantes de la coenzima Q presentes en la especie o sujeto.

35 Mientras que los compuestos descritos en el presente documento pueden ocurrir y pueden utilizarse como el compuesto neutro (sin sal), la descripción se está prevista para comprender todas las sales de los compuestos descritos en el presente documento, así como métodos de usar tales sales de los compuestos. En una realización, las sales de los compuestos comprenden sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que pueden administrarse como fármacos o productos farmacéuticos a seres humanos y/o animales y que, durante la administración, conservan por lo menos algo de actividad biológica del compuesto libre (compuesto neutro o compuesto sin sal). La sal deseada de un compuesto básico puede prepararse por métodos conocidos para las personas experimentadas en la técnica 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, ácido mandélico, ácidos sulfónicos y ácido salicílico. Las sales de los compuestos básicos con aminoácidos, tales como sales de aspartato y sales de glutamato, también pueden prepararse. La sal deseada de un compuesto ácido puede prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia tratando el compuesto con una base. Los ejemplos de sales inorgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero no se limitan a, sales alcalinas metálicas y alcalino terreas, 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, procaína, dibencilamina, N-etilpiperidina *N,N*-dibenciletilendiamina, y sales de trietilamina. Las sales de compuestos ácidos con aminoácidos, tales como sales de lisina, también pueden ser preparadas. Las sales adicionales particularmente útiles para las preparaciones farmacéuticas se describen en Berge S. M. *et al.*, "Pharmaceutical salts," J. Pharm. Sci. Enero 1977; 66(1):1-19.

60 La invención también incluye todos los estereoisómeros de los compuestos, que incluye diastereómeros y enantiómeros. La invención también incluye mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, incluyendo, pero no limitados a, mezclas racémicas. A menos que la estereoquímica se indique explícitamente en una estructura, la estructura está previsto que comprenda todos los estereoisómeros posibles del compuesto representado. Si la estereoquímica se indica explícitamente para una porción o porciones de una molécula, pero no para otra porción o porciones de una molécula, la estructura está prevista que comprenda todos los estereoisómeros posibles para la porción o porciones en donde la estereoquímica no está indicada explícitamente.

Para el propósito de la invención, los compuestos de la fórmula I, y el resto de los compuestos descritos en el presente documento, genérica o específicamente, que incluyen los derivados en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un isótopo de hidrógeno, por ejemplo por deuterio.

- 5 Los compuestos pueden administrarse en forma de profármaco. Los profármacos son derivados de los compuestos, que son por sí mismos relativamente inactivos pero que se convierten en el compuesto activo cuando se introducen en el sujeto, en el cual se utilizan por un proceso químico o biológico *in vivo*, tal como una conversión enzimática. Las formulaciones de profármaco adecuadas incluyen, pero no se limitan a, péptidos conjugados de los compuestos de la invención y ésteres de los compuestos de las invenciones. Además, la discusión de profármacos adecuados se proporciona en H. Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Nueva 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 Nueva York Academy of Sciences*, v. 507), Nueva York: Nueva York Academy of Sciences, 1987; y en E.B. Roche (ed.), *Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs* (Simposio patrocinado por Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, Noviembre 1976 encuentro nacional, Orlando, Florida), Washington : The Academy, 1977.

Los metabolitos de los compuestos también son comprendidos por la invención.

- 20 "Alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" pretende abarcar un hidrocarburo de 1 a 6 átomos de carbono lineal saturado, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos. Ejemplos de "alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, metil-ciclopropilo, pentilo en el que el punto de unión del grupo pentilo al resto de la molécula puede estar en cualquier ubicación en el fragmento de pentilo, ciclohexilo, hexilo en el que el punto de unión del grupo hexilo al resto de la molécula puede estar en cualquier ubicación en el fragmento hexilo, y ciclohexilo.

- 25 "Halógeno" o "halo" indica flúor, cloro, bromo y yodo.

- 30 "Haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" pretende abarcar cualquier sustituyente de alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tenga por lo menos un sustituyente de halógeno; el halógeno se puede unir vía cualquier valencia en el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Algunos ejemplos del haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> son -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CHCl<sub>2</sub>, -CHBr<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Cl.

El término "arilo" pretende abarcar un grupo de hidrocarburo cíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo).

- 35 La expresión "Ataxia de Friedreich" pretende abarcar otras ataxias, y también se refiere algunas veces como ataxia hereditaria, ataxia familiar o tabes de Friedreich.

- 40 Los términos "heterociclo", "heterocíclico", "heterociclo", y "heterociclilo" pretenden abarcar un radical carbocíclico monovalente, saturado o parcialmente insaturado, que tiene uno o más anillos que incorporan uno, dos, tres o cuatro heteroátomos dentro del anillo (elegidos de nitrógeno, oxígeno, y/o azufre). Ejemplos de heterociclos incluyen morfolina, piperidina, piperazina, tiazolidina, pirazolidina, pirazolina, imidazolidina, pirrolidina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, quinuclidina y similares.

- 45 El término "heteroarilo", pretende abarcar un radical carbocíclico aromático, monovalente que tiene uno o más anillos que incorporen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos dentro del anillo (elegidos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre). Ejemplos de heteroarilo incluyen piridina, pirazina, imidazolina, tiazol, isotiazol, pirazina, triazina, pirimidina, piridazina, pirazol, tiofeno, pirrol, pirano, furano, indol, quinolina, quinazolina, benzimidazol, benzotiofeno, benzofurano, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, imidazo-piridinas, pirazolo-piridinas, pirazolo-pirazina, acridina, carbazol y similares.

- 50 Las expresiones "de Parkinson", (también denominadas "Parkinsonismo" "síndrome Parkinsoniano") ("PD") pretenden incluir no solo la enfermedad de Parkinson sino también el Parkinsonismo inducido por fármacos y el Parkinsonismo postencefálico. La enfermedad de Parkinson también se conoce como parálisis agitante o parálisis temblorosa. Se caracteriza por el temblor, rigidez muscular y pérdida de reflejos posturales. La enfermedad progresa generalmente lentamente con intervalos de 10 a 20 años que transcurren antes de que los síntomas causen incapacidad. Debido a su mimetismo de efectos de la enfermedad de Parkinson, el tratamiento de animales con metamfetamina o MPTP se ha utilizado para generar modelos para la enfermedad de Parkinson. Estos modelos animales han sido utilizados para evaluar la eficacia de varias terapias para la enfermedad de Parkinson.

- 60 *Enfermedades susceptibles al tratamiento o supresión con los compuestos y métodos de invención*

- 65 Se cree que varias enfermedades son causadas o agravadas por trastornos mitocondriales y procesamiento de energía deteriorada, y pueden ser tratadas o suprimidas utilizando los compuestos y métodos de la invención. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades mitocondriales heredadas, tales como Epilepsia Mioclónica con Fibras Rojas Rasgadas (MERRF); Miopatía Mitocondrial, encefalopatía, Lactacidosis e ictus (MELAS); Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, también referidas como enfermedad de Leber, Atropía

Óptica de Leber (LOA) o Neuropatía Óptica de Leber (LON)); Enfermedad de Leigh o Síndrome de Leigh; Síndrome de Kearns-Sayre (KSS); Ataxia de Friedreich (FA); otras miopatías (incluyendo cardiomiopatía; y encefalomiopatía) y acidosis tubular renal; enfermedades neurodegenerativas; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Alzheimer; Esclerosis lateral Amiotrófica (ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig); enfermedades de neuronas motoras; otras enfermedades neurológicas; epilepsia; enfermedades genéticas; Enfermedad de Huntington (que también es una enfermedad neurológica); trastornos de humor tales como esquizofrenia y trastorno bipolar; accidentes cerebro vasculares, enfermedades asociadas a la edad, particularmente enfermedades para las cuales se ha propuesto CoQ10 para el tratamiento, degeneración macular; diabetes; y cáncer. La disfunción Mitocondrial también está implicada en lesión neuronal, excitotóxica, tal como la asociada a convulsiones, ictus e isquemia. La disfunción mitocondrial también está implicada en ciertos pacientes que sufren de los trastornos generalizados del desarrollo seleccionados de trastorno Autístico, Trastorno de Asperger, trastorno Desintegrativo infantil (CDD), trastorno de Rett, y Trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS), y esos trastornos también pueden ser tratados o suprimidos utilizando los compuestos y métodos de la invención.

#### 15 *Valoración clínica de la disfunción mitocondrial y eficacia de la terapia*

Varios marcadores clínicos fácilmente medibles se utilizan para valorar el estado metabólico de pacientes con trastornos mitocondriales. Estos marcadores también se pueden utilizar como indicadores de eficacia de una terapia dada, mientras el nivel de un marcador se mueve desde el valor patológico al valor sano. Estos marcadores clínicos incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los biomarcadores de energía discutidos previamente, tales como niveles de ácido láctico (lactato), en toda la sangre, plasma, fluido cerebroespinal o fluido ventricular cerebral; niveles de ácido pirúvico (piruvato), en toda la sangre, plasma, fluido cerebroespinal o fluido ventricular cerebral; proporciones lactato/piruvato, en toda la sangre, plasma, fluido cerebroespinal o fluido ventricular cerebral; niveles de fosfocreatina, NADH (NADH+H<sup>+</sup>) o niveles de NADPH (NADPH+H<sup>+</sup>); niveles de NAD o NADP; niveles de ATP; umbral anaeróbico; niveles de coenzima Q reducidos (CoQ<sup>red</sup>); niveles de la coenzima Q oxidada (CoQ<sup>ox</sup>); niveles de la coenzima Q totales (CoQ<sup>tot</sup>); niveles del citocromo C oxidado; niveles de citocromo C reducidos; proporción del citocromo C oxidado/citocromo C reducido; niveles de acetoacetato, niveles de β-hidroxi butirato, proporción de acetoacetato/β-hidroxi butirato, niveles de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG); niveles de las especies de oxígeno reactivo; y niveles del consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>), niveles de la salida de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), y cociente respiratorio (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>). Varios de estos marcadores clínicos se miden rutinariamente en laboratorios de fisiología de ejercicio, y proporcionan valores apropiados del estado metabólico de un sujeto. En una realización de la invención, el nivel de uno o más biomarcadores de energía en un paciente que sufre de una enfermedad mitocondrial, tal como ataxia de Friedreich, neuropatía óptica hereditaria de Leber, MELAS o KSS, se mejora hasta dentro de dos desviaciones estándar del nivel promedio en un sujeto sano. En otra realización de la invención, el nivel de uno o más de estos biomarcadores de energía en un paciente que sufre de una enfermedad mitocondrial, tal como ataxia de Friedreich, neuropatía óptica hereditaria de Leber, MELAS o KSS se mejora dentro de una desviación estándar del nivel promedio en un sujeto sano. La intolerancia al ejercicio también se puede utilizar como indicador de la eficacia de una terapia dada, en la que una mejora en la tolerancia al ejercicio (es decir, una disminución de la intolerancia al ejercicio) indica eficacia de una terapia dada.

Varios biomarcadores metabólicos ya se han utilizado para evaluar la eficacia de CoQ10, y estos biomarcadores metabólicos pueden ser supervisados como biomarcadores de energía para utilizar en los métodos de la presente invención. El Piruvato, un producto del metabolismo anaeróbico de glucosa, se elimina mediante la reducción de ácido láctico en una configuración anaeróbica o mediante el metabolismo oxidativo, que es dependiente de una cadena respiratoria mitocondrial funcional. La disfunción de la cadena respiratoria puede conducir a la eliminación inadecuada de lactato y piruvato de la circulación y proporciones elevadas de lactato/piruvato se observan en las citopatías mitocondriales (ver Scriver, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7<sup>a</sup> ed., Nueva York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; y Munnich *et al.*, *J. Inherit. Metab. Dis.* 15(4):448-55 (1992)). Proporción de lactato/piruvato en la sangre (Chariot *et al.*, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 118(7):695-7 (1994)) es, por lo tanto, ampliamente utilizado como una prueba no invasiva para la detección de citopatías mitocondriales (ver otra vez Scriver CR, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7<sup>a</sup> ed., Nueva 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 del hígado pueden ser investigados midiendo la proporción arterial del cuerpo de cetona (acetoacetato/3-hidroxi-butilato:AKBR) (Ueda *et al.*, *J. Cardiol.* 29(2):95-102 (1997)). La excreción urinaria de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) frecuentemente se ha utilizado como biomarcador para valorar el grado de reparación del daño de ADN inducido por ROS en las configuraciones clínicas y 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 sido útil en el diagnóstico de citopatía mitocondrial demostrando elevaciones en el fluido cerebroespinal (CSF) y lactato de materia blanca cortical utilizando el protón MRS (ERM <sup>1</sup>H) (Kaufmann *et al.*, *Neurology* 62(8): 1297-302 (2004)). MRS fosforoso (31P-MRS) se ha utilizado para demostrar bajos niveles de fosfocreatina cortical (PCr) (Matthews *et al.*, *Ann. Neurol.* 29 (4): 435-8 (1991)), y un retraso en la cinética de recuperación de PCr después 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)). Un músculo esquelético bajo en PCr también se ha confirmado en pacientes con citopatía mitocondrial por mediciones bioquímicas directas.

