

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 959 243**

51 Int. Cl.:

A61K 31/453 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 31/4462 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2017** **PCT/EP2017/072172**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2018** **WO18184706**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2017** **E 17758900 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2023** **EP 3606522**

54 Título: **Nuevo tratamiento de enfermedades mitocondriales**

30 Prioridad:

05.04.2017 EP 17165012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2024

73 Titular/es:

KHONDRION IP B.V. (100.0%)
Van Heemstraweg 49 e
6641 AA Beuningen, NL

72 Inventor/es:

BEYRATH, JULIEN DAVID y
SMEITINK, JOHANNES ALBERTUS MARIA

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 959 243 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

Nuevo tratamiento de enfermedades mitocondriales

Campo de la invención

5 [0001] La invención se refiere al campo de las enfermedades humanas, vegetales y animales. La invención se refiere en particular a los derivados de amida de la vitamina E para el tratamiento de afecciones asociadas con el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial o las deficiencias mitocondriales, incluido el establecimiento de las dosis efectivas y seguras en humanos.

Antecedentes de la técnica

10 [0002] Las especies reactivas de oxígeno (ROS) están involucradas en un amplio espectro de procesos celulares, como la señalización celular, la apoptosis y la homeostasis. Esto implica un papel crucial para las ROS en la función celular normal. Sin embargo, las concentraciones (demasiado) altas de ROS pueden causar un daño significativo a las estructuras celulares, lo que se conoce como estrés oxidativo. Se cree que el estrés oxidativo está involucrado en el desarrollo de muchas enfermedades diferentes, como el síndrome de Asperger, el TDAH, el cáncer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Lafora, la enfermedad de Alzheimer, la

15 aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, el síndrome X frágil, la enfermedad de células falciformes, el liquen planus, vitiligo, autismo, infecciones, distrofias musculares congénitas, distrofinopatías y síndrome de fatiga crónica. Además, recientemente se ha demostrado que apoyar la homeostasis redox celular también es importante en muchas técnicas *ex vivo*, por ejemplo, durante la inducción de células madre pluripotentes (Ji *et al*, Stem cell reports (2014) vol.2: 44-51).

20 [0003] Una fuente importante de especies reactivas de oxígeno son las mitocondrias. Las mitocondrias son orgánulos esenciales que constituyen las "centrales eléctricas" de la célula. Los defectos en estos orgánulos a menudo conducen a una variedad de trastornos metabólicos graves que afectan a los órganos que tienen una gran demanda de energía, como los músculos y el cerebro. Con una incidencia de al menos 1 por cada 5000

25 individuos, se reconoce como el grupo más común de errores congénitos del metabolismo. Además, debido a que la muerte celular programada (apoptosis) es desencadenada por las mitocondrias, los defectos en estos orgánulos tienen consecuencias mucho más allá de las enfermedades, lo que inicialmente llamó la atención, y se ha demostrado su participación en el cáncer y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Muchos medicamentos de uso común, como los NRTI, ciertos antibióticos, estatinas y medicamentos

30 antiepilépticos, pueden causar disfunción mitocondrial. Hasta el momento, no se dispone de un tratamiento eficaz para curar o mejorar estas enfermedades.

[0004] Una de las funciones principales de las mitocondrias es la fosforilación oxidativa (OXPHOS). La molécula trifosfato de adenosina (ATP) funciona como una "moneda" de energía o portador de energía en la célula, y las

35 células eucariotas obtienen la mayor parte de su ATP de procesos bioquímicos llevados a cabo por las mitocondrias.

[0005] La fosforilación oxidativa mitocondrial es una fuente celular importante de especies reactivas de oxígeno (ROS), ya que aproximadamente el 1-2 % del oxígeno consumido durante la respiración fisiológica se convierte en superóxido (O_2^-) cuando los electrones se escapan prematuramente de la cadena de transporte de electrones y se transfieren de forma aberrante al oxígeno molecular. Sin embargo, en condiciones metabólicas específicas o de estrés, pueden salir prematuramente más electrones de la cadena respiratoria para aumentar aún más la

40 generación de superóxido mitocondrial.

45 [0006] Se han identificado más de 1150 genes que codifican proteínas ubicadas en las mitocondrias. Las mutaciones en estos genes, como las que intervienen en la fosforilación oxidativa, pueden causar enfermedades mitocondriales. Esta heterogeneidad genética es uno de los numerosos factores que explican la variabilidad fenotípica observada en las enfermedades mitocondriales, incluidos muchos fenotipos monosistémicos y multisistémicos en la infancia y la edad adulta (Koopman WJ *et al*, Engl J Med 2012, 366:1132-1141). Aunque la

50 tasa de deterioro es variable, el curso de la enfermedad suele ser progresivo y el pronóstico de algunas de las enfermedades infantiles es incluso muy pobre (Koene S *et al*, J Inherit Metab Dis 2012, 35:737-747). Con una tasa de prevalencia mínima de aproximadamente 1 por cada 4300-5000 (Gorman *et al*, Ann Neurol 2015, 77:753-759), existe una clara necesidad de obtener una terapia para estos trastornos devastadores.

55 [0007] La contribución de la disfunción mitocondrial a la enfermedad humana ya se reconoció a finales de la década de 1980, cuando se descubrió que las mutaciones puntuales heredadas de la madre, así como las delecciones que surgían espontáneamente durante el desarrollo, estaban asociadas con síndromes neurológicos raros. La disfunción mitocondrial contribuye a varios estados de enfermedad. Algunas enfermedades mitocondriales se deben a mutaciones o delecciones en el genoma mitocondrial. Si una proporción umbral de

mitocondrias en la célula es defectuosa, y si una proporción umbral de tales células dentro de un tejido tiene mitocondrias defectuosas, pueden producirse síntomas de disfunción del tejido o del órgano. Prácticamente cualquier tejido puede verse afectado, y se pueden presentar una gran variedad de síntomas, dependiendo de la extensión de la afectación de los diferentes tejidos. Algunos ejemplos de enfermedades mitocondriales son la ataxia de Friedreich (FRDA), neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), atrofia óptica dominante (DOA); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS), síndrome de epilepsia mioclónica asociada con fibras rojas irregulares (MERRF), síndrome de Leigh y trastornos de fosforilación oxidativa. Las enfermedades mitocondriales involucran a niños y adultos que manifiestan los signos y síntomas de envejecimiento acelerado, incluidas enfermedades neurodegenerativas, accidentes cerebrovasculares, ceguera, discapacidad auditiva, diabetes, e insuficiencia cardíaca, hepática y renal, y miopatías.

[0008] Hay muy pocos tratamientos disponibles para los pacientes que padecen estas enfermedades mitocondriales. El fármaco idebenona (una variante de CoQ10) ha sido aprobado para el tratamiento de la ataxia de Friedreich (Bénit *et al.*, 2010, Trends Mol Med, 16:210-7; Klopstock *et al.*, 2011, Brain, 134:2677-86) y LHON. Se ha desarrollado una estrategia de tratamiento exitosa para pacientes con un trastorno mitocondrial secundario relacionado con la distrofia muscular congénita de Ullrich y la miopatía de Bethlem. El mecanismo patogénico de estas miopatías implica la apertura inadecuada del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. Esta acción se evitó en pacientes tratados con el desensibilizador de poros de transición de permeabilidad CSA (ciclosporina A; Angelin *et al.*, 2007, Proc Natl Acad Sci U S A, 104:991-6; Merlini *et al.*, 2008, Proc Natl Acad Sci U S A, 105:5225-9).

[0009] Sin embargo, Pfeffer *et al* (Pfeffer *et al*, Nat Rev Neurol (2013), 9(8):474-481) concluyeron que, a pesar de un aumento en las últimas dos décadas en el número de estudios publicados que informan de los efectos del tratamiento en la enfermedad mitocondrial, en una revisión sistemática de la literatura no se encontraron evidencias de una intervención efectiva para ningún trastorno mitocondrial. Pfeffer *et al*, *supra*, muestran además que el resultado de los estudios clínicos es altamente impredecible (véase la Tabla 1 de Pfeffer *et al*) y que ninguno de los criterios de valoración primarios clínicamente relevantes fue estadísticamente significativo en estudios de alta calidad. Por lo tanto, se justifica un nuevo tratamiento bien tolerado para los trastornos mitocondriales.

[0010] En el documento WO 2012/019032 se describen métodos de tratamiento, prevención o supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial y/o modulación, normalización o potenciación de uno o más biomarcadores energéticos, mediante los cuales se administran análogos de vitamina K.

[0011] En el documento WO 2012/019029 se describen métodos de tratamiento, prevención o supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial y/o modulación, normalización o potenciación de uno o más biomarcadores energéticos, mediante los cuales se administran naftoquinonas y derivados de las mismas.