La prueba del ejercicio es particularmente provechosa como una evaluación e instrumento de diagnóstico en miopatías mitocondriales. Una de las características típicas de miopatías mitocondriales es una reducción en el consumo de oxígeno del cuerpo completo máximo ( $VO_{2\text{máx}}$ ) (Taivassalo *et al.*, Brain 126(Pt 2):413-23 (2003)). Dado que el  $VO_{2\text{máx}}$  se determina por el gasto cardiaco (Qc) y la diferencia de la extracción del oxígeno periférico (contenido de oxígeno total venoso arterial), algunas citopatías mitocondriales afectan la función cardiaca en donde la liberación puede ser alterada; sin embargo, la mayoría de las miopatías mitocondriales muestran un déficit característico en la extracción de oxígeno periférico (diferencia A-V  $O_2$ ) y una liberación de oxígeno mejorada (circulación hiperkinética) (Taivassalo *et al.*, Brain 126(Pt 2):413-23 (2003)). Esto puede ser demostrado por una carencia de desoxigenación de ejercicio inducida de la sangre venosa con las mediciones del balance AV directas (Taivassalo *et al.*, Ann. Neurol. 51(I):38-44 (2002)) y no invasivamente por espectroscopia infrarroja cercana (Lynch *et al.*, Muscle Nerve 25(5):664-73 (2002); van Beekvelt *et al.*, Ann. Neurol. 46(4):667-70 (1999)).

Varios de estos biomarcadores de energía se discuten más detalladamente como sigue a continuación. Debe enfatizarse que, mientras que ciertos biomarcadores de energía se discuten y enumeran en el presente documento, la invención no se limita a la modulación, normalización o mejoramiento solamente de estos biomarcadores de energía enumerados.

*Niveles de ácido láctico (lactato):* Normalmente la disfunción mitocondrial resulta en niveles anormales de ácido láctico, puesto que los niveles de piruvato aumentan y el piruvato se convierte a lactato para mantener la capacidad para glicolisis. La disfunción mitocondrial también puede resultar en niveles anormales de  $NADH+H^+$ ,  $NADPH+H^+$ , NAD o NADP, puesto que los dinucleótidos de adenina de nicotinamida reducidos no son procesados eficientemente por la cadena respiratoria. Los niveles de lactato pueden medirse tomando las muestras de fluidos corporales apropiados tales como sangre total, plasma o fluido cerebroespinal. Utilizando resonancia magnética, los niveles de lactato pueden medirse en virtualmente cualquier volumen del cuerpo deseado, tal como el cerebro.

La medición de acidosis láctica cerebral que utiliza resonancia magnética en pacientes con MELAS se describe en Kaufmann *et al.*, Neurology 62(8): 1297 (2004). Los valores de niveles de ácido láctico en los ventrículos laterales del cerebro se presentan para dos mutaciones resultando en MELAS, A3243G y A8344G. La sangre total, plasma, y niveles de lactato de fluido cerebroespinal se pueden medir por el equipo disponible en el comercio tal como el Analizador de glucosa y lactato 2300 YSI STAT plus (YSI Life Sciences, Ohio).

*Niveles de NAD, NADP, NADH y NADPH:* La medición de NAD, NADP, NADH ( $NADH+H^+$ ) o NADPH ( $NADPH+H^+$ ) se puede medir por varias técnicas fluorescentes, enzimáticas o electroquímicas, por ejemplo, el análisis 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 ( $VCO_2/VO_2$ ):*  $vO_2$  generalmente se mide mientras que se descansa ( $vO_2$  de descanso) o en la intensidad de ejercicio máxima ( $vO_{2\text{máx}}$ ). Óptimamente, se medirán ambos valores. Sin embargo, para los pacientes seriamente discapacitados, la medición de  $vO_{2\text{máx}}$  puede ser impráctica. La medición de ambas formas de  $vO_2$  se logra fácilmente utilizando equipo estándar de varios proveedores, por ejemplo Korr Medical Technologies, Inc. (Salt Lake City, Utah).  $VCO_2$  también puede ser medido fácilmente, y la proporción de  $VCO_2$  con respecto a  $VO_2$  bajo las mismas condiciones ( $VCO_2/VO_2$ ), ya sea descansando o en la intensidad de ejercicio máxima) proporciona el cociente respiratorio (RQ).

*Citocromo oxidado C, Citocromo reducido C, y proporción de Citocromo oxidado C con respecto al Citocromo reducido C:* Los parámetros de Citocromo C, tales como niveles de citocromo oxidado C (Cit  $C_{ox}$ ), niveles de citocromo C reducidos (Cit  $C_{red}$ ), y la proporción de citocromo C oxidado/citocromo C reducido (Cit  $C_{ox}$ )/(Cit  $C_{red}$ ), puede ser medido por espectroscopia infrarroja próxima *in vivo*. Véase, por ejemplo, Rolfe, P., "In vivo near-infrared spectroscopy," Annu. Rev. Biomed. En. 2:715 -54 (2000) y Strangman *et al.*, "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light". Psychiatry 52:679-93 (2002).

*Tolerancia al ejercicio/intolerancia al ejercicio:* La intolerancia al ejercicio se define como "la capacidad reducida de realizar actividades que implican el movimiento dinámico de músculos esqueléticos grandes debido a síntomas de disnea o fatiga" (Piña *et al.*, Circulation 107:1210 (2003)). La intolerancia al ejercicio se acompaña frecuentemente por mioglobinuria, debido a la interrupción del tejido muscular y la excreción subsecuente de mioglobina del músculo en la orina. Pueden utilizarse varias mediciones de intolerancia al ejercicio, tal como tiempo consumido al caminar o correr en una rutina antes del agotamiento, tiempo gastado en una bicicleta de ejercicio (bicicleta estacionaria) antes del agotamiento y similares. El tratamiento con los compuestos o métodos de la invención puede resultar en aproximadamente el 10 % o un mayor mejoramiento en tolerancia al ejercicio (por ejemplo, aproximadamente el 10 % o un mayor aumento en tiempo hasta el agotamiento, por ejemplo desde 10 minutos hasta 11 minutos), aproximadamente un 20 % o mayor mejoramiento en tolerancia al ejercicio, aproximadamente un 30 % o un mayor mejoramiento en tolerancia al ejercicio, aproximadamente un 40 % o un mayor mejoramiento en tolerancia del ejercicio, aproximadamente un 50 % o un mayor mejoramiento en tolerancia al ejercicio, aproximadamente un 75 %

o un mayor mejoramiento en tolerancia al ejercicio, o aproximadamente un 100 % o mayor mejoramiento en tolerancia al ejercicio. Mientras la tolerancia al ejercicio no es, estrictamente hablando, un biomarcador de energía, para los propósitos de la invención, modulación, normalización, o mejoramiento de los biomarcadores de energía incluye la modulación, normalización, o mejoramiento de tolerancia al ejercicio.

De manera similar, las pruebas para valores normales y anormales de los niveles de ácido pirúvico (piruvato), proporción de lactato/piruvato, niveles de ATP, umbral anaeróbico, niveles de coenzima reducidos Q (CoQ<sup>red</sup>), niveles de coenzima oxidada Q (CoQ<sup>ox</sup>), niveles de coenzima Q totales (CoQ<sup>tot</sup>), niveles de citocromo C oxidados, niveles de citocromo C reducidos, proporción de citocromo C oxidado/citocromo C reducido, niveles de acetoacetato, niveles de β-hidroxi butirato, proporción de acetoacetato/β-hidroxi butirato, niveles de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG), y niveles de las especies de oxígeno reactivo se conocen en el arte previo y se pueden utilizar para evaluar la eficacia de los compuestos y métodos de la invención. (Para los propósitos de la invención, modulación, normalización, o mejoramiento de los biomarcadores de energía incluye la modulación, normalización, o mejoramiento del umbral anaeróbico.)

La tabla 1, siguiente, ilustra el efecto que las varias disfunciones pueden tener en bioquímica y biomarcadores de energía. También indica el efecto físico (tal como el síntoma de la enfermedad u otro efecto de la disfunción) normalmente asociada a una disfunción dada. Debe ser observado que cualquiera de los biomarcadores de energía enumerados en la tabla, además de biomarcadores de energía enumerada en otra parte, también pueden modularse, mejorarse o normalizarse por los compuestos y métodos de la invención. RQ = cociente respiratorio; BMR = índice metabólico basal; HR (CO) = ritmo cardíaco (gasto cardíaco); T = temperatura del cuerpo (medida preferentemente como temperatura del núcleo); AT = umbral anaeróbico; pH = pH de la sangre (venoso y/o arterial).

Tabla 1

Sitio de disfunción	Evento bioquímico	Biomarcador de energía medible	Efecto físico
Cadena respiratoria	↑ NADH	Δ lactato, Δ proporción de lactato: piruvato; y Δ proporción de acetoacetato: β-hidroxibutirato	Discrasia metabólica & fatiga
Cadena respiratoria	↓ H <sup>+</sup> gradiente	Δ ATP	Disfunción dependiente del órgano
Cadena respiratoria	↓ Flujo de electrones	Δ VO <sub>2</sub> , RQ, BMR, ΔT, AT, pH	Discrasia metabólica & fatiga
Mitocondria & citosol	↓ ATP, ↓ VO <sub>2</sub>	Δ Trabajo, Δ HR (CO)	Intolerancia a ejercicio
Mitocondria & citosol	↓ ATP	Δ PCr	Intolerancia a ejercicio
Cadena respiratoria	↓ Cit C <sub>Ox/Red</sub>	Δλ ~700 – 900 nM (Espectroscopio cercano a infrarrojo)	Intolerancia a ejercicio
Metabolismo intermedio	↓ <i>Catabolismo</i>	Δ Sustratos etiquetados C <sup>14</sup>	Discrasia metabólica & fatiga
Cadena respiratoria	↓ Flujo de electrones	Δ VO <sub>2</sub> Venoso mezclado	Discrasia metabólica & fatiga
Mitocondria & citosol	↑ Estrés oxidativo	Δ Tocoferol & Tocotrienoles, CoQ10, ácido docosahexanoico	Incierto
Mitocondria & citosol	↑ Estrés oxidativo	Δ Glutathiona <sub>red</sub>	Incierto
Mitocondria & citosol	Oxidación de ácido nucleico	☐ 8-hidroxi 2-desoxi guanosina	Incierto
Mitocondria & citosol	Oxidación de lípido	Δ Isoprostano (s), eicasanoides	Incierto
Membranas de células	Oxidación de lípido	Δ Etano (respiración)	Incierto
Membranas de células	Oxidación de lípido	Δ Etano (respiración)	Incierto

El tratamiento de un sujeto afligido por una enfermedad de conformidad con los métodos de la invención puede resultar en inducir una reducción o alivio síntomas en el sujeto, por ejemplo, paralizar el progreso del trastorno.

La supresión parcial o completa de la enfermedad mitocondrial puede resultar en una hiposensibilización de la severidad de uno o más síntomas que el sujeto de otra manera experimentaría. Por ejemplo, la supresión parcial de MELAS podría resultar en la reducción del número de episodios parecidos a derrames cerebrales o de convulsiones sufridas.

Alguna o cualquier combinación de biomarcadores de energía descritos en el presente documento proporcionan valores de referencia que pueden medirse convenientemente mediante los cuales se mide la efectividad del tratamiento o de la terapia por supresión. Adicionalmente, otros biomarcadores de energía son conocidos por las personas experimentadas en la técnica y pueden ser monitoreados para evaluar la eficacia del tratamiento o terapia de contra la enfermedad.

*Uso de compuestos para la modulación de biomarcadores de energía.*

Además del monitoreo de los biomarcadores de energía para valorar el estatus del tratamiento o supresión de enfermedades mitocondriales, los compuestos de la invención pueden utilizarse en sujetos o pacientes para modular uno o más biomarcadores de energía. La modulación de biomarcadores de energía puede ser hecha para normalizar biomarcadores de energía en un sujeto o para mejorar los biomarcadores de energía en un sujeto.

La normalización de uno o más biomarcadores de energía se define como la restauración del nivel de uno o más de tales biomarcadores de energía a niveles normales o cercanos al normal en un sujeto cuyos niveles de uno o más biomarcadores de energía muestran diferencias patológicas de los niveles normales (en este caso, en un sujeto saludable), o el cambio de los niveles de uno o más biomarcadores de energía para aliviar síntomas patológicos en un sujeto. Dependiendo de la naturaleza del biomarcador de energía, tales niveles pueden mostrar valores medidos ya sea por arriba o debajo de un valor normal. Por ejemplo, un nivel de lactato patológico normalmente es más alto que el nivel de lactato en una persona normal (en este caso, saludable), y puede ser deseable una disminución en el nivel. Un nivel de ATP patológico normalmente es menor que el nivel de ATP en una persona normal (en este caso, saludable), y puede ser deseable un incremento en el nivel de ATP. Por consiguiente, la normalización de biomarcadores de energía puede involucrar el restablecimiento del nivel de biomarcadores de energía dentro de por lo menos dos desviaciones estándar de la normal en un sujeto, más preferentemente dentro de aproximadamente una desviación estándar a la normal en un sujeto, a dentro de aproximadamente por lo menos una media de desviación estándar de la normal, o dentro de aproximadamente un cuarto de desviación estándar de la normal.

El mejoramiento del nivel de uno o más biomarcadores de energía se define como el cambio de niveles existentes de uno o más biomarcadores de energía en un sujeto a un nivel en el cual proporciona efectos benéficos o deseables para el sujeto. Por ejemplo, una persona que experimenta un esfuerzo agotador o actividad física vigorosa prolongada, tal como escalar una montaña, podría beneficiarse de niveles de ATP incrementados o niveles de lactato disminuidos. De acuerdo con lo descrito anteriormente, la normalización de biomarcadores de energía puede no alcanzar el estado óptimo para un sujeto con una enfermedad mitocondrial, y tales sujetos también pueden beneficiarse del mejoramiento de biomarcadores de energía. Ejemplos de sujetos quienes podrían beneficiarse de los niveles incrementados de uno o más biomarcadores de energía incluyen, pero no se limita a, sujetos que experimentan actividad física agotadora o prolongada, sujetos con problemas crónicos de energía, o sujetos con problemas respiratorios crónicos. Tales sujetos incluyen, pero no se limita a, mujeres embarazadas, particularmente mujeres embarazadas en labor de parto, recién nacidos, particularmente recién nacidos prematuros, sujetos expuestos a ambientes extremos, tal como ambientes calurosos (temperaturas que rutinariamente exceden aproximadamente 85-86 grados Fahrenheit o aproximadamente 30 grados Celsius durante aproximadamente 4 horas diariamente o más), ambientes fríos (temperaturas que rutinariamente están debajo de 32 grados Fahrenheit o aproximadamente 0 grados Celsius durante aproximadamente 4 horas diariamente o más), o ambientes con contenido de oxígeno menor del promedio, con contenido de dióxido de carbono más alto que el promedio, o niveles de aire contaminado más altos que el promedio (viajeros aéreos, asistentes de vuelo, sujetos expuestos a altitudes elevadas, sujetos que viven en ciudades con una calidad de aire inferior al promedio, sujetos que trabajan en ambientes cerrados en los que se ha degradado la calidad de aire); sujetos con enfermedades pulmonares o con capacidad pulmonar inferior al promedio, tal como paciente con tuberculosis, pacientes de cáncer pulmonar, pacientes de enfisema, y pacientes con fibrosis cística, sujetos que se recuperan de una cirugía o enfermedad; sujetos ancianos, incluyendo ancianos que experimentan decaimiento de energía; sujetos que sufren de fatiga crónica, incluyendo el síndrome de fatiga crónica, sujetos que experimenta trauma agudo, sujetos en choque; sujetos que requieren de administración de oxígeno aguda, sujetos que requieren de administración crónica de oxígeno; u otros sujetos con demandas de energía aguda, crónica, o al momento quienes se beneficiarían del mejoramiento de biomarcadores de energía.

Por lo tanto, cuando un incremento en el nivel de uno o más biomarcadores de energía es benéfico para un sujeto, el mejoramiento de uno o más biomarcadores de energía puede involucrar incrementar el nivel del biomarcador de energía o biomarcadores de energía respectivos hasta aproximadamente por lo menos un cuarto de la desviación estándar por arriba de la normal, aproximadamente por lo menos un medio de la desviación estándar por arriba de la normal, aproximadamente por lo menos una desviación estándar por arriba de la normal, o aproximadamente por lo menos dos desviaciones estándar por arriba de la normal. Alternativamente, el nivel de uno o más biomarcadores de energía puede ser incrementado por aproximadamente por lo menos 10 % por arriba del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía respectivos antes del mejoramiento, por aproximadamente por lo menos 20 % por arriba del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía antes del mejoramiento, por aproximadamente por lo menos 30 % por arriba del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía antes del mejoramiento, por aproximadamente por lo menos 40 % por arriba del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía

antes del mejoramiento, por aproximadamente por lo menos 50 % por arriba del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía antes del mejoramiento, por aproximadamente por lo menos 75 % por arriba del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía antes del mejoramiento, o por aproximadamente por lo menos 100 % por arriba del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía antes del mejoramiento.

5 Cuando se desea una disminución en un nivel de uno o más biomarcadores de energía para mejorar uno o más biomarcadores de energía, el nivel de uno o más biomarcadores de energía puede ser disminuido por una cantidad de aproximadamente por lo menos un cuarto de desviación estándar de la normal en un sujeto, disminuido por aproximadamente por lo menos una mitad de desviación estándar de la normal en un sujeto, disminuido por  
10 aproximadamente por lo menos una desviación estándar de la normal en un sujeto, o disminuido por aproximadamente por lo menos dos desviaciones estándar de la normal en un sujeto. Alternativamente, el nivel del uno o más biomarcadores de energía puede disminuirse por aproximadamente al menos el 10 % por debajo del nivel del sujeto del uno o más biomarcadores de energía respectivos antes del mejoramiento, por aproximadamente al menos el 20 % por debajo del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía respectivos antes del mejoramiento, por aproximadamente al menos el 30 % por debajo del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores  
15 de energía respectivos antes del mejoramiento, por aproximadamente al menos el 40 % por debajo del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía respectivos antes del mejoramiento, por aproximadamente al menos el 50 % por debajo del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía respectivos antes del mejoramiento, por aproximadamente al menos el 75 % por debajo del nivel del sujeto de uno o más biomarcadores de energía respectivos antes del mejoramiento, o por aproximadamente al menos el 90 % por debajo del nivel del sujeto de uno  
20 o más biomarcadores de energía respectivos antes del mejoramiento.

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

25 Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en aplicaciones de investigación. Pueden utilizarse en experimentos *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo* para modular uno o más biomarcadores de energía en un sistema experimental. Tales sistemas experimentales pueden ser muestras de células, muestras de tejidos, componentes de células o mezclas de componentes de células, órganos parciales, órganos completos, u organismos. Uno cualquiera o más de los compuestos de la invención, pueden utilizarse en sistemas experimentales o aplicaciones de  
30 investigación. Tales aplicaciones de investigación pueden incluir, pero no se limitan a, uso como reactivos de ensayo, elucidación de trayectorias bioquímicas, o evaluación de los efectos de otros agentes sobre el estado metabólico del sistema experimental en la presencia/ausencia de uno o más compuestos de la invención.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden utilizarse en pruebas o ensayos bioquímicos. Tales pruebas  
35 pueden incluir la incubación de uno o más compuestos de la invención con una muestra de tejido o de célula de un sujeto para evaluar una respuesta potencial del sujeto (o la respuesta de un subgrupo específico de sujetos) a la administración de uno o más compuestos, o para determinar cuál compuesto de la invención produce el efecto óptimo en un sujeto específico o subgrupo de sujetos. Una prueba o ensayo implicaría 1) obtener una muestra de célula o muestra de tejido de un sujeto en el cual la modulación de uno o más biomarcadores de energía puede ser  
40 ensayada; 2) administrar uno o más compuestos de la invención a la muestra de célula o muestra de tejido; y 3) determinar la cantidad de modulación de uno o más biomarcadores de energía después de la administración de uno o más compuestos, en comparación con el estatus del biomarcador de energía previo a la administración de uno o más compuestos. Otra prueba o ensayo implicaría 1) obtener una muestra de célula o muestra de tejido de un sujeto en el cual la modulación de uno o más biomarcadores de energía puede ser ensayada; 2) administrar por lo menos  
45 dos compuestos de la invención a la muestra de célula o muestra de tejido; y 3) determinar la cantidad de modulación de uno o más biomarcadores de energía después de la administración de por lo menos dos compuestos, en comparación con el estatus del biomarcador de energía previo a la administración de los por lo menos compuestos, y 4) seleccionar un compuesto para usarse en el tratamiento, supresión, o modulación basada en la cantidad de modulación determinada en el paso 3).

#### *Formulaciones farmacéuticas*

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse como composiciones farmacéuticas mediante la formulación con aditivos tales como excipientes farmacéuticamente aceptables, soportes  
55 farmacéuticamente aceptables, y vehículos farmacéuticamente aceptables. Los excipientes, soportes y vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores de suministro de fármaco, tal como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de calcio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como  
60 combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 20ª edición (2003) y 21ª edición (2005).

65 Una composición farmacéutica puede comprender una formulación de dosis unitaria, en la que la dosis unitaria es una dosis suficiente para tener un efecto terapéutico o supresor o una cantidad eficaz para modular, normalizar o

mejorar un biomarcador de energía. La dosis unitaria puede ser suficiente como para que una dosis única tenga un efecto terapéutico o supresor o una cantidad eficaz para modular, normalizar o mejorar un biomarcador de energía. Alternativamente, la dosis unitaria puede ser una dosis administrada periódicamente en un ciclo de tratamiento o supresión de un trastorno, o modular, normalizar o mejorar un biomarcador de energía.

5 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden ser de cualquier forma apropiada para el método de administración previsto, que incluye, por ejemplo, una solución, una suspensión o una emulsión. Los soportes líquidos normalmente se utilizan para preparar soluciones, suspensiones y emulsiones. Los soportes líquidos contemplados para usarse en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, salina, disolvente(s) orgánico farmacéuticamente aceptable, aceites o grasas farmacéuticamente aceptables, y similares, así como mezclas de dos o más de los mismos. El soporte líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables apropiados tales como solubilizadores, emulsores, nutrientes, soluciones amortiguadoras, conservadores, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores y similares. Los disolventes orgánicos apropiados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, tal como etanol y alcoholes polihídricos, tal como glicoles. Los aceites apropiados incluyen, por ejemplo, aceite de soya, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón y similares. Para una administración parenteral, el soporte también puede ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo, miristato isopropilo y similares. Composiciones de la presente invención también pueden encontrarse en la forma de micropartículas, microcápsulas, encapsulados liposomales, y similares, así como combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.

10 Los sistemas de suministro de liberación cronometrada o controlada pueden utilizarse, tal como un sistema de matriz de difusión controlada o un sistema erosionable, como el descrito 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., Nueva York 1992. La matriz puede ser, por ejemplo, un material biodegradable que puede degradarse espontáneamente *in situ* e *in vivo*, por ejemplo, por hidrólisis o segmentación enzimática, por proteasas. El sistema de suministro puede ser, por ejemplo, un polímero o copolímero de origen natural o sintético, por ejemplo en la forma de un hidrogel. Los polímeros a modo de ejemplo con enlaces que pueden segmentarse incluyen a los poliésteres, poliortoésteres, polianhídridos, polisacáridos, poli(fosfoésteres), poliamidas, poliuretanos, poli(imidocarbonatos) y poli(fosfonatos).

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse enteralmente, oralmente, parenteralmente, de forma sublingual, por inhalación, (por ejemplo, como atomizadores o rociadores), rectalmente, o por tópicos en formulaciones de dosis unitarias que contienen soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales según se desee. Por ejemplo, los modos apropiados de administración incluyen el oral, subcutáneo, transdérmico, transmucosal, iontoforético, intravenoso, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal (por ejemplo, vía mucosa nasal), subdural, rectal, gastrointestinal, y similares, y directamente a un órgano o tejido específico o afectado. Pueden emplearse para suministrarse al sistema nervioso central, administración espinal y epidural o administración a ventrículos cerebrales. La administración tópica también puede involucrar el uso de administración transdérmica tal como parches o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral de acuerdo con cómo se utiliza en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Los compuestos son mezclados con soportes, adyuvantes, y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para la ruta de administración deseada. La administración es la ruta preferida de administración, y las formulaciones preferidas son las formulaciones apropiadas para una administración oral. Los compuestos descritos para usarse aquí pueden administrarse en forma sólida, en forma de aerosol, o en la forma de tabletas, píldoras, mezclas de polvo, gránulos, inyectables, cremas, soluciones, supositorios, enemas, irrigaciones colónicas, emulsiones, dispersiones, premezclas alimenticias, y en otras formas apropiadas. Los compuestos pueden administrarse en formulaciones liposomales. Los compuestos también pueden administrarse como profármacos, en los que el profármaco sufre una transformación en el sujeto tratado a una forma la cual es terapéuticamente eficaz. En la técnica se conocen métodos adicionales de administración.

20 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de conformidad con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en propilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están, agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, aceites estériles, fijos se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede emplearse incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

25 Las formas de dosis sólidas para una administración oral pueden incluir cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosis sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con por lo menos un diluyente inerte tal como sucrosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender sustancias adicionales diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes de lubricación tal como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, tabletas, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de solución amortiguadora. Las tabletas y píldoras pueden prepararse adicionalmente con revestimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes utilizados de manera común en la técnica. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes tales como agentes de humectación, agentes de emulsión y suspensión, ciclodextrinas, y endulzantes, saborizantes y agentes para perfumar.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en la forma de liposomas. También se conoce en la técnica, que los liposomas generalmente se obtienen a partir de fosfolípidos u otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que están dispersos en un medio acuoso. Puede utilizarse cualquier lípido que pueda metabolizarse y sea farmacéuticamente aceptable con la capacidad de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además del compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservadores, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y colinas de fosfatidilo (lecitinas), ambos natural y sintético. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, Nueva York, N.W., p. 33 et seq (1976).

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales soportes para producir una forma de dosis única variará dependiendo del huésped al cual el ingrediente activo se administra y del modo particular de administración. Se deberá comprender, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, área del cuerpo, índice de masa muscular (BMI), salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, rapidez de excreción, combinación de fármaco, y del tipo, progreso, y severidad de la enfermedad particular bajo terapia. La dosis unitaria farmacéutica seleccionada usualmente se fabrica y administra para proporcionar una concentración final definida de fármaco en la sangre, tejidos, órganos, u otras regiones objetivo del cuerpo. La cantidad terapéuticamente eficaz o cantidad eficaz para una situación dada puede ser determinada fácilmente mediante una experimentación rutinaria y se encuentra dentro de la capacidad y juicio de una persona experimentada en la materia.