[0012] Distelmaier *et al.* (2012, Antioxid Redox Signal. 17 (12):1657 - 69) revelan que Trolox™ (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico) reduce las concentraciones de ROS, aumenta la filamentación mitocondrial mediada por mitofusinas y la expresión del complejo mitocondrial I, la actividad de la citrato sintasa y las enzimas OXPHOS y el consumo de O₂ celular en cultivos de fibroblastos de piel humana sana.

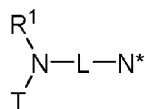
[0013] El estudio Khenergy, de fecha 21 de septiembre de 2016 en clinicaltrials.gov (disponible en Internet en clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02909400) describe un ensayo de fase 2 que tiene como objetivo explorar los efectos del tratamiento con KH176 durante 4 semanas en los síntomas clínicos y biomarcadores (FGF21, GDF15, PRDX1, relación glutatión oxidado/glutatión reducido) de la enfermedad mitocondrial.

[0014] En The Khenergy: completion of recruitment and first in-patient dosing, de fecha 24 de octubre de 2016 (disponible en Internet en www.khondrion.com/News-detail/4053/38990/KHENERGYcompletion-of-recruitment-and-first-in-patient-dosing.html?) se describe un ensayo de fase 2 con 20 pacientes. Los pacientes recibirán KH176 en un programa de dosificación oral de 100 mg dos veces al día.

[0015] En el documento WO 2014/011047 se describen compuestos novedosos que pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos mitocondriales, afecciones asociadas con disfunción mitocondrial y/o enfermedades neoplásicas, utilizando derivados de Trolox. En particular, estos derivados son útiles para modular la morfología mitocondrial y/o la expresión de enzimas OXPHOS y/o ROS celulares. En el documento WO 2014/011047 se describen derivados de Trolox, en los que el resto de ácido carboxílico se reemplaza por un resto de amida y en el que el átomo de nitrógeno del resto de amida está conectado mediante una porción conectora a un átomo de nitrógeno catiónico. Sin embargo, todavía existe la necesidad en la técnica de conseguir un tratamiento seguro y eficaz de los trastornos mitocondriales o enfermedades y afecciones asociadas con la disfunción mitocondrial. En particular, existe la necesidad en la técnica de obtener regímenes de tratamiento que conduzcan a una administración eficaz y segura de compuestos que previamente hayan mostrado potencial para el tratamiento de trastornos mitocondriales o afecciones asociadas con disfunción mitocondrial.

Resumen de la invención

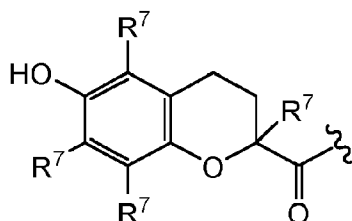
[0016] En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto representado por la estructura general (I):



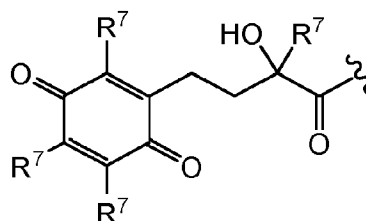
(I)

donde,

- T es un derivado de vitamina E soluble en agua que tiene una estructura central de cromanilo o cromanil quinona y un resto de ácido carboxílico sustituido en la posición 2, donde T está conectado al nitrógeno a través del resto de ácido carboxílico, formando como tal un resto de amida, donde T está representado por la estructura (IIIa) o (IIIb):



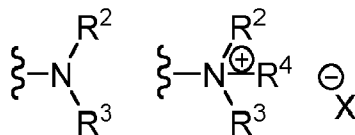
(IIIa)



(IIIb)

donde R⁷ es individualmente un resto alquilo C₁-C₆;

- N* está representado por la estructura (IIa) o (IIb)



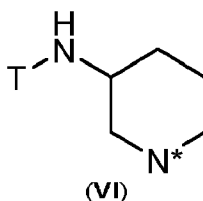
(IIa)

(IIb)

- R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno (H), alquilo C₁ - C₆ o alqueno C₁ - C₆, o R¹ y R² se unen y, por lo tanto, forman una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R¹ se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica y/o R² se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica;
- R³ se selecciona de hidrógeno (H), alquilo C₁ - C₆ o alqueno C₁ - C₆, donde el resto alquilo o alqueno puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, restos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, o R³ está ausente cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina; y
- R⁴ se selecciona de hidrógeno (H) o alquilo C₁ - C₆, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi;
- X es un anión, preferiblemente un anión farmacéuticamente aceptable,

para su uso en el tratamiento, prevención o supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con disfunción mitocondrial mediante la administración de una dosis diaria total en el intervalo de aproximadamente 10 a 800 mg, donde el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe CYP3A4 y/o PgP.

[0017] Preferiblemente, el compuesto está representado por la estructura (VI):



donde, N* es -NR³ o -N⁺R³R⁴ X⁻.

[0018] Preferiblemente, cada R⁷ es metilo.

[0019] En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto para su uso según lo definido en el presente documento, en el que la dosis diaria total que se administra está en el intervalo de aproximadamente 20 a 800 mg, donde preferiblemente la dosis diaria total está en el intervalo de aproximadamente 30 a 700 mg, y donde más preferiblemente la dosis diaria total está en el intervalo de entre aproximadamente 30 y 400 mg y donde aún más preferiblemente la dosis diaria total está en el intervalo de entre aproximadamente 30 a 300 mg y donde más preferiblemente la dosis diaria total está en el intervalo de aproximadamente 150 a 250 mg. Lo más preferible es que la dosis diaria total que se administra sea de aproximadamente 200 mg.

[0020] La invención se refiere además preferiblemente a un compuesto para su uso según lo definido en el presente documento, en el que el trastorno mitocondrial es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: epilepsia mioclónica; epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares epilepsia mioclónica; epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares (MERRF); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS); síndrome de Leigh; síndrome similar al de Leigh; atrofia óptica dominante (DOA); síndrome de Kearns-Sayre (KSS); diabetes de herencia materna y sordera (MIDD); síndrome de Alpers-Huttenlocher; espectro de neuropatía atáxica; oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO); síndrome de Pearson; encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE); síndrome de Senger; aciduria 3-metilglutacónica, sordera neurosensorial, encefalopatía y hallazgos neuroradiológicos del síndrome similar a Leigh (MEGDEL); miopatía; miopatía mitocondrial; miocardiopatía; y encefalomiopatía, SURF1 (síndrome de Leigh por deficiencia de COX debido a la deficiencia de proteína Surfeit del complejo IV) y deficiencias de OXPHOS aisladas o combinadas con defectos genéticos hasta ahora no resueltos que incluyen oxidación de piruvato alterada y tasas de producción de ATP más PCr. Preferiblemente, el trastorno mitocondrial está asociado con una mutación m.3242A>G del gen tRNA(Leu) mitocondrial.

[0021] En una forma de realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto para su uso según lo definido en el presente documento, donde la enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial es preferiblemente una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en: ataxia de Friedreich (FRDA); acidosis tubular renal; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedad de Huntington; trastornos generalizados del desarrollo; pérdida de la audición; sordera; diabetes; envejecimiento; y los efectos adversos de los medicamentos que dificultan la función mitocondrial.

[0022] Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto para su uso según lo definido en el presente documento, donde se usa un biomarcador medible para evaluar la eficacia de la terapia. Más preferiblemente, el biomarcador se selecciona del grupo que consiste en FGF21, GDF15, PRDX1 y la relación entre glutatión oxidado/glutatión reducido, donde preferiblemente el biomarcador se mide *ex vivo* en suero.

[0023] La invención se refiere además preferiblemente a un compuesto para su uso según lo definido en el presente documento, donde el compuesto se administra por vía oral.

[0024] En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto para su uso según lo definido en el presente documento, donde el compuesto se administra en forma sólida o en forma líquida. Preferiblemente, el compuesto se mezcla con una solución acuosa antes de la administración, donde preferiblemente la solución acuosa es una solución acuosa isotónica y donde más preferiblemente la solución acuosa isotónica es solución salina.

[0025] En una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto para su uso según lo definido en el presente documento, donde el compuesto se administra al menos dos veces al día, preferiblemente donde el compuesto se administra dos veces al día. Preferiblemente, el compuesto se administra dos veces al día en dos dosis similares o iguales. Preferiblemente, el intervalo entre dos administraciones es de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas.

[0026] La invención se refiere preferiblemente a un compuesto para su uso según lo definido en el presente documento, donde el sujeto que se va a tratar es un primate, donde preferiblemente el sujeto es un ser humano.