Ejemplos de las dosis que pueden utilizarse son una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 10 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 50 mg/kg hasta aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 100 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 150 mg/kg hasta aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 200 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 250 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosis única diaria o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día.

Mientras que los compuestos de la invención pueden administrarse con el agente farmacéutico activo solo, estos pueden utilizarse en combinación con uno o más de los otros agentes utilizado en el tratamiento o supresión de trastornos. Los agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento o supresión de enfermedades mitocondriales incluyen, pero no se limita a, Coenzima Q, vitamina E, idebenona, MitoQ, vitaminas, y compuestos antioxidantes.

Cuando se utilizan agentes activos adicionales en combinación con los compuestos de la presente invención, los agentes activos adicionales generalmente pueden emplearse en cantidades terapéuticas como las indicadas en el manual de Referencia de Escritorio de Médicos (PDR, por sus siglas en inglés) 53ª Edición (1999), o como las cantidades terapéuticamente útiles que conocerían un experto ordinario en la materia.

Los compuestos de la invención y los otros agentes terapéuticamente activos pueden administrarse en la máxima dosis clínica recomendada o en la dosis inferior. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención pueden ser variados para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la ruta de administración, severidad de la enfermedad y de la respuesta del paciente. Cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, los agentes terapéuticos pueden ser formulados como composiciones separadas que son proporcionadas al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden ser proporcionados como una composición única.

La invención se comprenderá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud se generó con la ayuda del paquete de ordenador para dar nombres ChemOffice. RTM. versión 11.0 suite de los programas por CambridgeSoft Corp (Cambridge, Mass.).

*Preparación de los compuestos de la invención*

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se dan las condiciones típicas o de proceso preferidas (en este caso, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones mol de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el disolvente utilizado, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

Además, los compuestos de esta invención contendrán normalmente uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como los estereoisómeros puros, en este caso, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas con estereoisómero. Todos los tales estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden separarse utilizando, por ejemplo, cromatografía de columna quiral, agentes de resolución quiral.

#### Protocolo A

##### Síntesis de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-1-carboxamidas.

El ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (1 equivalente) se disuelve en THF 0,2 M y se trató la solución de color amarillo pálido en agitación con carbonildiimidazol (CDI) (1,1 equiv.). La reacción se deja agitar durante una hora y se añade una solución de amina (1,1 equivalentes 0,2 M en THF) durante una hora y la reacción se agita durante la noche. La solución se concentró, se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,04 M y se lavó secuencialmente con volúmenes medios de HCl 0,5 M, NaHCO<sub>3</sub> 1,0 M, NaCl saturado, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía ultrarrápida produjo el derivado de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida deseado.

#### Protocolo B

##### Oxidación de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamidas.

Una solución de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida (1,0 equivalentes.) en 3 ml de AcCN (0,28 M) y una gota de agua se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de nitrato de amonio cérico (CAN) (2,2 equivalentes) en agua (0,5 M) enfriada a 0 °C durante 2-3 minutos. La solución se trató inmediatamente después con 10 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó 3 veces con 5 ml de H<sub>2</sub>O y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo 3 veces con 5 ml de EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de NaCl saturado y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La cromatografía ultrarrápida produjo el derivado de 2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida deseado.

En los ejemplos, los compuestos de la invención reivindicada están marcados con un asterisco.

#### Ejemplo 1

##### N-*terc*-Butil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 500 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,00 mmol), 355 mg de CDI (2,20 mmol) y 160 mg de *t*-butilamina (2,20 mmol) de CDI produjeron 125,1 mg de N-*terc*-butil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido cristalino de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,40 (s a, 1H), 4,51 (s, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,26 (m, 9H).

La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 95 mg (0,311 mmol) de N-*terc*-butil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 358 mg de CAN (0,653 mmol) produjo 92,2 mg de N-*terc*-butil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,61 (s a, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 10H), 1,56 (m, 1H), 1,37 (m, 12H).

#### Ejemplo 2

##### 2-Hidroxi-N,N,2-trimetil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 504 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-

tetrametilcroman-2-carboxílico (2,01 mmol), 361 mg de CDI (2,23 mmol) y 1,1 ml de una solución 2,0 M de *N,N*-dimetilamina en THF (2,2 mmol) produjeron 412 mg de 6-hidroxi-*N,N,2,5,7,8*-hexametilcroman-2-carboxamida en forma de un polvo amorfo.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,31 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,80-2,41 (m, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 4H).

La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 138,6 mg (0,50 mmol) de 6-hidroxi-*N,N,2,5,7,8*-hexametilcroman-2-carboxamida y 560 mg de CAN (1,02 mmol) produjo 139,9 mg de 2-hidroxi-*N,N,2*-trimetil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,07 (s, 1H), 2,23 (s a, 3H), 3,07 (s a, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,99-1,94 (m, 7H), 1,69 (m, 1H), 1,47 (s, 3H).

### Ejemplo 3

15 N-Bencil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 500 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,0 mmol), 362 mg de CDI (2,23 mmol) y 235 mg de bencilamina (2,20 mmol) produjeron 507 mg de N-bencil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un aceite de color pardo.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 6,76 (t a, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,92 (m, 1H), 1,58 (s, 3H).

La oxidación como se describió en el protocolo B, usando 130 mg (0,383 mmol) de N-bencil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 441 mg de CAN (0,805 mmol) produjo 119,7 mg de N-bencil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de una espuma de color amarillo.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26 (m, 6H), 4,42 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 10H), 1,59 (m, 1H), 1,42 (s, 3H).

### 30 Ejemplo 4

N-Etil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 500 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,00 mmol), 356 mg de CDI (2,20 mmol) y 1,1 ml de una solución 2,0 de etilamina en metanol (2,2 mmol) produjeron 334 mg de N-etil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,44 (s a, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,07 (t, 3H).

La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 100 mg (0,360 mmol) de N-etil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 415 mg de CAN (0,757 mmol) produjo 96,2 mg de N-etil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,87 (s a, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 10H), 1,59 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

### Ejemplo 5

2-Hidroxi-2-metil-N-propil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 502,3 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,01 mmol), 358 mg de CDI (2,21 mmol) y 130 mg de propilamina (mmol 2,20) produjeron 371 mg de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-propilcroman-2-carboxamida como un jarabe de color blanquecino.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,50 (s a, 1H), 4,85 (s a, 1H), 3,18 (c, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 90,6 mg (0,311 mmol) de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-propilcroman-2-carboxamida y 374,9 mg de CAN (0,684 mmol) produjeron 2-hidroxi-2-metil-N-propil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un polvo de color amarillo.

60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,89 (t a, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,21 (c, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,02 (m, 10H), 1,56 (m, 3H), 1,40 (m, 3H), 0,92 (t, 3H).

### Ejemplo 6

65 N-(Ciclopropilmetil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

5 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 502 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,01 mmol), 356 mg de CDI (2,20 mmol) y 158 mg de ciclopropilmetilamina (2,22 mmol) produjeron 445 mg de N-(ciclopropilmetil)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un aceite incoloro claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,53 (s a, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,50 (m, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,070 (m, 2H).

10 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 76,7 mg (0,253 mmol) de N-(ciclopropilmetil)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 435 mg de CAN (0,794 mmol) produjo 71,4 de N-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un polvo de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93 (t a, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,13 (t, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,05-1,84 (m, 10H), 1,60 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 0,97 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

### 15 **Ejemplo 7**

#### 2-Hidroxi-N-isopentil-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

20 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 492 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (0,97 mmol), 370 mg de CDI (2,28 mmol) y 192 mg de 3-metilbutamina (2,20 mmol) produjeron 375 mg de 6-hidroxi-N-isopentil-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida como cristales blancos.

25 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 101 mg de CAN (0,316 mmol) de 6-hidroxi-N-isopentil-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 380 mg de CAN (0,694 mmol) produjo 101,2 mg de 2-hidroxi-N-isopentil-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,85 (t a, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,65 (c, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 10H), 1,59 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 5H), 0,89 (d, 6H).

### 30 **Ejemplo 8**

#### 2-Hidroxi-2-metil-N-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

35 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 500 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,00 mmol), 356 mg de CDI (2,20 mmol) y 226 mg de fenilamina produjeron 440 mg de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-fenilcroman-2-carboxamida en forma de un aceite de color pardo pálido claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,46 (t a, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,78-2,57 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,33 (dt, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,47 (s, 3H).

40 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 102 mg (0,287 mmol) de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-fenilcroman-2-carboxamida y 355 mg de CAN (0,647 mmol) produjo 95,8 mg de 2-hidroxi-2-metil-N-fenil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,88 (t a, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,84 (t, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 10H), 1,54 (m, 1H), 1,36 (s, 3H).

### 45 **Ejemplo 9**

#### 2-Hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

50 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 500 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,00 mmol), 357 mg de CDI (2,20 mmol) y 165 mg de 3-aminopropanol (2,20 mmol) produjeron 297 mg de 6-hidroxi-N-(hidroxipropil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco amorfo.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,78 (t a, 1H), 4,88 (s a, 1H), 3,50-3,31 (m, 5H), 2,66-2,49 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 5H).

60 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 56,7 de mg (0,184 mmol) de 6-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 222 mg de CAN (0,406 mmol) produjo 49,7 mg de 2-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (t a, 1H), 3,65 (c, 2H), 3,58 (s a, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 10H), 1,73 (quintuplete, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,42 (s, 3H).

### 65 **Ejemplo 10**

#### N-Ciclopropil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

5 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 500 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,00 mmol), 357 mg de CDI (2,20 mmol) y 126 mg de ciclopropilamina (2,20 mmol) produjeron 227 mg de N-ciclopropil-6-hidroxi-N-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida como un aceite de color pardo pálido

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,50 (s a, 1H), 4,32 (s a, 1H), 2,68-2,58 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 0,75 (m, 2H), 0,38 (m, 2H).

10 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 100 mg (0,346 mmol) de N-ciclopropil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 417 mg de CAN (0,762 mmol) produjo 40 mg de N-ciclopropil-2-hidroxi-2-metil-4-(dioxociclohexa-1,2,4,5-trimetil-3,6-,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (s a, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 9H), 1,77 (d, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,79 (c, 2H), 0,53 (m, 2H).

### 15 **Ejemplo 11**

#### 2-Hidroxi-N-isobutil-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

20 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 510 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,04 mmol), 357 mg de CDI (2,20 mmol) y 161 mg de isobutilamina (2,2 mmol) produjeron 467 mg de 6-hidroxi-N-isobutil-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,49 (s a, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,36 (dt, 1H), 2,10 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 0,76 (dd, 6H).

25 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 84 mg (0,278 mmol) de 6-hidroxi-N-isobutil-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 335 mg de CAN (0,612 mmol) produjo 78 mg de 2-hidroxi-N-isobutil-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo-naranja.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,94 (t, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 10H), 1,79 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,88 (d, 6H).

### **Ejemplo 12**

#### 2-(3-Hidroxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona.

35 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 500 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,0 mmol), 370 mg de CDI (2,28 mmol) y 222 mg de 4-hidroxipiperidina (2,20 mmol) produjeron 222 mg de una (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona en forma de una espuma blanca.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,56-4,31 (d a, 1H), 4,27 (s a, 1H), 4,08 (s a, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,56-3,46 (m a, 1H), 3,08 (s a, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,57 (n, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,08 (m, 3H), 1,82 (s a, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,58 (s a, 6H).

45 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 100 mg (0,302 mmol) de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona y 364 mg de CAN (0,664 mmol) produjo 95 mg de un jarabe de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,00 (m, 4H), 3,45 (m, 3H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 10H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 3H), 1,49 (s, 3H).

### **Ejemplo 13**

#### N-etil-2-hidroxi-N2-dimetil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

50 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 499 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,00 mmol), 360 mg de CDI (2,22 mmol) y 130 mg de N-etil-etilamina (2,2 mmol) produjeron N-etil-6-hidroxi-N,2,5,7,8-pentametilcroman-2-carboxamida en forma de un aceite claro.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,30 (s a, 1H), 3,82 (B, m, 2H), 3,44 (A, m, 1H), 3,20 (A, s, 3H), 3,08 (A, m, 1H), 2,82 (B, s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,03 (A+B, dt, 3H). dos rotómeros en la mezcla 60:40, A y B.

60 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 78 mg (0,268 mmol) de N-etil-6-hidroxi-N,2,5,7,8-pentametilcroman-2-carboxamida y 323 mg (0,590 mmol) produjeron 76 mg de N-etil-2-hidroxi-N,2-dimetil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,12 (s a, 1H), 3,61 (s a, 1H), 3,40 (s a, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,98 (s a, 1H), 2,51 (td, 1H), 2,35 (s a, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,67 (td, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,80 (m a, 3H).

### 65 **Ejemplo 14**

2-(3-Hidroxi-3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona.

5 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 502 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,01 mmol), 354 mg de CDI (2,18 mmol) y 220 mg de N-metilpiperazina (2,2 mmol) produjeron 557 mg de (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona en forma de un aceite claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,02 (s a, 2H), 3,56 (d a, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,35 (s a, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,58 (2, 3H).

10 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 122 mg (0,368 mmol) de (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona y 444 mg de CAN (0,811 mmol) produjo 2-(3-hidroxi-3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona en forma de un aceite de color naranja, 67,9 mg.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,91 (s a, 1H), 3,77 (m a, 4H), 2,58-2,30 (m, 8H), 2,04-1,76 (m, 10H), 1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 3H).