[0027] En una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto para su uso según lo definido en el presente documento, donde el sujeto que se va a tratar tiene un ECG normal clínicamente relevante y/o un funcionamiento cardíaco normal. Preferiblemente, el sujeto que se va a tratar no tiene un QTc anormal de más de 500 ms y/o una morfología de onda T anormal. Preferiblemente, el sujeto que se va a tratar no tiene una afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática alcohólica, obesidad, hipertensión y alteraciones electrolíticas.

[0028] En una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto para su uso según lo definido en el presente documento, donde el sujeto que se va a tratar es un ser humano de 17 años o menos.

Descripción de la invención

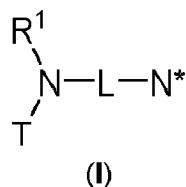
[0029] La presente invención se refiere al descubrimiento de que los compuestos útiles para tratar, prevenir o suprimir los síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial causan efectos secundarios específicos en humanos cuando se administran por encima de un cierto nivel de umbral. Además, la dosis efectiva de dichos compuestos está establecida y, sorprendentemente, la dosis efectiva es mucho más baja de lo que se podría haber anticipado previamente.

[0030] En un primer aspecto, la invención se refiere, por lo tanto, a un método para tratar, prevenir o suprimir los síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad efectiva de uno o más compuestos según lo definido a continuación en el presente documento. La cantidad eficaz es preferiblemente una cantidad según lo definido a continuación en el presente documento.

[0031] Alternativamente, la invención se refiere a un compuesto según lo definido a continuación para su uso en el tratamiento, prevención o supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con disfunción mitocondrial mediante la administración de una dosis eficaz según lo definido a continuación en el presente documento.

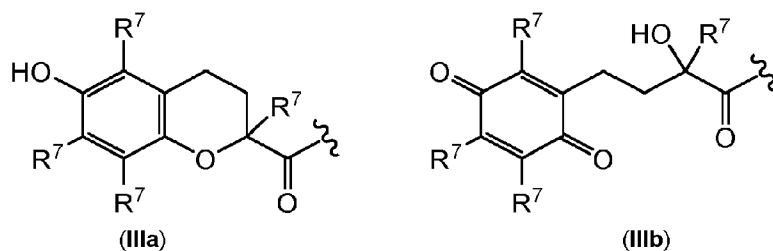
[0032] El uso médico descrito en el presente documento se formula como un compuesto según lo definido en el presente documento para su uso como medicamento para el tratamiento de la(s) enfermedad(es) indicada(s) mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto, pero podría formularse igualmente como un método de tratamiento de la(s) enfermedad(es) indicada(s) usando un compuesto según lo definido en el presente documento que comprende una etapa de administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto, un compuesto según lo definido en el presente documento para su uso en la preparación de un medicamento para tratar la(s) enfermedad(es) mencionada(s) donde el compuesto se administra en una cantidad eficaz y el uso de un compuesto según lo definido en el presente documento para el tratamiento de la(s) enfermedad(es) indicada(s) mediante la administración de una cantidad eficaz. Dichos usos médicos están todos contemplados en la presente invención. Cabe destacar que las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

[0033] El compuesto de la invención se puede identificar por la estructura general (I):



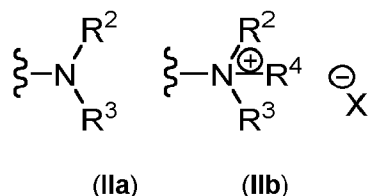
donde,

- T es un derivado de vitamina E soluble en agua que tiene una estructura central de cromanilo o cromanil quinona y un resto de ácido carboxílico sustituido en la posición 2, donde T está conectado al nitrógeno a través del resto de ácido carboxílico, formando como tal un resto amida, donde T está representado por la estructura (IIIa) o (IIIb):



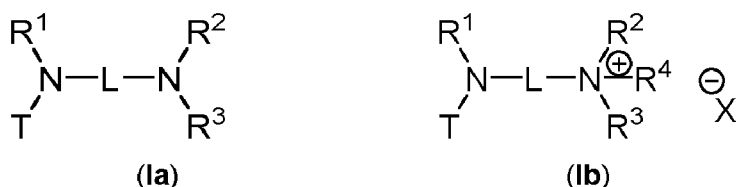
donde R⁷ es individualmente un resto alquilo C₁-C₆;

— N* está representado por la estructura (IIa) o (IIb)

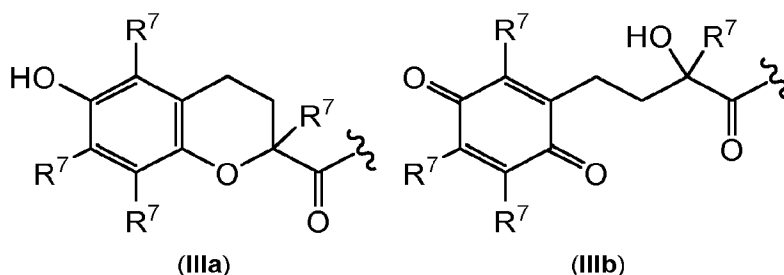


- R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno (H), alquilo C₁ - C₆ o alquenilo C₁ - C₆, o R¹ y R² se unen y, por lo tanto, forman una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R¹ se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica y/o R² se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica;
- R³ se selecciona de hidrógeno (H), alquilo C₁ - C₆ o alquenilo C₁ - C₆, donde el resto alquilo o alquenilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, restos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, o R³ está ausente cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina; y
- R⁴ se selecciona de hidrógeno (H) o alquilo C₁ - C₆, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi;
- X es un anión, preferiblemente un anión farmacéuticamente aceptable.

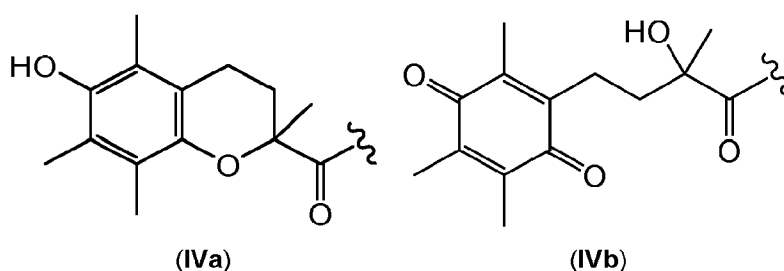
[0034] El compuesto según la estructura (I) comprende al menos dos átomos de nitrógeno; el átomo de nitrógeno al que está conectado T, que también se denomina "átomo de nitrógeno de la amida", y el átomo de nitrógeno del resto N*, que también se denomina "átomo de nitrógeno distal". N* puede ser un resto amino, cuando el enlace covalente entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo adyacente de la estructura principal es un enlace sencillo, o parte de un resto imina, cuando el enlace covalente entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo adyacente de la estructura principal es un doble enlace. El átomo de nitrógeno distal puede ser neutro o catiónico. En caso de que N* sea neutro, el compuesto según la invención también puede denominarse estructura general (Ia). En caso de que N* sea catiónico, el compuesto según la invención también puede denominarse estructura general (Ib).



[0035] T es un derivado de vitamina E soluble en agua, donde la estructura cromanol o cromanol quinona está sustituida por un ácido carboxílico en la posición 2. La variante 2-carboxi de la vitamina E también se conoce como Trolox™ (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico). Los derivados de vitamina E solubles en agua son conocidos en la técnica e incluyen 6-hidroxi-2,5,7,8-tetraalquil-2-carboxi-cromanol (estructura general (IIIa), también denominada "forma cerrada") y su forma oxidada 2-(3-hidroxi-3-alkil-4-oxopentil)-3,5,6-trialquilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (estructura general (IIIb), también denominado "forma abierta"). Los inventores han observado que la forma abierta según la estructura general (IIIb) se encuentra como metabolito de la forma cerrada según la estructura general (IIIa), cuando se administra este último.



[0036] En el presente documento, cada aparición de R^7 es un resto alquilo $C_1 - C_6$, más preferiblemente metilo. Preferiblemente, cada uno de R^7 es el mismo sustituyente. Más preferiblemente, R^7 es metilo. En una forma de realización preferida, T está representado por la estructura (IVa) o (IVb). Dicho de otro modo, la estructura (IVa) es una forma de realización preferida de la estructura (IIIa), y la estructura (IVb) es una forma de realización preferida de la estructura (IIIb).



[0037] En una forma de realización preferida, T está representado por la estructura (IIIa), preferiblemente por la estructura (IVa). En una forma de realización preferida alternativa, T está representado por la estructura (IIIb), preferiblemente por la estructura (IVb).

[0038] El compuesto identificado por la estructura general (I) comprende al menos un átomo de carbono quiral (estereocentro), es decir, el átomo en la posición 2 de T (por ejemplo, del anillo de oxano de la estructura (IIIa) o el resto de ácido butanoico de la estructura (IIIb)). Tanto el compuesto que tiene una configuración S como el compuesto que tiene una configuración R del átomo de carbono en la posición 2 están abarcados en la presente invención, así como las mezclas de los diferentes estereoisómeros. Dicha mezcla puede tener una de las configuraciones en exceso enantiomérico, o puede ser racémica. Siempre que estén presentes uno o más estereocentros adicionales en el compuesto según la invención, por ejemplo, en la porción conectora L, cada uno puede existir individualmente en la configuración S, en la configuración R, o como una mezcla de ambas configuraciones. Dicha mezcla puede presentar una de las configuraciones en exceso enantiomérico, o puede ser racémica. En caso de que haya presentes estereocentros de adición, todos los diastereoisómeros del compuesto de estructura general (I), en cada relación posible, están abarcados en la presente invención.

[0039] En una forma de realización preferida, la solubilidad del compuesto de la invención en agua, expresada como $\log(P_{ow})$ está entre 2,0 y 5,0, preferiblemente entre 2,5 y 4,5, más preferiblemente entre 3,0 y 4,0. $\log(P_{ow})$, el logaritmo del coeficiente de partición entre 1-octanol y agua, es una medida conocida de la solubilidad en agua. Los compuestos con un valor de $\log(P_{ow})$ entre 3 y 4 están idealmente equilibrados entre suficiente solubilidad en agua para la preparación de suspensiones o soluciones acuosas y suficiente lipofilicidad para asegurar un transporte eficiente del compuesto sobre la membrana celular. El experto en la materia apreciará cómo determinar qué combinaciones de L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X según lo definido en el presente documento proporcionan un compuesto que tiene un valor de $\log(P_{ow})$ entre 3 y 4. Los expertos en la materia conocen pruebas adecuadas para definir el valor de $\log(P_{ow})$ de un compuesto, e incluyen, entre otros, el método del matraz agitado, ITIES, el método de las gotas o el uso de HPLC. El $\log(P_{ow})$ de un compuesto también se puede predecir usando algoritmos QSPR.

[0040] R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno (H), alquilo $C_1 - C_6$ o alqueno $C_1 - C_6$, o uno o ambos de R^1 y R^2 están incrustados en una estructura cíclica según se describe a continuación. Preferiblemente, R^1 es H o alquilo $C_1 - C_2$ o R^1 y R^2 se unen y, por lo tanto, forman una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R^1 se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica, más preferiblemente R^1 es H o alquilo $C_1 - C_2$, aún más preferiblemente R^1 es H o metilo (Me), más preferiblemente R^1 es H. Preferiblemente, R^2 es H o alquilo $C_1 - C_2$ o R^1 y R^2 se unen y, por lo tanto, forman una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R^2 se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica, más preferiblemente R^2 es H, alquilo $C_1 - C_2$ o está unido con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica, incluso más preferiblemente R^2 es H, metilo (Me) o está unido con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una

estructura cíclica. En una forma de realización, R^2 es H, metilo (Me), preferiblemente R^2 es H. En una forma de realización especialmente preferida, R^2 se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica, como se define más adelante, preferiblemente una estructura cíclica saturada, más preferiblemente un anillo de piperidina.

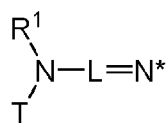
[0041] En una forma de realización, el átomo de nitrógeno de la amida está conectado al átomo de nitrógeno distal a través de una segunda porción conectora. Esta segunda porción conectora se define uniendo R^1 en el átomo de nitrógeno de la amida y R^2 en el átomo de nitrógeno distal. Por lo tanto, el átomo de nitrógeno de la amida, el átomo de nitrógeno distal, la primera porción conectora y la segunda porción conectora juntas forman una estructura cíclica, preferiblemente una estructura cíclica de 4 - 10 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 5 - 8 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 6 miembros. En una forma de realización preferida, la segunda porción conectora es un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, más preferiblemente un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, donde hay presentes dos o tres, preferiblemente dos, átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal.

[0042] En otra forma de realización, el átomo de nitrógeno de la amida está conectado a un átomo de la estructura principal de la porción conectora a través de una segunda porción conectora, formando así una estructura cíclica, preferiblemente una estructura cíclica de 4-10 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 5-8 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 6 miembros. El átomo de la estructura principal de la porción conectora a la que está conectado el átomo de nitrógeno en este sentido tiene un sustituyente R^1 , que se une con R^1 en el átomo de nitrógeno de la amida. Por lo tanto, el átomo de nitrógeno de la amida, parte de la primera porción conectora ubicada entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo que lleva R^1 , el átomo de la estructura principal que lleva R^1 y la segunda porción conectora forman la estructura cíclica. En esta forma de realización, el átomo de nitrógeno distal no está incluido en esta estructura cíclica, sino que solo se incluye parte de la estructura principal de la porción conectora. En una forma de realización preferida, esta conexión entre el átomo de nitrógeno de la amida y un átomo de la estructura principal de la porción conectora es un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, más preferiblemente un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, en el que hay presentes dos o tres, preferiblemente dos, átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de la estructura principal de la porción conectora. Más preferiblemente, la estructura cíclica que contiene el átomo de nitrógeno de la amida es un anillo completamente saturado, preferiblemente seleccionado de un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperazina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolidina y un anillo de azepano, más preferiblemente un anillo de piperazina, un anillo de piperidina o un anillo de pirrolidina, más preferiblemente un anillo de piperidina.

[0043] En otra forma de realización, el átomo de nitrógeno distal está conectado a un átomo de la estructura principal de la porción conectora a través de una segunda porción conectora, formando así una estructura cíclica, preferiblemente una estructura cíclica de 4-10 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 5-8 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 6 miembros. El átomo de la estructura principal de la porción conectora a la que está conectado el átomo de nitrógeno en este sentido tiene un sustituyente R^2 , que se une con R^2 en el átomo de nitrógeno distal. Por lo tanto, el átomo de nitrógeno distal, parte de la primera porción conectora ubicada entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo que lleva R^2 , el átomo de la estructura principal que lleva R^2 y la segunda porción conectora forman la estructura cíclica. En esta forma de realización, el átomo de nitrógeno de la amida no está incluido en esta estructura cíclica, sino que solo se incluye parte de la estructura principal de la porción conectora. En una forma de realización preferida, esta conexión entre el átomo de nitrógeno distal y un átomo de la estructura principal de la porción conectora es un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, más preferiblemente un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, en el que hay presentes dos o tres, preferiblemente dos, átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo de la estructura principal de la porción conectora. Más preferiblemente, la estructura cíclica que contiene el átomo de nitrógeno distal es un anillo completamente saturado, preferiblemente seleccionado de un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperazina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolidina y un anillo de azepano, más preferiblemente un anillo de piperidina o un anillo de pirrolidina, más preferiblemente un anillo de piperidina. También es posible que exista una conexión entre R^1 en el átomo de nitrógeno de la amida y un sustituyente R^1 en la porción conectora y entre R^2 en el átomo de nitrógeno distal y un sustituyente R^2 en la porción conectora.

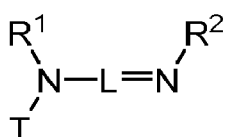
[0044] Entre las posibilidades mencionadas anteriormente para R^2 , lo más preferido es que el átomo de nitrógeno distal esté conectado a un átomo de la estructura principal de la porción conectora a través de una segunda porción conectora en el que R^2 se une con R^2 , según lo definido anteriormente en el presente documento.

[0045] Cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto de imina, la porción conectora L comprende al menos un doble enlace ubicado entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo adyacente de la estructura principal de la porción conectora, o R^2 comprende al menos un doble enlace ubicado entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo adyacente de R^2 (es decir, $R^2 = \text{alqueno } C_1 - C_6$). En tales casos, R^3 está ausente. En caso de que el átomo de nitrógeno distal forme parte de un resto de imina, en el que se localiza un doble enlace entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo adyacente de la estructura principal de la porción conectora, el compuesto de la invención puede representarse mediante la estructura (Ic).

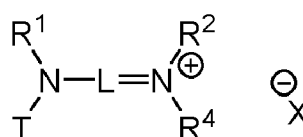


(lc)

[0046] Cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto de imina está en la estructura (lc), puede ser catiónico o neutro. Las mismas opciones se aplican para N* definidas por las estructuras (lla) y (llb), donde R³ está ausente. En caso de que el átomo de nitrógeno distal sea neutro y forme parte de un resto de imina, en el que se localiza un doble enlace entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo adyacente de la estructura principal de la porción conectora, el compuesto según la invención también puede denominarse estructura general (ld). En caso de que el átomo de nitrógeno distal sea catiónico y forme parte de un resto de imina, en el que un doble enlace esté ubicado entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo adyacente de la estructura principal de la porción conectora, el compuesto según la invención también puede denominarse estructura general (le).