**Ejemplo 15**2-(4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona.

20 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 506 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,02 mmol), 365 mg de CDI (2,25 mmol) y 386 mg de 1-bencilpiperazina (2,2 mmol) produjeron 568 mg de (4-bencilpiperazin-1-il)(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)metanona en forma de un polvo de color blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (m, 5H), 5,18 (s a, 1H), 4,06 (m a, 2H), 3,66 (s a, 1H), 3,47 (dd, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,39 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

30 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 98 mg (0,242 mmol) de (4-bencilpiperazin-1-il)(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)metanona y 291 mg (0,531 mmol) produjo 76 mg de 2-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (m, 5H), 4,94 (s, 1H), 3,70 (s a, 2H), 3,63 (s a, 2H), 3,98 (dd, 2H), 2,49-2,31 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,91 (s, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,30 (s, 3H). APCI-EM M<sup>+</sup>+H 425 m/z.

**Ejemplo 16 (de acuerdo con la invención)**2-Hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.\*

35 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 498 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (1,99 mmol), 367 mg de CDI (2,26 mmol) y 1,4 ml de NH<sub>3</sub> en MeOH (9,8 mmol) produjeron 187 mg de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

40 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 186 mg (0,747 mmol) de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 907 mg de CAN (1,65 mmol) produjo 157 mg de 2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,71 (ddd, 1H), 2,39 (ddd, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,85 (ddd, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,38 (s, 3H).

**Ejemplo 17**2-Hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

50 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 507 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,03 mmol), 356 mg de CDI (2,20 mmol) y 196 mg de 4-aminobutanol (2,20 mmol) produjeron 488 mg de 6-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un polvo de color blanco.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (t a, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,61 (dt, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,32 (dt, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

60 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 100 mg (0,311 mmol) de 6-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 375 mg (0,685 mmol) produjo 2-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12 (t, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,29 (c, 2H), 2,81 (s a, 1H), 3,56 (td, 1H), 2,34 (td, 1H), 2,02-1,92 (m, 10H), 1,61 (m, 5H), 1,39 (s, 3H).

**Ejemplo 18**

2-Hidroxi-N-5-hidroxipentil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

5 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 497 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (1,98 mmol), 370 mg de CDI (2,28 mmol) y 239 mg de 5-aminopentanol (2,2 mmol) produjeron 468 mg de 6-hidroxi-N-(5-hidroxipentil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (t a, 1H), 3,42 (t, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,60 (dt, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,06 (2, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,37 (m, 4H), 1,09 (m, 2H).

10 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 96 mg (0,286 mmol) de 6-hidroxi-N-(5-hidroxipentil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 345 mg de CAN (0,629 mmol) produjo 92,8 mg de 2-hidroxi-N-(5-hidroxipentil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,96 (t, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,26 (c, 2H), 2,65 (td, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,24 (s a, 1H), 2,02-1,93 (m, 10H), 1,57 (m, 5H), 1,43 (m, 5H).

**Ejemplo 19**2-Hidroxi-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

20 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 500 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,00 mmol), 365 mg de CDI (2,25 mmol) y 165 mg de 2-amino-1-propanol (2,2 mmol) produjeron 488 mg de 6-hidroxi-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de una espuma de color pardo pálido.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (t, 0,4H), 7,21 (t, 0,6H), 3,97 (s a, 1,5H), 3,83 (s a, 0,4H), 3,56 (s a, 0,6H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,67 (s a, 0,4H), 3,16 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 10H), 1,61 (m, 1H), 1,424 (s, 1,4H), 1,416 (s, 1,6H), 1,21 (d, 3H).

30 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 102,2 mg (0,329 mmol) de 6-hidroxi-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 397 mg de CAN (2,45 mmol) produjo 98,5 mg de 2-hidroxi-N-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de una espuma de color amarillo.

**Ejemplo 20**2-Hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida

35 Se trató ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (5,00 g 19,98 mmol) en 150 ml THF con 3,65 g de CDI (22,5 mmol) y la reacción exotérmica se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió etanolamina (1,35 g, 22,10 mmol) en 50 ml de THF durante 1 h y la solución se agitó durante la noche. La reacción se concentró, se disolvió en 375 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con 250 ml de HCl 0,1 M, 250 ml de NaHCO<sub>3</sub> 0,5 M, 2 veces con 100 ml de NaCl saturado y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase acuosa ácida se extrajo 3 veces con 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con 50 ml de NaCl saturado y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los orgánicos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida produciendo 2,88 g de 6-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino sin purificar.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88 (s a, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,53 (s, 3H).

50 Se disolvió 6-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida (2,38 g, 8,11 mmol) en 150 ml de AcCN, se enfrió a 0 °C y se trató con 9,75 g de CAN (17,84 mmol) en 30 ml de H<sub>2</sub>O durante 20 minutos. Después se añadieron EtOAc (150 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 21 x 20 ml de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo de nuevo 4 x 50 ml de EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un polvo de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida produjo 1,68 g de 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-Ace) δ 7,55 (s a, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,99 (t, 1H), 3,62 (c, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,69 (td, 1H), 2,36 (td, 1H), 1,98 (s, 9H), 1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,37 (s, 3H).

**Ejemplo 21**2-Hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

60 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 499 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,00 mmol), 370 mg de CDI (2,28 mmol) 165,2 mg de 2-metoxietilamina (2,20 mmol) produjeron 6-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido cristalino de color blanco.

La oxidación como se describió en el protocolo B, 101 mg (0,329 mmol) de 2-metoxietilamina (2,20 mmol) 6-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 396 mg de CAN (0,724 mmol) produjeron 6-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido cristalino amarillo.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,14 (s a, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,58 (td, 1H), 2,37 (td, 1H), 2,05-1,94 (m, 10H), 1,60 (m, 1H) 1,41 (s, 3H).

### Ejemplo 22

10 2-(2-Hidroxi-2-metil-4-((2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamido)acetato de metilo.

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 499 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,00 mmol), y 361 mg de CDI (2,23 mmol) se disolvieron en THF. Se añadió clorhidrato del éster metílico de glicina (263,7 mg, 2,1 mmol) disuelto en 10 ml de THF, 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 µl de Et<sub>3</sub>N y 2,5 ml de MeOH durante 1 h. Desarrollado como se describió en el protocolo A, produjo 471,3 mg de 2-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamido)acetato de metilo

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (s a, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,53 (s, 3H).

20 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 110 mg (0,344 mmol) de 2-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamido)acetato de metilo y 415 mg (0,757 mmol) produjo 94,0 mg de 2-(2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamido)acetato de metilo en forma de un polvo de color amarillo.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (t, 1H), 4,05 (cd, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (s a, 1H), 2,62 (td, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,99 (s, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).

### Ejemplo 23

N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

30 Una solución de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (500 mg, 2,00 mmol) en 10 ml de THF se trató con 358 mg de CDI y se agitó durante 1,25 h a temperatura ambiente. A esta solución amarilla clara se le añadió una solución de 278 mg de 1-(3-aminopropil)imidazol en 10 ml de THF durante 1 h. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró para dar un aceite de color pardo pálido, se disolvió en 70 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó 1 vez con 50 ml de NaCl saturado y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Las fases orgánicas se concentraron y se sometió a cromatografía ultrarrápida para producir 524 mg de N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido cristalino de color blanco.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,41 (t, 1H), 3,71 (quintuplete, 1H), 3,58 (quintuplete, 1H), 3,37 (sextete, 1H), 3,02 (sextete, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,54 (s, 3H).

40 A una solución de N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida (100,7 mg, 0,282 mmol) en 6 ml de AcCN y 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución enfriada de CAN (340 mg, 0,620 mmol) en 2 ml de H<sub>2</sub>O durante 5 minutos. La reacción se trató inmediatamente con 5 ml de EtOAc y se lavó 3 veces con 3 ml de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se basificó con 6 ml de la solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo 6 veces con 3 ml de EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida produjo 98,1 mg, de N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,60 (s a, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,60 (td, 1H), 2,37 (td, 1H), 2,07-1,92 (m, 12H), 1,63 (m, 1H), 1,41 (s, 3H)

### Ejemplo 24

(R)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

55 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 1,846 g de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (7,37 mmol), 1,315 g de CDI (8,11 mmol) y 991 mg de etanolamina (16,22 mmol) produjeron 1,765 g de (R)-6-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido ceroso de color blanco.

60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88 (s a, 1H), 3,63 (td, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,35 (dt, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,53 (s, 3H).

La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 1,49 g (5,11 mmol) del precursor (R)-6-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y de 6,16 g de CAN (11,2 mmol) produjo 1,46 g de (R)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido ceroso de color amarillo.

65 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,14 (s a, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,04-1,94 (m,

10H), 1,64 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).

### Ejemplo 25

#### 5 2-Hidroxi-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 501 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,0 mmol), 360 mg de CDI (2,23 mmol) y 231 mg de 2(2-aminoetoxi)etanol (2,19 mmol) produjeron 557 mg de 6-hidroxi-N-(2-(2-hidroxietoxi)etilo)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco amorfo.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,83 (s a, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,53-3,36 (m, 6H), 2,60 (m, 2H), 2,35 (dt, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,52 (s, 3H).

15 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 98,1 mg (0,305 mmol) de 6-N-hidroxi-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 368 mg (0,671 mmol) de CAN produjo 2-hidroxi-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1H 7,26 (t, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,90 (s a, 1H), 2,57 (td, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 10H), 1,61 (m, 1H), 1,41 (s, 3H).

### Ejemplo 26

#### 2-Hidroxi-2-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

25 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 499 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (1,99 mmol), 370 mg de CDI (2,28 mmol) y 324 mg de 2-picililamina (3,0 mmol), produjeron 579 mg de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-(piridin-2-ilmetil)croman-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,58 (td, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,39 (dt, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,56 (s, 3H).

Una solución de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-(piridin-2-ilmetil)croman-2-carboxamida (104 mg, 0,307 mmol) en 4 ml de AcCN se enfrió a 0 °C y se añadió CAN (370 mg en 2 ml de H<sub>2</sub>O) seguido de 8 ml de EtOAc, 4 ml de NaHCO<sub>3</sub> 1,0 M y 250 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La emulsión se extrajo 5 veces con 4 ml de EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron 2 veces con 4 ml de NaCl saturado, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida produjo 2-hidroxi-2-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,39 (s a, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,66 (m, 1H), 1,46 (s, 3H).

### Ejemplo 27

#### 2-Hidroxi-2-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

45 Una solución de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (500 mg, 2,0 mmol) en 10 ml de THF se trató con 356 mg de CDI (2,2 mmol). Después de 1 h, se añadieron 366 mg de 2-(2-metilaminoetil)piridina (3,0 mmol) en 10 ml de THF durante 1 h y se agitó durante la noche. La solución se concentró, se disolvió en 70 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se extrajo una vez con NaHCO<sub>3</sub> 1,0 M. Después, la fase acuosa se extrajo de nuevo 2 veces con 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los orgánicos combinados se lavaron 2 veces con 25 ml de NaCl saturado y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-(2-(piridin-2-il)etil)croman-2-carboxamida.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,69 (c, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,34 (dt, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,46 (s, 3H).

55 Se disolvió 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-(2-(piridin-2-il)etil)croman-2-carboxamida (97,7 mg, 0,276 mmol) en 3 ml de AcCN y 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se enfrió a 0 °C antes del tratamiento con 332,5 mg de CAN (0,606 mmol) en 2 ml de H<sub>2</sub>O. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 ml de EtOAc y 4 ml de NaHCO<sub>3</sub> 1,0 M seguidos por la extracción de la fase acuosa 3 veces con 5 ml de EtOAc. Los orgánicos combinados se extrajeron de nuevo 3 veces con 3 ml de NaCl saturado, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida produjo 85,8 mg de 2-hidroxi-2-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,48 (t a, 1H), 7,21 (m, 2H), 3,71 (c, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 10H), 1,58 (m, 1H), 1,37 (s, 3H).

### Ejemplo 28

(S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

5 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 5,06 g de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (20,2 mmol), 3,68 g de CDI (22,7 mmol) y etanolamina de 2,44 g (39,52 mmol) produjeron 4,576 g de (S)-6-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un polvo de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88 (s, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,35 (dt, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,53 (s, 3H).

10 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 3,50 g (11,93 mmol) de (S)-6-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 13,73 g de CAN (25,06 mmol) produjo 3,341 g de (S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (t, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,58 (td, 1H), 2,35 (td, 1H), 2,00-1,94 (m, 10H), 1,61 (td, 1H), 1,42 (s, 3H).

**Ejemplo 29**2-Hidroxi-2-metil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

20 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 499 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,00 mmol), 357 mg de CDI (2,2 mmol) y 569 mg de 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (4,0 mmol) produjeron 598 mg de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)croman-2-carboxamida en forma de un polvo de color blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (t, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,37 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (m, 4H), 1,51 (s, 3H).

30 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 113,2 mg (0,302 mmol) de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)croman-2-carboxamida y 364,6 mg de CAN (0,665 mmol) produjo 118 mg de 2-hidroxi-2-metil-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (t a, 1H), 3,41 (quintuplete, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,58 (td, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,09-1,88 (m, 12H), 1,75 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,44 (s, 3H).