(ld)



(le)

[0047] En el contexto de la presente invención, el nitrógeno distal que forma parte de un resto de imina incluye casos en los que el átomo de nitrógeno distal forma parte de un anillo heteroaromático, en particular un anillo de pirrol, un anillo de piridina o un anillo de imidazol, en cuyos casos hay formalmente presente un doble enlace entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo de carbono adyacente, ya sea en la porción conectora o en R². Los restos preferidos que comprenden un resto de imina incluyen guanidina, amidina y piridina. Para guanidina y amidina, se sustituye uno de los átomos de nitrógeno para formar la conexión con el átomo de nitrógeno de la amida a través de la porción conectora L. Para piridina, se sustituye uno de los átomos de carbono. Cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto de amina, está conectado a la porción conectora y a R² a través de dos enlaces simples, y R³ está presente. Se prefiere que el átomo de nitrógeno distal forme parte de un resto de amina, es decir, que tenga tres o cuatro enlaces simples a cada uno de R¹, R², R³ y opcionalmente R⁴.

[0048] En caso de que R³ esté presente, R³ se selecciona de hidrógeno (H), alquilo C₁ - C₆ o alqueno C₁ - C₆, donde el resto alquilo o alqueno puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, preferiblemente R³ es H, alquilo C₁ - C₆, más preferiblemente R³ es H o alquilo C₁ - C₄, aún más preferiblemente R³ es H o alquilo C₁ - C₂, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo o restos (halo)alcoxi. Los átomos de halógeno incluyen flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I) y astato (At), preferiblemente el átomo de halógeno es flúor (F). Los restos alcoxi preferidos incluyen metoxi y etoxi. En los restos haloalcoxi, al menos un átomo de hidrógeno de un resto alcoxi está reemplazado por un átomo de halógeno, preferiblemente por F. Los sustituyentes preferidos para los restos alquilo son átomos de halógeno y restos alcoxi. Los restos adecuados para R³ incluyen, preferiblemente se limitan, a H, metilo (Me), trifluorometilo (-CF₃), etilo (Et), isopropilo (iPr), ciclopropilo (-cPr), metileno ciclopropilo (-CH₂cPr), n-propilo (n-Pr), 2,2,2-trifluoroetilo (-CH₂FC₃), 2-hidroxietilo (-CH₂CH₂OH) y metoximetilo (-CH₂OCH₃), más preferiblemente R³ es H o metilo (Me), más preferiblemente R³ es H. Alternativamente, R³ es preferiblemente alquilo C₁ - C₄, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi, más preferiblemente R³ es alquilo C₁ - C₂, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi.

[0049] En caso de que el átomo de nitrógeno distal esté en forma catiónica, se origina formalmente por protonación o alquilación, preferiblemente protonación o metilación de un átomo de nitrógeno trivalente. El átomo de nitrógeno trivalente es preferiblemente un resto de amina, ya sea primaria, secundaria o terciaria, o un resto de imina, ya sea primaria o secundaria. El contraión (X) del átomo de nitrógeno distal catiónico es un ion cargado negativamente, preferiblemente un ion monovalente cargado negativamente, más preferiblemente un anión, como se indica a continuación en el presente documento. La síntesis de los compuestos de la invención no necesita abarcar la protonación o alquilación de un átomo de nitrógeno de amina o imina. El átomo de nitrógeno distal catiónico también se puede formar a través de una ruta diferente. Como tal, el átomo de nitrógeno distal catiónico solo se origina "formalmente" a partir de la protonación o alquilación de un átomo de nitrógeno de amina o imina.

[0050] R⁴ es el sustituyente en el átomo de nitrógeno distal catiónico, que se origina a partir de la protonación o alquilación formal del resto amina o imina. Así, el compuesto según esta forma de realización, en vista de la

presencia del átomo de nitrógeno catiónico y X, es una sal, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que son adecuadas para administrarse como fármacos o productos farmacéuticos a seres humanos y/o animales. Las sales farmacéuticamente aceptables del resto de amina o imina del compuesto según la invención son conocidas por los expertos en la técnica, y se originan a partir del tratamiento formal del compuesto con un ácido (agente de protonación) o un agente alquilante. Los ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, entre otros, ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido yodhídrico (HI), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido nítrico (HNO₃), ácido trifluoroacético (TFAH o CF₃CO₂H) y ácido fosfórico (H₃PO₄). Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, entre otros, 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. Cuando se usa un ácido como el ejemplificado aquí para preparar formalmente la sal, R⁴ es hidrógeno, y el tipo de ácido determina el contraión X. Alternativamente, la sal se puede formar por tratamiento formal con un agente alquilante. Los agentes alquilantes adecuados incluyen, entre otros, haluros de alquilo C₁ - C₆ (tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, cloruro de butilo, fluoruro de butilo, bromuro de butilo), sulfato de dimetilo, carbonato de dimetilo, triflato de metilo, fluorosulfonato de metilo, clorosulfonato de metilo, metanosulfonato de metilo y bencenosulfonato de metilo. La sal se puede preparar mediante el tratamiento real del compuesto no salino con un ácido o agente de alquilación, como se ha indicado anteriormente, o a través de otros medios conocidos en la técnica y/o ejemplificados más adelante.

[0051] R⁴ se selecciona de hidrógeno (H) o alquilo C₁ - C₆, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi, preferiblemente R⁴ es H o alquilo C₁ - C₄, en donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi, más preferiblemente R⁴ es H o alquilo C₁ - C₂, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi. Los átomos de halógeno incluyen flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I) y astato (At), preferiblemente el átomo de halógeno es flúor (F). Los restos alcoxi preferidos incluyen metoxi y etoxi. En los restos haloalcoxi, al menos un átomo de hidrógeno de un resto alcoxi se reemplaza por un átomo de halógeno, preferiblemente por F. Los restos adecuados para R⁴ incluyen, y preferiblemente se limitan a, H, metilo (Me), trifluorometilo (-CF₃), etilo (Et), isopropilo (iPr), ciclopropilo (-cPr), metileno ciclopropilo (-CH₂cPr), n-propilo (n-Pr), 2,2,2-trifluoroetilo (-CH₂FCF₃), metoximetilo (-CH₂OCH₃). Aún más preferiblemente, R⁴ es H o metilo (Me), más preferiblemente R⁴ es H.

[0052] X puede ser cualquier anión, preferiblemente un anión fisiológica o farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente un anión monovalente. X se selecciona preferiblemente de F, Cl, Br, I, HSO₄, NO₃, TFA (CF₃CO₂), formiato, acetato, propionato, glicolato, piruvato, oxalato, maleato, malonato, succinato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, cinamato, mandelato, sulfonato y salicilato. Preferiblemente, X es Cl, I, TFA o formiato, más preferiblemente Cl, I, TFA o formiato, incluso más preferiblemente X es Cl o formiato, más preferiblemente X es Cl. Cuando el átomo de nitrógeno catiónico se origina por protonación formal, esta protonación se realiza preferiblemente con cloruro de hidrógeno (HCl), ácido trifluoroacético (TFAH o CF₃CO₂H) o ácido fórmico (HCOOH), más preferiblemente con HCl o ácido fórmico. La metilación formal se logra preferiblemente con yoduro de metilo (MeI). Así, en una forma de realización preferida, R⁴ = Me cuando X = I⁻, y R⁴ = H cuando X = Cl⁻, TFA⁻ o formiato.

[0053] Los conectores L apropiados para conectar el átomo de nitrógeno de la amida al átomo de nitrógeno distal son conectores que comprenden preferiblemente de 1 a 10 átomos de estructura principal opcionalmente sustituidos, más preferiblemente que comprenden de 1 a 8 átomos de estructura principal opcionalmente sustituidos. L puede comprender, por lo tanto, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de la estructura principal opcionalmente sustituidos. Se prefiere que la porción conectora L comprenda de 1 a 10 átomos de la estructura principal opcionalmente sustituidos seleccionados de carbono, nitrógeno y oxígeno. Aquí, los átomos de la estructura principal son aquellos átomos que forman la cadena más corta entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal. La estructura principal puede ser una estructura lineal, pero (parte de) la estructura principal también puede formar parte de una estructura cíclica. Cuando la estructura principal forma parte de una estructura cíclica, la estructura principal se define como la cadena más corta entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal. En una forma de realización, uno de los átomos de la estructura principal comprende un sustituyente R⁵, y uno de los átomos de la estructura principal comprende un sustituyente R^{5'}, preferiblemente dos átomos de la estructura principal diferentes comprenden los sustituyentes R⁵ y R^{5'}, donde R⁵ y R^{5'} se unen para formar una estructura cíclica, preferiblemente una estructura cíclica de 4 a 10 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 5 a 8 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 6 miembros. En esta forma de realización, el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal no están incluidos en la estructura cíclica, sino que solo se incluye parte de la estructura principal de la porción conectora. En una forma de realización preferida, esta conexión entre el/los átomo(s) de la estructura principal de la porción conectora, que lleva los sustituyentes R⁵ y R^{5'}, es un puente -(CH₂)_n-, donde n = 1-6, preferiblemente un puente -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-, en el que hay presentes de uno a seis, preferiblemente dos o tres, átomos de carbono entre el/los átomo(s) de la estructura principal sustituido(s) de la porción conectora.

[0054] En una forma de realización preferida, los átomos de la estructura principal se seleccionan de carbono, nitrógeno y oxígeno, preferiblemente de carbono y nitrógeno. Dicha estructura principal de acuerdo con esta forma de realización preferida puede identificarse como $C_{n-m}N_m$, donde n designa el número total de átomos en la estructura principal, y m el número de átomos de nitrógeno en la estructura principal. Cada uno de n y m es un número entero no negativo. Los conectores adecuados tienen $n = 1-10$ y $m = 0-4$, preferiblemente $n = 2-7$ y $m = 0-3$, más preferiblemente $n = 4-7$ y $m = 0-2$. Los conectores especialmente preferidos tienen una estructura principal identificada como $C_{n-m}N_m$, donde $n = 2$ y $m = 0$ (C_2); $n = 5$ y $m = 1$ (C_4N); $n = 3$ y $m = 0$ (C_3); $n = 4$ y $m = 1$ (C_3N); $n = 7$ y $m = 2$ (C_5N_2); $n = 4$ y $m = 0$ (C_4); $n = 6$ y $m = 1$ (C_5N); o $n = 5$ y $m = 0$ (C_5). Más preferiblemente, todos los átomos de la estructura principal son átomos de carbono ($m = 0$).

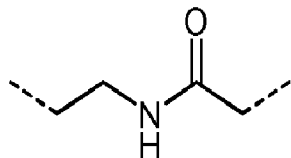
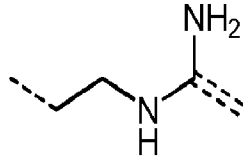
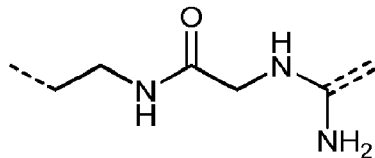
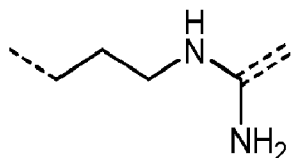
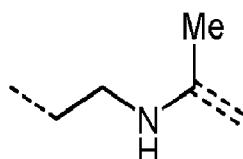
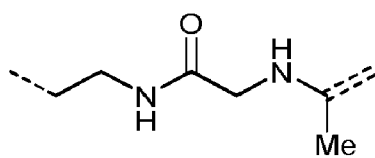
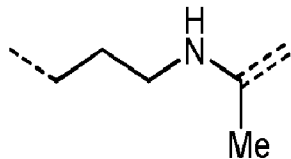
[0055] Para cumplir sus requisitos de valencia, los átomos de carbono y nitrógeno de la estructura principal de la porción conectora pueden tener átomos de hidrógeno, pueden estar sustituidos o puede haber presentes enlaces dobles o triples entre átomos adyacentes de la estructura principal, como comprenderá el experto en la materia. En el contexto de la invención, el hidrógeno no se considera un sustituyente. Siempre que esté presente un átomo de oxígeno como átomo de la estructura principal en la porción conectora, el experto en la materia comprenderá que el átomo de oxígeno de la estructura principal no tiene átomos de hidrógeno, sustituyentes o enlaces dobles o triples. Los enlaces triples pueden estar presentes entre dos átomos de carbono de la estructura principal. Los átomos de la estructura principal, junto con los átomos de hidrógeno y/o los sustituyentes, constituyen la porción conectora. En el contexto de la presente invención, "opcionalmente sustituido/a(s)" se utiliza para indicar que un átomo (de la estructura principal) puede tener uno o más sustituyentes, o puede no tener sustituyentes y en su lugar puede haber presentes suficientes átomos de hidrógeno para cumplir con los requisitos de valencia de dicho átomo (de la estructura principal).

[0056] Los sustituyentes adecuados incluyen, entre otros, halógeno, NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, $NHNH_2$, N_3 , $NHC(=O)R^6$, $NHC(=O)NHR^6$, $NHC(=O)NH_2$, $NHC(=O)OR^6$, OH , OR^6 , $OC(=O)R^6$, R^6 (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo), aralquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, $OC(=O)OR^6$, $OC(=O)NHR^6$, $O(SO_2)R^6$, $O(SO_2)OH$, $O(PO_2)OH$, SH , SR^6 , $C(=O)R^6$, alquil- NH_2 , alquil- OH , alquil- SH , $C(=O)CF_3$, $C(=O)OR^6$, $C(=O)OH$, $C(=O)H$, $C(=O)OR^6$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NMe_2$, $C(=O)N(R^6)_2$, $C(=S)NH_2$, $C(=S)SH$, CN , NC , CNO , ONC , OCN , SCN , SNC , CNS , $S(=O)R^6$, $S(=O)_2R^6$, $S(=O)z(OH)$, $P(=O)(OH)_2$ o $P(=O)(OH)(OR^6)$. Los átomos que tienen dos o más valencias restantes, como los átomos de carbono de la estructura principal, pueden tener un sustituyente con doble enlace, como oxo ($=O$), imino ($=NH$ o $=NR^6$), tioxo ($=S$), alquilideno ($=CH_2$ o $=CHR^6$ o $=C(R^6)_2$). Aquí, cada R^6 es independientemente un resto alquilo, preferiblemente un resto alquilo $C_1 - C_6$, más preferiblemente un resto alquilo $C_1 - C_2$. Dentro de R^6 , cada uno de los uno o más restos de CH_2 puede reemplazarse independientemente por uno de O , S o NH , y/o uno o más restos CH pueden reemplazarse por N . Además, dos sustituyentes en el mismo átomo o en diferentes átomos pueden unirse para formar estructuras cíclicas. Si dos sustituyentes en un solo átomo de la estructura principal se unen en una estructura cíclica, se puede considerar que esta estructura cíclica está conectada a través de una unión *spiro* a la estructura principal. Si dos sustituyentes en diferentes átomos de la estructura principal se unen en una estructura cíclica, parte de esta estructura cíclica es (parte de) la estructura principal, y la estructura principal se considera la cadena más corta de átomos entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal. Las estructuras cíclicas formadas como tales pueden ser totalmente de carbono o pueden comprender de 0 a 3 heteroátomos (por ejemplo, N , O , S y/o P), y pueden comprender de 0 a 3 dobles enlaces. Todos los átomos en estas estructuras cíclicas pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de estructuras cíclicas adecuadas son cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Como se indica más adelante, también se puede formar una estructura cíclica uniendo un sustituyente en un átomo de la estructura principal con R^1 en el átomo de nitrógeno de la amida o con R^2 en el átomo de nitrógeno distal.

[0057] En el contexto de la presente invención, el término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados que incluyen grupos de cadena lineal, de cadena ramificada, cíclicos y combinaciones de los mismos, que tienen el número de átomos de carbono especificado, o si no se especifica el número, preferiblemente que tiene hasta 12 átomos de carbono. El grupo "alquilo de cadena lineal" o "alquilo lineal" se refiere a grupos alquilo que no son ni cíclicos ni ramificados, comúnmente designados como grupos "n-alquilo". Un subconjunto de grupos alquilo es alquilo $C_1 - C_6$, que incluye grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, n-pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cualquier otro grupo alquilo que contenga entre uno y seis átomos de carbono, donde los grupos alquilo $C_1 - C_6$ se pueden unir a través de cualquier valencia en los grupos alquilo $C_1 - C_6$.

[0058] En una forma de realización, los átomos de la estructura principal están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^6 , carboxi, oxo y amino primario o un átomo de la estructura principal se pueden unir con R^1 para formar una estructura cíclica de 4-10 miembros y/o un átomo de la estructura principal se puede unir con R^2 para formar una estructura cíclica de 4 a 10 miembros, o se pueden unir dos átomos de la estructura principal para formar una estructura cíclica, en la que R^6 es como se define anteriormente, preferiblemente R^6 es alquilo $C_1 - C_6$, más preferiblemente alquilo $C_1 - C_2$. Los sustituyentes preferidos de los átomos de la estructura principal son alquilo, como metilo (Me o $-CH_3$), carboxilo ($-C(=O)OH$), oxo ($=O$) y amino primario ($-NH_2$).