**Ejemplo 30**2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-propil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

40 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 4,98 g de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (19,9 mmol), 3,99 g de CDI (24,6 mmol) y 3,01 g de 3-amino-2-propanol (39,9 mmol) produjeron 5,15 g de 6-hidroxi-N-(2-hidroxi-propil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un polvo de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,83 (s a, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,38 (dt, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,07 (dd, 3H).

45 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 505 mg (1,64 mmol) de 6-hidroxi-N-(2-hidroxi-propil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 1,99 mg de CAN (3,62 mmol) produjo 496 mg de 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-propil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (t, 0,5H), 7,07 (t, 0,5H), 3,98 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 10H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,24 (m, 3H).

**Ejemplo 31**2-Hidroxi-N-(6-hidroxi-hexil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

55 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 500 mg de ácido de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,0 mmol), 356 mg de CDI (2,2 mmol) y 468 mg de 6-amino-1-hexanol (4,0 mmol) produjeron 161 mg de 6-hidroxi-N-(6-hidroxi-hexil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,35 (t, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,53 (sextete, 1H), 3,05 (sextete, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,42 (dt, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,53-1,29 (m, 5H), 1,20 (m, 2H), 0,99 (m, 2H).

65 La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 64,2 mg (0,183 mmol) de 6-hidroxi-N-(6-hidroxi-hexil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 230 mg de CAN (0,419 mmol) produjo 40 mg de 2-hidroxi-N-(6-hidroxi-hexil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (t, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,28 (c, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 10H), 1,55 (m, 7H), 1,38 (m, 5H).

### Ejemplo 32

5

#### 2-Hidroxi-N-6-hidroxihexil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 496 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (1,98 mmol), 376 mg de CDI (2,32 mmol) y 404 mg de tetrahidrofuranilamina (4,0 mmol) produjeron 408,0 mg de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)croman-2-carboxamida en bruto que se oxidó siguiendo el protocolo B, con 335 mg de CAN (0,612 mmol) para producir 74,7 mg de 2-hidroxi-2-metil-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo.

10

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,76 (c, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,99 (m, 10H), 1,89 (c, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).

### Ejemplo 33

20

#### 2-Hidroxi-2-metil-N-(3-morfolinopropil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

A una solución de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (511 mg, 2,1 mmol) en 10 ml de THF se le añadieron 356 mg de CDI y se agitaron durante 2 h. Se añadió gota a gota 3-morfolin-propilamina (438 µl, 432 mg, 3,0 mmol) en 10 ml de THF y se agitó durante la noche. La reacción se concentró, se disolvió en 70 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, los orgánicos se lavaron una vez con 50 ml de la solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un aceite de color pardo. La cromatografía ultrarrápida produjo 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-(3-morfolinopropil)croman-2-carboxamida en forma de un sólido de color pardo pálido.

25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,57 (s a, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,68 (s a, 4H), 3,64 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 4H), 1,52 (s, 3H). LRMS, APCI, (M<sup>+</sup>+1) 377.

30

A una solución de 100 mg (0,266 mmol) de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-(3-morfolinopropil)croman-2-carboxamida en 5 ml de AcCN y una gota de H<sub>2</sub>O a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de 320,3 mg de CAN (0,584 mmol) en 3 ml de H<sub>2</sub>O. La solución se trató con 5 ml de EtOAc y 5 ml de NaCl saturado seguido de ~1 g de NaHCO<sub>3</sub> y 1 h de agitación vigorosa. Después, la suspensión se extrajo 3 veces con 5 ml de la solución de alcohol isopropílico:acetato de isopropilo 4:1 y los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron para dar un aceite de color amarillo y se realiza cromatografía ultrarrápida para producir 16 mg de 2-hidroxi-2-metil-N-(3-morfolinopropil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo oscuro.

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (t, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,40 (dt, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (s, 3), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 3H).

40

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187,6, 187,4, 175,5, 143,3, 140,95, 140,91, 140,2, 75,1, 66,5, 57,6, 53,6, 38,9, 38,6, 27,1, 25,0, 21,1, 12,4, 21,2, 12,0.

### Ejemplo 34

45

#### 2-Hidroxi-N-metoxi-N2-dimetil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

A una solución de 5,47 g de ácido de 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (21,9 mmol) en 170 ml de THF se le añadieron 3,92 g de CDI (24,2 mmol) y se agitó durante 1,25 h a temperatura ambiente. A esta se le añadió gota a gota una solución de 2,14 g de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (21,97 mmol) y 8,2 g de N,N-diisopropiletilamina en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 1 h. La reacción se agitó durante la noche y se concentró, se agregaron 250 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavaron secuencialmente con 100 ml de HCl 0,625 M, 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> 1,0 M y 100 ml de NaCl saturado. Los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida produciendo 4,43 g de 6 hidroxi-N-metoxi-N,2,5,7,8-pentametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido cristalino de color blanquecino.

50

55

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,63 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,74-2,55 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 155 mg (0,528 mmol) de 6-hidroxi-N-metoxi-N,2,5,7,8-pentametilcroman-2-carboxamida y 637 mg de CAN (1,16 mmol) produjo 119,4 mg de 2-hidroxi-N-metoxi-N,2-dimetil-4-2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo.

60

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,80 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (dt, 1H), 2,37 (dt, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,99 (m, 7H), 1,68 (dt, 1H), 1,48 (s, 3H).

### Ejemplo 35

65

2-Hidroxi-N,N-bis(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

A una solución de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (500 mg, 2,00 mmol) en 10 ml de THF se le añadieron 356 mg de CDI (2,20 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, se añadió una solución de dietanolamina (231 mg, 2,2 mmol) en 10 ml de THF durante 1 h y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró, se disolvió en 70 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó secuencialmente con 50 ml de HCl 0,62 M, 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> 1,0 M, 50 ml de NaCl saturado y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Las fases acuosas combinadas se extrajeron 3 veces con 50 ml de alcohol isopropílico/acetato de isopropilo 3:1 se secaron y se concentraron para dar un aceite de color pardo. La cromatografía ultrarrápida produjo 63 mg de 6-hidroxi-N,N-bis(2-hidroxietil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,35 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,91 (m a, 1H), 3,81-3,65 (m a, 4H), 3,51 (s a, 2H), 2,71-2,57 (m, 4H), 2,16 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,74 (m, 1H).

La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 68,4 mg (0,203 mmol) del precursor 6-hidroxi-N,N-bis(2-hidroxietil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida y 244 mg de CAN (0,446 mmol) produciendo 18,4 mg de 2-hidroxi-N,N-bis(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un aceite de color amarillo (25,7 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,0-3,5 (m, 8H), 2,56 (td, 1H), 2,42 (td, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (s, 3H).

**Ejemplo 36**N-(4-Hidroxifenetil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

Seguendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 500 mg de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (2,0 mmol), 356 mg de CDI (2,2 mmol) y 548 mg de tiramina (4,0 mmol) produjeron 537,8 mg de 6-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,60 (d, 2H), 3,24 (c, 2H), 2,50 (m), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,32 (s, 3H).

La oxidación como se describió en el protocolo B, utilizando 100 mg de 6-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida (0,271 mmol) y 325 mg de CAN (0,595 mmol) produjo 15 mg de N-(4-hidroxifenetil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,63 (d, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,93 (s, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,78 (td, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,28 (s, 3H).

**Ejemplo 37**N-(2-(Dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida

Seguendo el procedimiento de acoplamiento de amida descrito en el protocolo A, 1,03 g de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (4,11 mmol), 0,712 g de CDI (4,39 mmol) y 704 mg de N,N-dimetiletildiamina (7,99 mmol) produjeron 1 g de N-(2-(dimetilamino)etil)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un sólido cristalino de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 (s a, 1H), 4,28 (s a, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,09 (s, 9H), 1,89 (m, 1H), 1,52 (s, 3H).

La oxidación como se describió en el protocolo B, utiliza 150 mg de N-(2(dimetilamino)-etilo)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida (0,468 mmol) y 564 mg de CAN (1,03 mmol) con excepciones como se observó. La fase acuosa se basificó con NaHCO<sub>3</sub> (s), se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se sometió a cromatografía ultrarrápida produciendo 131 mg (83 %) de N-(2-(dimetilamino)-etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (t, 1H), 3,48 (c, 2H), 2,63 (m, 3H), 2,37 (s, 6H), 2,30 (td, 1H), 1,96 (m, 10H), 1,57 (m, 1H), 1,41 (s, 3H).

**Ejemplo 38**Clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

Una solución de 22,8 mg de quinona de partida en 2 ml de MeOH se trató con 20 µl de HCl 4,0 M en solución de dioxano. Después de cinco minutos, la solución amarilla se concentró, se disolvió de nuevo en 0,2 ml de MeOH y se trituró en un gran exceso de Et<sub>2</sub>O, se concentró después de una hora y se añadió Et<sub>2</sub>O recién preparado. Después de 72 h la reacción se filtró y se recogió un sólido de color amarillo de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida (15,6 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (s, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,09 (s, 6H), 3,94 (td, 1H), 3,67 (td, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (s, 6H), 3,07 (td, 1H), 2,91 (td, 1H), 2,64 (s, 3H).

### Ejemplo 39

5

Mesilato de N-(2-(Dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

Se disolvió N-(2-(dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadieron 5,2 µl de ácido metanosulfónico puro a la solución de color amarillo agitada. La solución se

10

concentró, se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trituró de Et<sub>2</sub>O dando 20 mg de mesilato de N-(2-(dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida en forma de un sólido de color amarillo hidrosópico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,9 (t, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,65 (td, 1H).

### Ejemplo 40

N-(3-(dimetilamino)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

Se preparó N-(3-(dimetilamino)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida siguiendo el procedimiento del ejemplo 37 pero sustituyendo N,N-dimetiletilenodiamina con N<sup>1</sup>N<sup>1</sup>-dimetilpropano-1,3-diamina.

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,2 (t, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 3H), 2,93 (s, 6H), 2,6 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,82 (td, 1H), 1,62 (td, 1H), 1,43 (s, 3H).

### Ejemplo 41

6,6'-(4,4'-(piperazin-1,4-diil)bis(3-hidroxi-3-metil-4-oxobutano-4,1-diil))bis(2,3,5-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona).

Una solución de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (5,0 g, 20 mmol), piridina (50 ml) y anhídrido acético (43 ml) se agitó durante 5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo en t-butil metil éter (MTBE) (2x 100 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con agua (2x 200 ml), una solución de sulfato de cobre (2x 200 ml) y finalmente salmuera (2x 50 ml). La fase orgánica se recogió, se secó con sulfato de sodio y se decoloró utilizando carbón activado y se concentró para dar una espuma verde clara. El material en bruto se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se añadió gota a gota dimetilformamida (2 gotas) seguido de cloruro de oxalilo (1,9 ml). Se observó el

30

35

desprendimiento inmediato de gas. La mezcla se agitó abierta al aire durante 2 h y el disolvente se extrajo para dar acetato de 2-(clorocarbonil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-6-ilo (3,9 g, 13 mmol), que se utilizó sin purificación adicional. Se trató acetato de 2-(clorocarbonil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-6-ilo (3,9 g, 13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) con diisopropiletilamina (IDEA) (5,0 ml) seguido de piperazina (0,48 g, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo ella misma brevemente durante la adición de piperazina. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se vertió en MTBE (100 ml), la fase orgánica se extrajo y se lavó con una solución de cloruro de amonio saturado (3x 50 ml) después se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se extrajo para proporcionar diacetato de 2,2'-(piperazin-1,4-diilbis(oxometileno))bis(2,5,7,8-tetrametil-3,4,5,8-tetrahidro-2H-cromeno-6,2-diil) (3,7 g, 5,8 mmol) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino, que se utilizó directamente

40

45

sin purificación adicional. A una solución de diacetato de 2,2'-(piperazin-1,4-diilbis(oxometileno))bis(2,5,7,8-tetrametil-3,4,5,8-tetrahidro-2H-cromeno-6,2-diil) (2,36 g), THF (25 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió KOH (1,04 g como una solución en 10 ml de MeOH). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, tiempo después del cual se disolvió completamente. A la mezcla de reacción en agitación, después se le añadieron CAN (9,16 g, 16,7 mmol) como una solución en agua (50 ml). Después de 1 h, se añadió agua de adición (50 ml), que causó la formación de un precipitado de color beis. El sobrenadante se decantó y se extrajo con MTBE. El disolvente se extrajo al vacío para dar un producto de color amarillo en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/hexano (30 % a 100 %) para proporcionar 6,6'-(4,4'-(piperazin-1,4-diil)bis(3-hidroxi-3-metil-4-oxobutano-4,1-diil))bis(2,3,5-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona) en forma de un sólido amorfo de color amarillo duro.

50

55

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,50 (s a, 2H), 3,95 (s a, 4H), 2,50-3,28 (m a, 6H), 2,50 - 2,40 (m, 4H), 2,02-1,90 (m, 18H), 1,75 (m a, 2H), 1,59 (m a, 2H), 1,36 (s, 6H).

### Ejemplo 42

60

2-(3-Hidroxi-3-metil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona.