[0059] Los conectores preferidos se identifican a continuación como L¹ a L²⁶:

L ¹ =		-CH ₂ -CH ₂ - o -(CH ₂) ₂ -
L ² =		-CH ₂ -CH ₂ -NH-C(O)-CH ₂ - o -(CH ₂) ₂ NHC(O)CH ₂ -
L ³ =		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -(CH ₂) ₃ -
L ⁴ =		-CH ₂ -CH ₂ -NH-C(NH ₂)= o -(CH ₂) ₂ NHC(NH ₂)=
L ⁵ =		-CH ₂ -CH ₂ -NH-C(O)-CH ₂ -NH-C(NH ₂)= o -(CH ₂) ₂ NHC(O)CH ₂ NHC(NH ₂)=
L ⁶ =		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH-C(NH ₂)= o -(CH ₂) ₃ NHC(NH ₂)=
L ⁷ =		-CH ₂ -CH ₂ -NH-C(Me)= o -(CH ₂) ₂ NHC(Me)=
L ⁸ =		-CH ₂ -CH ₂ -NH-C(O)-CH ₂ -NH-C(Me)= o -(CH ₂) ₂ NHC(O)CH ₂ NHC(Me)=
L ⁹ =		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH-C(Me)= o -(CH ₂) ₃ NHC(Me)=
L ¹⁰ =		-CH ₂ -CH ₂ -NR ^{1'} -C(NH ₂)= o -(CH ₂) ₂ NR ^{1'} C(NH ₂)=

L ¹¹ =		-C(CO ₂ H)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -C(CO ₂ H)(CH ₂) ₃ -
L ¹² =		-C(CO ₂ H)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH-C(NH ₂)= o - C(CO ₂ H)(CH ₂) ₃ NHC(NH ₂)=
L ¹³ =		-C(CO ₂ H)-CH ₂ - o -C(CO ₂ H)CH ₂ -
L ¹⁴ =		-C(CO ₂ H)-CH ₂ -CH ₂ - o -C(CO ₂ H)(CH ₂) ₂ -
L ¹⁵ =		-C(CO ₂ H)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -C(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ -
L ¹⁶ =		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -(CH ₂) ₄ -
L ¹⁷ =		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -(CH ₂) ₅ -
L ¹⁸ =		-CHR ^{2'} -C(O)- o -CHR ^{2'} C(O)-
L ¹⁹ =		-CHR ² -CH ₂ - o -CHR ^{2'} CH ₂ -
L ²⁰ =		-CHR ⁵ -CH ₂ -NR ^{5'} -C(Me)= o -CHR ⁵ CH ₂ NR ^{5'} C(Me)=

L^{21} =		$-\text{CHR}^2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CHR}^2(\text{CH}_2)_2-$
L^{22} =		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}^1-$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^1-$
L^{23} =		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}^1-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{Me})-$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^1\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{Me})-$
L^{24} =		$-\text{CH}_2-\text{CHR}^1-$ o $-\text{CH}_2\text{CHR}^1-$
L^{25} =		$-\text{CH}_2-\text{CHR}^1-\text{NH}-\text{C}(\text{Me})=$ o $-\text{CH}_2\text{CHR}^1\text{NHC}(\text{Me})=$
L^{26} =		$-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-$ o $-\text{CHR}^5(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^5-$

[0060] Aquí, se prefiere que el enlace discontinuo en el lado izquierdo de cada una de las estructuras para L^1 a L^{26} indica el enlace entre la porción conectora y el átomo de nitrógeno de la amida, y el enlace discontinuo en el lado derecho de cada una de las estructuras para L^1 a L^{26} indica el enlace entre la porción conectora y el átomo de nitrógeno distal.

[0061] Cada aparición de R^1 representa la conexión de una segunda porción conectora entre la porción conectora y el átomo de nitrógeno de la amida, donde R^1 se une con R^1 a través de la segunda porción conectora, formando así una estructura cíclica de 4 - 10 miembros, preferiblemente una estructura cíclica de 5 - 8 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 6 miembros, que se construye a partir del átomo de nitrógeno de la amida, 1 - 4 átomos de la estructura principal de la porción conectora, y 1 - 4 átomos que forman el puente que une R^1 y R^1 . Asimismo, cada aparición de R^2 representa la conexión de una segunda porción conectora entre la porción conectora y el átomo de nitrógeno catiónico, donde R^2 se une con R^2 a través de la segunda porción conectora, formando así una estructura cíclica de 4 - 10 miembros, preferiblemente una estructura cíclica de 5 - 8 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 6 miembros, que se construye a partir del átomo de nitrógeno catiónico, 1 - 4 átomos de la estructura principal de la porción conectora, y 1 - 4 átomos que forman el puente que une R^2 y R^2 . Asimismo, cada aparición de R^5 y R^5 representan la conexión de una segunda porción conectora entre un átomo de la estructura principal de la porción conectora, que lleva R^5 , y otro átomo de la estructura principal de la porción conectora, que lleva R^5 , donde R^5 se une con R^5 a través de la segunda porción conectora, formando así una estructura cíclica de 4 a 10 miembros, preferiblemente una estructura cíclica de 5 a 8 miembros, más preferiblemente una estructura cíclica de 6 miembros, que se construye a partir de 2-5 átomos de la estructura principal de la porción conectora, y 1 - 5 átomos que forman el puente que une R^5 y R^5 . Así, en los conectores L^{10} , L^{22} , L^{23} , L^{24} y L^{25} , R^1 se une a R^1 a través de una segunda porción conectora, preferiblemente un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, más preferiblemente un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Por lo tanto, en un compuesto que comprende la porción conectora L^{10} , donde R^1 y R^1 se unen mediante un puente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, el átomo de nitrógeno de la amida está incrustado en una estructura cíclica de seis miembros, que se construye a partir del átomo de nitrógeno de la amida, dos átomos de carbono y un átomo de

5 nitrógeno de la estructura principal de la porción conectora, y dos átomos de carbono más que forman el puente de R¹ y R^{1'}. Este puente -CH₂-CH₂- entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno central en la estructura principal de la porción conectora L¹⁰ puede representarse como L¹. Asimismo, en los conectores L¹⁸, L¹⁹ y L²¹, R² se une a R^{2'} a través de una segunda porción conectora, preferiblemente un puente -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-, más preferiblemente un puente -CH₂-CH₂-CH₂-. Asimismo, en la porción conectora L²⁰ y L²⁶, R⁵ se une a R^{5'} a través de una segunda porción conectora, preferiblemente un puente -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-, más preferiblemente un puente -CH₂-CH₂-.

10 [0062] La porción conectora L²⁶ comprende un resto cicloalquilo disustituido, preferiblemente un resto ciclohexilo disustituido, y por lo tanto puede presentarse en la forma *cis* o en la forma *trans*, preferiblemente en la forma *trans*.

15 [0063] Los conectores L¹¹, L¹², L¹³, L¹⁴, L¹⁵, L¹⁸ (siempre que R²-R^{2'} no sea -C(O)-), L¹⁹ (siempre que R²-R^{2'} no sea -CH₂-), L²⁰ (siempre que R⁵-R^{5'} no sea -CH₂-), L²¹ (siempre que R²-R^{2'} no sea -CH₂-CH₂-), L²² (siempre que R¹-R^{1'} no sea -CH₂-CH₂-), L²³ (siempre que R¹-R^{1'} no sea -CH₂-CH₂-), L²⁴ (siempre que R¹-R^{1'} no sea -CH₂-) y L²⁵ (siempre que R¹-R^{1'} no sea -CH₂-) comprenden un estereocentro adicional. El estereoisómero, cuando se indica en las estructuras de esos conectores, anteriormente se entiende como ilustrativo, no como limitativo. Como se ha indicado más arriba, cada estereocentro presente en los compuestos según la invención puede estar presente individualmente en cada una de sus formas estereoisómeras, ya sea *S* o *R*, o como una mezcla de ambos isómeros en cualquier proporción. En vista del estereocentro ya presente en la posición 2 de T, los compuestos que tienen estos conectores pueden ser (*R,R*); (*S,R*); (*R,S*); o (*S,S*). A lo largo de la descripción, el primer designador (*R* o *S*) de la configuración es para la posición 2 de T, y el segundo designador del mismo define la configuración del estereocentro adicional que puede estar presente en el compuesto según la invención.