Se trató ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (1,005 g, 4,00 mmol) en 22 ml de THF con 722,8 mg de CDI (4,4 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de color amarillo claro se trató después con 450 µl de piperidina (381 mg, 4,47 mmol) en 22 ml de THF en porciones de 1-2 ml durante 2 h. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo disuelto en 100 ml

65

de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó secuencialmente con 50 ml de HCl 0,25 M, 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> 1,0 M, 50 ml de NaCl saturado y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró. La cromatografía ultrarrápida produjo 992 mg de (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)(piperidin-1-il)metanona en forma de un sólido de color blanquecino.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,42 (s, 1H), 3,95-3,83 (m a, 2H), 3,46 (s a, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,45-1,36 (s a, 2H).

Una solución de 319 mg de (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-il)(piperidin-1-il)metanona (1,02 mmol) en 5 ml de MTBE que se trató con 1,077 g de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O en 6 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción regresó rápidamente a negro que se desvaneció hasta un color amarillo durante el curso de la reacción. Se añadieron 2 ml de MTBE y se agitaron vigorosamente durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 10 ml de H<sub>2</sub>O y 10 ml de MTBE, las fases se separaron y los orgánicos se lavaron con H<sub>2</sub>O hasta que fueron incoloros. Las fases acuosas combinadas se extrajeron 2 veces con 10 ml de MTBE y los orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La cromatografía ultrarrápida produjo 335 mg de 2-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona en forma de un aceite de color amarillo oscuro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,14 (s, 1H), 3,65-3,45 (m a, 4H), 2,48 (td, 1H), 2,36 (dt, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 7H), 1,42 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187,4, 187,1, 173,4, 143,4, 140,6, 140,5, 140,1, 73,3, 38,9, 26,2, 25,9, 24,3, 21,3, 12,3, 12,2, 11,8.

## 20 Ejemplo 43

### N-Hexil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida.

25 Se disolvió ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (5,0 g, 19,99 mmol) en piridina (18 ml) y se añadió en una porción Ac<sub>2</sub>O (10 ml). La reacción exotérmica se calentó a 40 °C, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se inactivó con 100 ml de H<sub>2</sub>O, se agitó durante 1 h seguida de 100 ml más de H<sub>2</sub>O y 1 h de agitación. Un precipitado fino de color blanco de ácido 6-acetoxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico se formó y se recogió filtración (4,544 g).

30 El ácido de 6-acetoxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico crudo se disolvió en 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadieron 2 gotas de DMF seguido de la adición lenta de 1,5 ml de cloruro de oxalilo. El gas evolucionó durante 1 h y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró separada en cinco alícuotas iguales de acetato de 2-(clorocarbonil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-6-ilo.

35 A una de las alícuotas anteriores de acetato de 2-(clorocarbonil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-6-ilo en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió 1,0 ml de diisopropiletilamina seguido de 315 mg de 1-hexilamina y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico 1,0 M y se añadieron 50 ml de EtOAc. La fase orgánica se separó y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 781 mg de acetato de 2-(hexilcarbamoil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-6-ilo, como un jarabe claro. EM (m/z): M<sup>+</sup> 376,3

40 Se trató acetato de 2-(hexilcarbamoil)-2,5,7,8-tetrametilcroman-6-ilo en bruto (187 mg, 0,25 mmol) en 1,25 ml MeOH con 33,7 mg (0,625 mmol) NaOMe y se dejó en agitación durante la noche. La solución de color pardo agitada se diluyó con agua (10 ml), se neutralizó con HCl 2,5 M (1,5 ml) y se añadieron 10 ml de EtOAc. Las fases se separaron y los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida proporcionó 45 90 mg de N-hexil-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,46 (t, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,58 (m, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,25-1,11 (m, 6H), 0,85 (t, 3H).

50 Una solución de 75 mg de N-hexil-6-Hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida (0,225 mmol) en 2 ml MTBE se trató con 2,0 ml de 0,5 M FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O y se agitó vigorosamente durante 24 h. La solución se trató con 5 ml de H<sub>2</sub>O y 10 ml de MTBE, las fases se separaron y los orgánicos se enjuagaron 2 x 5 ml de H<sub>2</sub>O, 2 x 5 ml de NaCl saturado. Los orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida produjo N-hexil-6-Hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxamida en forma de un aceite de color pardo-naranja que se volvió a someter a cromatografía para producir 31 mg de un aceite de color amarillo brillante.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,82 (t, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,22 (c, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 10H), 1,61-1,46 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 6H), 0,84 (t, 3H).

## Ejemplos Biológicos

### 60 Ejemplo A

#### Compuestos de detección de la invención en fibroblasto dérmico humano de pacientes de ataxia de Friedreich

65 Una detección inicial se realizó para identificar los compuestos eficaces para la mejora de trastornos redox. Se evaluaron muestras de prueba, 4 compuestos de referencia (idebenona, decilubiquinona, Trolox y acetato de α-tocoferol), y controles de disolvente fueron evaluados en cuanto a su capacidad de salvar fibroblastos FRDA

estresados por la adición de L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO), de acuerdo con lo descrito en Jauslin et al, Hum. Mol. Genet. 11(24):3055 (2002), Jauslin et al, FASEB J. 17:1972-4 (2003), y Solicitud de Patente Internacional WO 2004/003565. Los fibroblastos dérmicos humanos de pacientes de Ataxia de Friedreich han mostrado que son hipersensibles a la inhibición de la síntesis de *de novo* de la glutatona (GSH) con L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO), un inhibidor específico de la GSH sintetasa (Jauslin *et al.*, Hum. Mol. Genet. 11(24):3055 (2002)). Esta muerte celular mediada por BSO específica puede prevenirse mediante la administración de antioxidantes o moléculas involucradas en la trayectoria antioxidante, tal como  $\alpha$ -tocoferol, selenio, o pequeñas moléculas que se asemejan a glutatona peroxidasa. Sin embargo, los antioxidantes difieren en sus potencias, en este caso la concentración en la cual tiene la capacidad de salvar fibroblastos FRDA estresados por BSO.

El MEM (un medio enriquecido en aminoácidos y vitaminas, catálogo no. 1-31F24-I) y el Medio 199 (M199, no. de catálogo 1-21F22-I) con Sales Balanceadas de Earle, sin rojo de fenol, se compraron en Bioconcept. El Suero Fetal de Ternero se obtuvo de PAA Laboratories. El factor de crecimiento de fibroblasto básico y factor de crecimiento epidérmico se compraron en Pepro Tech. Una mezcla de penicilina-Estreptomicina-glutamina, acetato de L-butionina (S,R)-sulfoximina, (+)- $\alpha$ -tocoferol, decilubiquinona, e insulina de páncreas bovino se compraron en Sigma. El Trolox (ácido 6-Hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico) se obtuvo de Fluka. La Ibedona se obtuvo de Chemo Iberica. La calceína AM se adquirió en Molecular Probes. El medio de cultivo celular se hizo al combinar 125 ml de M199 EBS, 50 ml de Suero Fetal de Ternera, 100 U/ml de penicilina, 100  $\mu$ g/ml de estreptomicina, 2 mM de glutamina, 10  $\mu$ g/ml insulina, 10 ng/ml de EGF, y 10 ng/ml de bFGF; el MEM EBS se añadió para formar un volumen de hasta 500 ml. Una solución de 10 mM de BSO se preparó al disolver 444 mg de BSO en 200 ml de medio con una esterilización por filtro posterior. Durante el curso de los experimentos, esta solución se almacenó a +4 °C. Las células se obtuvieron de los Depósitos de Células Coriell (Camden, NJ; número de almacén GM04078) y se desarrollaron en placas de cultivo de tejido de 10 cm. Cada tercer día, se dividieron en una proporción de 1:3.

Las muestras de prueba se suministraron en frascos de vidrio de 1,5 ml. Los compuestos se diluyeron con DMSO, etanol o PBS para resultar en una solución madre de 5 mM. Una vez disueltos se almacenaron a -20 °C. Los antioxidantes de referencia (ibedona, decilubiquinona, acetato de  $\alpha$ -tocoferol y trolox) se disolvieron en DMSO.

Las muestras se tamizaron de acuerdo con el siguiente protocolo:

un cultivo con fibroblastos FRDA se inició a partir de un frasco de 1 ml con aproximadamente 500.000 células almacenadas en nitrógeno líquido. Las células se propagaron en platos de cultivo celular de 10 cm por división cada tercer día en una proporción de 1:3 hasta que estuvieron disponibles nueve placas. Una vez confluentes, los fibroblastos se cosecharon. Para las placas de micro titulación (MTP de 96 pozos) se volvió a suspender un total de 14,3 millones de células (pasaje ocho) en 480 ml de medio, que corresponde a 100  $\mu$ l de medio con 3000 células/pozo. Las células restantes se distribuyeron en placas de cultivo celular de 10 cm (500 000 células/placa) para la propagación. Las placas se incubaron durante la noche a 37 °C en una atmósfera con el 95 % de humedad y el 5 % de CO<sub>2</sub> para permitir el acoplamiento de las células a la placa de cultivo.

El medio MTP (243  $\mu$ l) se añadió a un pozo de la placa de microtitulación. Los compuestos de prueba se descongelaron, y 7,5  $\mu$ l de una solución madre de 5 mM se disolvieron en el pozo que contenía 243  $\mu$ l de medio, resultando en una solución maestra de 150  $\mu$ M. Se realizaron las diluciones seriales de la solución maestra. El periodo entre los pasos de una sola dilución se mantuvo tan corto como fue posible (generalmente menor de 1 segundo).

Las placas se mantuvieron durante la noche en la incubadora de cultivo celular. Al siguiente día, se añadieron 10  $\mu$ l de una solución de 10 mM BSO a los pozos, resultando en una concentración de 1 mM final de BSO. Cuarenta y ocho horas después, tres placas se examinaron bajo un microscopio de contraste de fase para verificar que las células en el 0 % de control (pозos E1-H1) claramente estaban muertas. El medio de todas las placas se descartó, y el líquido que permanecía se retiró al inclinar gentilmente la placa invirtiéndola sobre una toalla de papel.

Después, 100  $\mu$ l de PBS que contenía 1,2  $\mu$ M de Calceína AM se añadieron a cada pozo. Las placas se incubaron por 50-70 minutos a temperatura ambiente. Después de ese tiempo el PBS se desechó, la placa se inclinó gentilmente sobre una toalla de papel y la fluorescencia (longitudes de onda de excitación/emisión de 485 nm y 525 nm, respectivamente) se leyó sobre un lector de fluorescencia Gemini. Los datos se importaron a Microsoft Excel (Excel es una marca registrada de Microsoft Corporation para un programa de hoja de cálculo) y se utilizaron para calcular la concentración de CE<sub>50</sub> para cada compuesto.

Los compuestos se probaron tres veces, en este caso, el experimento se realizó tres veces, el número de pasaje de las células incrementándose en una vez cada repetición.

Los disolventes (DMSO, etanol, PBS) no tuvieron un efecto detrimental sobre la viabilidad de células no tratadas con BSO ni tampoco tuvieron una influencia benéfica sobre fibroblastos tratados con BSO aun en las concentraciones probadas más altas (1 %). Ni uno de los compuestos mostró auto fluorescencia. La viabilidad de los fibroblastos no tratados con BSO se fijó como el 100 %, y la viabilidad de las células tratadas con BSO y compuesto se calculó como relativa a este valor.

La siguiente tabla 2 resume el CE<sub>50</sub> para los cuatro compuestos control.

Compuesto	CE <sub>50</sub> [µM]				
	Valor 1	Valor 2	Valor 3	Promedio	Desv. estándar
decilubiquinona	0,05	0,035	0,03	<b>0,038</b>	0,010
acetato alfa-tocoferol	0,4	0,15	0,35	<b>0,30</b>	0,13
ldebenona	1,5	1	1	<b>1,2</b>	0,3
Trolox	9	9	8	<b>8,7</b>	0,6

Ciertos compuestos tales como:

- 5
- 2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-hidroxi-*N*-(3-hidroxipropil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-(3-hidroxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
  - 2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida \*;
- 10
- 2-hidroxi-*N*-(4-hidroxibutil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-hidroxi-*N*-(5-hidroxipentil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-hidroxi-*N*-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida; (R)-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - (S)-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 15
- *N*-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-hidroxi-*N*-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-hidroxi-*N*-(2-hidroxipropil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-(3-hidroxi-3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
  - 2-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 20
- 2-hidroxi-2-metil-*N*-(3-morfolinopropil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-hidroxi-*N,N*-bis(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 6,6'-(4,4'-(piperazin-1,4-diil)bis(3-hidroxi-3-metil-4-oxobutano-4,1-diil))bis(2,3,5-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona);
- 25
- *N*-(3-(dimetilamino)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
  - 2-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-4-(piperazin-1-il)butil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
  - (R)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida \*;
- 30
- (S)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida \*;
  - (R)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
  - (S)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
  - (R)-2-(3-hidroxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
  - (S)-2-(3-hidroxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 35
- *N*-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(2-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(3-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 40
- *N*-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - 2-hidroxi-*N*-(4-methoxyfenil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 45
- *N*-(2-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(3-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(2-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(3-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
  - *N*-(4-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;

50 protección exhibida contra FRDA con un CE<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 100 nM.

#### Ejemplo B

#### 55 Compuestos de detección en fibroblastos de los pacientes de Huntington

Los compuestos se probaron utilizando la pantalla de acuerdo con lo descrito en el ejemplo A, pero sustituyendo las células de FRDA con las células de Huntington obtenidas de los depósitos celulares de Coriell (Camden, NJ; número del depósito GM 04281). Los compuestos se probaron por su capacidad de rescatar fibroblastos cutáneos humanos de los pacientes de Huntington de la tensión oxidativa.

5

Ciertos compuestos tales como:

- 2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(3-hidroxipropil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 10 • 2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida \*;
- 2-hidroxi-*N*-(4-hidroxibutil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(5-hidroxipentil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- (R)-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 15 • (S)-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-*N*-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(2-hidroxipropil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 20 • 2-(3-hidroxi-3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-hidroxi-2-metil-*N*-(3-morfolinopropil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N,N*-bis(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 25 • 2-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 6,6'-(4,4'-(piperazin-1,4-diil)bis(3-hidroxi-3-metil-4-oxobutano-4,1-diil))bis(2,3,5-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona);
- *N*-(3-(dimetilamino)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 30 • (R)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida\*;
- (S)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida\*;
- (R)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- (S)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- *N*-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 35 • *N*-(3-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(4-metoxifenil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 40 • *N*-(2-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(3-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(2-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(3-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 45 • *N*-(4-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;

exhibió protección contra Huntington con un CE<sub>50</sub> de menos que aproximadamente 100 nM.

### Ejemplo C

50

#### Compuestos de detección en fibroblastos de los pacientes de neuropatía óptica hereditaria de Leber

Los compuestos se protegieron de acuerdo con lo descrito en el ejemplo A, pero sustituyendo las células de FRDA con células de Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (LHON) obtenidas de los Depósitos Celulares de Coriell (Camden, NJ; número de depósito GM03858). Los compuestos se probaron por su capacidad de rescatar fibroblastos cutáneos humanos de los pacientes de LHON del estrés oxidativo.

55

Ciertos compuestos tales como:

- 60 • 2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-(4-(azepan-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- *N*-hexil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;

- *N*-bencil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(3-hidroxipropil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-isopentil-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida\*;
- 5 • 2-hidroxi-*N*-(4-hidroxibutil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(5-hidroxipentil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(1-hidroxipropan-2-il)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(2-hidroxipropil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 10 • 2-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenetil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 6,6'-(4,4'-(piperazin-1,4-diil)bis(3-hidroxi-3-metil-4-oxobutano-4,1-diil))bis(2,3,5-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona);
- 15 • 2-hidroxi-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-*N*-(piridin-3-ilmetil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-*N*-(3-(metilsulfonil)propil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 20 • 2-(4-(4-benzoilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- (R)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida\*;
- (S)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida\*;
- (R)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- (S)-2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 25 • (R)-2-(3-hidroxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- (S)-2-(3-hidroxi-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- *N*-(2-fluorofenetil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(3-fluorofenetil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-fluorofenetil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 30 • *N*-(3-clorofenetil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-clorofenetil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 35 • *N*-(2-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(3-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(2-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(3-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;

40 exhibió protección contra LHON con un CE<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 100 Mm

#### Ejemplo D

#### 45 Compuestos de detección en fibroplastos de los pacientes de la enfermedad de Parkinson

Los compuestos se protegieron de acuerdo con lo descrito en el ejemplo A, pero sustituyendo las células de FRDA con las células de la enfermedad de Parkinson (PD) obtenidas de los depósitos de la célula de Coriell (Camden, NJ; número de depósito AG20439). Los compuestos se probaron para su capacidad de rescatar fibroblastos dérmicos humanos de los pacientes de la enfermedad de Parkinson del estrés oxidativo.

50

Ciertos compuestos tales como:

- 2-hidroxi-*N*-isopropil-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 55 • 2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(5-hidroxipentil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- (R)-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- (S)-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 60 • 2-hidroxi-*N*-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-*N*-(4-hidroxifenetil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;

- *N*-(3-(dimetilamino)propil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;

exhibieron protección contra PD con un CE<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 100 nM

## 5 Ejemplo E

### Compuestos de detección en fibroblastos de los pacientes deficientes de CoQ10

10 Los compuestos se probaron utilizando una protección similar a la que está descrita en el ejemplo A, pero sustituyendo las células de FRDA con las células obtenidas de los pacientes deficientes de CoQ10 que albergan una mutación de CoQ2. Los compuestos se probaron por su capacidad para rescatar fibroblastos dérmicos humanos de los pacientes deficientes de CoQ10 del estrés oxidativo.

- 2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 15 • *N*-hexil-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida\*;
- *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 2-hidroxi-2-metil-*N*-(piridin-3-ilmetil)-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 20 • 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 2-(3-hidroxi-3-metil-4-oxo-4-(piperazin-1-il)butil)-3,5,6-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona;
- 4-(2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanoil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
- (S)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida\*;
- *N*-(2-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- *N*-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;
- 25 • *N*-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida;

exhibió protección contra deficiencia de CoQ10 con un CE<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 100 nM.

## Ejemplo F

30

### Compuestos de detección en fibroblastos dérmicos humanos de pacientes autísticos

Una detección se realizó para identificar compuestos eficaces para la mejora de ASD. Las muestras de prueba, y controles disolventes se probaron en cuanto su capacidad de rescatar fibroblastos ASD estresados por la adición de L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO).

40 El MEM (un medio enriquecido en aminoácidos y vitaminas, n.º de catálogo Gibco 11965) y Suero Fetal de Ternera se obtuvieron de Invitrogen. El factor de crecimiento de fibroblastos básico y factor de crecimiento epidérmico se adquirieron de PeproTech. La mezcla de penicilina-estreptomocina-glutamina, L-butionina (S,R)-sulfoximina, e insulina de páncreas bovino se adquirieron de Sigma. La calceína AM se adquirió de Molecular Probes. El medio de cultivo celular (ATP) se elaboró mediante la combinación de 75 ml de Suero de Cabra Fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml estreptomocina, 2 mM glutamina, 10 ng/ml EGF y 10 ng/ml de bFGF; el MEM EBS se añadió para formar un volumen de hasta 500 ml. Una solución de 10 mM BSO se preparó por la disolución de 444 mg BSO en 200 ml de medio con una esterilización por filtro posterior. Durante el curso de los experimentos, la solución se almacenó a

45 +4 °C. Las células se obtuvieron del Dr. J.M. Shoffner, Medical Neurogenetics, Atlanta, Ga. se desarrollaron en placas de cultivo de tejido de 10 cm. Cada semana, se dividieron en una proporción de 1:3. Las muestras se suministraron en frascos de vidrio de 1,5 ml. Los compuestos se diluyeron con DMSO, etano o PBS para resultar en una solución madre de 5 nM. Una vez disueltos, se almacenaron a -20 °C.

50 Las muestras se tamizaron de acuerdo con el siguiente protocolo:  
un cultivo con fibroblastos ASD se inició de un frasco de 1 ml con aproximadamente 500.000 células almacenadas en nitrógeno líquido. Las células se propagaron en platos de cultivo celular de 10 cm por división cada semana en una proporción de 1:3 hasta que estuvieron disponibles nueve placas. Una vez confluentes, los fibroblastos se cosecharon. Para 54 placas de micro titulación (MTP de 96 pozos) se volvió a suspender un total de

55 14,3 millones de células (pasaje ocho) en 480 ml de medio, que correspondió a 100 µl de medio con 3000 células/pozo. Las células restantes se distribuyeron en placas de cultivo celular de 10 cm (500.000 células/placa) para la propagación. Las placas se incubaron durante la noche a 37 °C en una atmósfera con el 95 % de humedad y el 5 % de CO<sub>2</sub> para permitir el acoplamiento de las células a la placa de cultivo.

60 El medio MTP (243 µl) se añadió a un pozo de la placa de microtitulación. Los compuestos de prueba se descongelaron, y 7,5 µl de una solución madre de 5 mM se disolvieron en el pozo que contenía 243 µl de medio, resultando en una solución maestra de 150 µM. Se realizaron diluciones seriales de la solución maestra. El periodo entre los pasos de una sola dilución se mantuvo tan corto como fue posible (generalmente menor de 1 segundo).

65 Las placas se mantuvieron durante la noche en la incubadora de cultivo celular. Al siguiente día, se añadieron 10 µl

de una solución de 10 mM BSO a los pozos, resultando en una concentración de 1 mM final de BSO. Cuarenta y ocho horas después, tres placas se examinaron bajo un microscopio de contraste de fase para verificar que las células en el 0 % de control (pozos E1-H1) claramente estaban muertas. El medio de todas las placas se descartó, y el líquido que permanecía se retiró al inclinar gentilmente la placa invirtiéndola sobre una toalla de papel.

5 Después, 100  $\mu$ l de PBS que contenía 1,2  $\mu$ M de Calceína AM se agregaron a cada pozo. Las placas se incubaron durante 50-70 minutos a temperatura ambiente. Después de ese tiempo el PBS se descartó, la placa se inclinó gentilmente sobre una toalla de papel y la fluorescencia (longitudes de onda de excitación/emisión de 485 nm y 525 nm, respectivamente) se leyó sobre un lector de fluorescencia Gemini. Los datos se importaron a Microsoft Excel (Excel es una marca registrada de Microsoft Corporation para un programa de hoja de cálculo) y se utilizaron para calcular la concentración de  $CE_{50}$  para cada compuesto.

10 Los compuestos se probaron tres veces, en este caso, el experimento se realizó tres veces, el número de paso de las células incrementándose en una vez cada repetición.

15 Los disolventes (DMSO, etanol, PBS) no tuvieron un efecto detrimental sobre la viabilidad de células no tratadas con BSO ni tampoco tuvieron una influencia benéfica sobre fibroblastos tratados con BSO aun en las concentraciones probadas más altas (1 %). Ni uno de los compuestos mostró auto fluorescencia. La viabilidad de los fibroblastos no tratados con BSO se fijó como el 100 %, y la viabilidad de las células tratadas con BSO y compuesto se calculó como relativa a este valor.

20 Los compuestos se considera que son activos si exhiben protección contra ASD con un  $CE_{50}$  de menos de 300 nM. Un compuesto se evaluó con el uso del protocolo anterior y mostró una actividad de 50 nM.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
  - 5       • 2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida y
  - su forma de hidroquinona del mismo

o una sal, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo.
- 10   2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:
  - (R)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida y
  - su forma de hidroquinona del mismo- 15   o una sal del mismo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
  - 20       • (S)-2-hidroxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida y
  - su forma de hidroquinona del mismo

o una sal del mismo.
- 25   4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto no es una sal del mismo.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde el compuesto está en su forma de hidroquinona.
- 30   6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, junto con un excipiente, un soporte o un vehículo farmacéuticamente aceptables.
7. Un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición como se ha reivindicado en la reivindicación 6 para su uso en 1) tratamiento o supresión de un trastorno mitocondrial, 2) modulación de uno o más biomarcadores de energía, 3) normalización de uno o más biomarcadores de energía, o 4) mejora de uno o más biomarcadores de energía, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad eficaz del compuesto o de la composición.
- 35   8. Un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición como se ha reivindicado en la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento o la supresión del trastorno mitocondrial, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición, donde el trastorno mitocondrial se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades mitocondriales heredadas; epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF); miopatía mitocondrial, encefalopatía, lactacidosis e ictus (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); enfermedad de Leigh; síndrome de Kearns-Sayre (KSS); ataxia de Friedreich (FA); otras miopatías; cardiomiopatía; encefalomiopatía; acidosis tubular renal; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedades de neuronas motoras; otras enfermedades neurológicas; epilepsia; enfermedades genéticas; enfermedad de Huntington; trastornos de humor; esquizofrenia; trastorno bipolar; enfermedades asociadas a la edad; accidentes cerebro vasculares; degeneración macular; diabetes; cáncer; deficiencia de co-enzima Q-10; deficiencia de Complejo I o deficiencia de NADH-CoQ reductasa de NADH deshidrogenasa; deficiencia de Complejo II o deficiencia de succinato deshidrogenasa; deficiencia de Complejo III o deficiencia de oxidoreductasa de ubiquinona-citocromo C; deficiencia de Complejo IV o deficiencia de citocromo C oxidasa; deficiencia de Complejo V o deficiencia de ATP sintasa; síndrome de oftalmoplegia externa progresiva crónica e isquemia.
- 45   9. El compuesto o la composición como se han reivindicado en la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento o la supresión de un trastorno mitocondrial, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Alzheimer.
- 50   10. El compuesto o la composición como se han reivindicado en la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento o la supresión de un trastorno mitocondrial, en donde el trastorno mitocondrial es la enfermedad de Parkinson.
- 55   11. El compuesto o la composición como se han reivindicado en la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento o la supresión de un trastorno mitocondrial, en donde el trastorno mitocondrial es ELA.
- 60   12. El compuesto o la composición como se han reivindicado en la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento o la supresión de un trastorno mitocondrial, en donde el trastorno mitocondrial es la enfermedad de Huntington.
- 65

13. El compuesto o la composición como se han reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, para su uso en el tratamiento del trastorno mitocondrial.

5 14. Un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición como se ha reivindicado en la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento de un sujeto que sufre un trastorno generalizado del desarrollo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición al sujeto, en donde el trastorno generalizado del desarrollo se selecciona entre el grupo que consiste en trastorno Autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo infantil (CDD), trastorno de Rett o síndrome de Rett y trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera (PDD-NOS).

10 15. El compuesto o la composición como se han reivindicado en la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento de un trastorno generalizado del desarrollo, trastorno de Rett o síndrome de Rett.