25 [0064] Los conectores especialmente preferidos son L⁵, L⁸, L¹¹, L¹², L¹⁶, L¹⁷, L¹⁹, L²¹ y L²⁶. Los conectores aún más preferidos son L¹¹, L¹⁶, L¹⁹ y L²⁶, y más preferiblemente la porción conectora es L¹⁹. Preferiblemente, L¹⁹ se combina con R²-R^{2'} = L¹ o L³, más preferiblemente con R²-R^{2'} = L³. Preferiblemente, L²¹ se combina con R²-R^{2'} = L¹ o L³, más preferiblemente con R²-R^{2'} = L¹. Preferiblemente, L²⁶ se combina con R⁵-R^{5'} = L¹ o L³, más preferiblemente con R⁵-R^{5'} = L¹, más preferiblemente donde el ciclohexilo es *trans*-1,4 disustituido. Se prefiere especialmente la combinación de la porción conectora L¹⁹ con R²-R^{2'} = L³ y R³ = H, Me, Et, *i*Pr, CH₂OCH₃ o CH₂CF₃, más preferiblemente R³ = Me, Et, *i*Pr o CH₂CF₃, más preferiblemente R³ = H.

35 [0065] En caso de que N* sea según la estructura (IIa), se prefiere que la porción conectora L contenga de 1 a 5 átomos de la estructura principal opcionalmente sustituidos y/o la porción conectora L contenga al menos un átomo de la estructura principal distinto de carbono. En caso de que N* sea según la estructura (IIa), se prefiere especialmente que el átomo de nitrógeno distal esté conectado a un átomo de la estructura principal de la porción conectora a través de una segunda porción conectora en el que R² se une con R^{2'}, más preferiblemente donde la estructura cíclica formada de este modo es un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolidina o un anillo de azepano, más preferiblemente un anillo de piperidina, y/o al menos uno de los átomos de la estructura principal está sustituido por un resto de ácido carboxílico. En caso de que N* sea según la estructura (IIa), se prefiere especialmente que L sea cualquiera de L², L⁴-L²¹, L²³, L²⁵ y L²⁶, más preferiblemente uno de L⁵, L⁸, L¹¹, L¹², L¹⁶, L¹⁷, L¹⁹, L²¹ y L²⁶. En caso de que N* sea según la estructura (IIb), se prefiere que R⁴ sea H o Me, más preferiblemente R⁴ es H, y X es Cl, I, TFA o formiato, aún más preferiblemente X es Cl o formiato, más preferiblemente X es Cl. En el caso de que N* sea según la estructura (IIb), se prefiere que la porción conectora L contenga de 3 a 10 átomos de la estructura principal, o 2 átomos de la estructura principal, de los cuales uno está conectado al átomo de nitrógeno distal a través de una segunda porción conectora. En caso de que N* sea según la estructura (IIb), se prefiere especialmente que L sea cualquiera de L²-L²⁶, más preferiblemente uno de L⁵, L⁸, L¹¹, L¹², L¹⁶, L¹⁷, L¹⁹, L²¹ y L²⁶.

50 [0066] En una forma de realización, la porción conectora L es L¹ y R¹ y R² se unen en una estructura cíclica a través de una segunda porción conectora L', formando así un anillo de piperazina de seis miembros que incluye un total de cuatro átomos de carbono de los dos conectores, el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal. En una forma de realización, la porción conectora L es L¹⁹ y R² y R^{2'} se unen en una estructura cíclica a través de una segunda porción conectora L³, formando así un anillo de piperideno de seis miembros que incluye en total cinco átomos de carbono de los conectores y el átomo de nitrógeno distal.

[0067] En una forma de realización preferida, el compuesto está representado por la estructura general (I), donde:

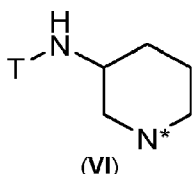
- L es una porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal;
- N* es según la estructura (IIa);
- T es según la estructura (IIIa) o (IIIb), donde R⁷ es un resto alquilo C₁ - C₆;
- R¹ se selecciona de hidrógeno (H), alquilo C₁ - C₆ o alqueno C₁ - C₆, o R¹ se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica;

- R^2 se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L para formar una estructura cíclica seleccionada de un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolidina o un anillo de azepano; y
- R^3 se selecciona de hidrógeno (H), alquilo $C_1 - C_6$ o alquenilo $C_1 - C_6$, donde el resto alquilo o alquenilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, restos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, o R^3 está ausente cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina.

[0068] En una forma de realización preferida alternativa, el compuesto según la invención se representa mediante la estructura general (I), donde

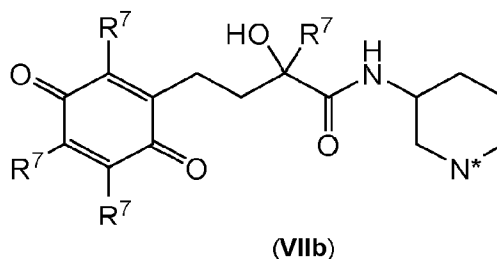
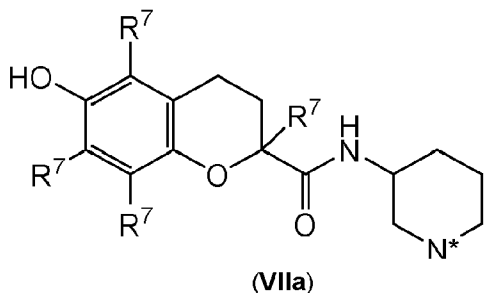
- L es una porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal que comprende de 3 a 10 átomos de la estructura principal, o 2 átomos de la estructura principal de los cuales uno está conectado al átomo de nitrógeno distal a través de una segunda porción conectora;
- N^* es según la estructura (IIb);
- T es según la estructura (IIIa) o (IIIb), donde R^7 es un resto alquilo $C_1 - C_6$;
- R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno (H), alquilo $C_1 - C_6$ o alquenilo $C_1 - C_6$, o R^1 y R^2 se unen y, por lo tanto, forman una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R^1 se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica y/o R^2 se une con un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica;
- R^3 se selecciona de hidrógeno (H), alquilo $C_1 - C_6$ o alquenilo $C_1 - C_6$, donde el resto alquilo o alquenilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, restos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, o R^3 está ausente cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina;
- R^4 se selecciona de hidrógeno (H) o alquilo $C_1 - C_6$, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi; y
- X es un anión, preferiblemente un anión farmacéuticamente aceptable.

[0069] Los compuestos particularmente preferidos en el contexto de la presente invención se identifican a continuación mediante las estructuras (VI) - (IX). Así, en una forma de realización preferida, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VI):



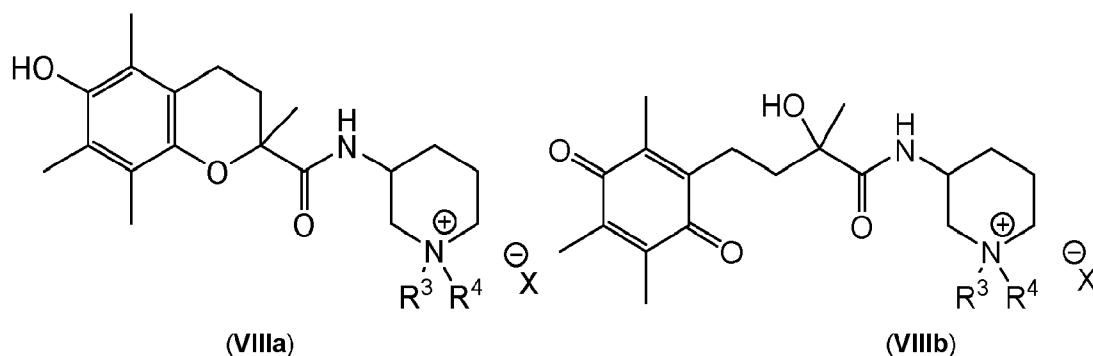
[0070] En este documento, R^2 se une con un átomo de la estructura principal a través de una segunda porción conectora que forma una estructura cíclica, por lo que N^* es $-NR^3$ o $-N^+R^3R^4 X^-$. En este documento, R^3 , R^4 , X y T son como se definen anteriormente. T es según la estructura (IIIa) o (IIIb), más preferiblemente según la estructura (IVa) o (IVb). En el compuesto según la estructura (VI), el átomo de carbono en la posición 2 de T puede estar en configuración R o en configuración S, preferiblemente está en configuración S. Asimismo, el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina puede estar en configuración R o en configuración S, preferiblemente está en configuración R. Así, la configuración de los compuestos según la estructura (VI) puede ser (R,R); (S,R); (R,S); o (S,S), preferiblemente es (S,R).

[0071] En una forma de realización preferida, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIa) o (VIIb):



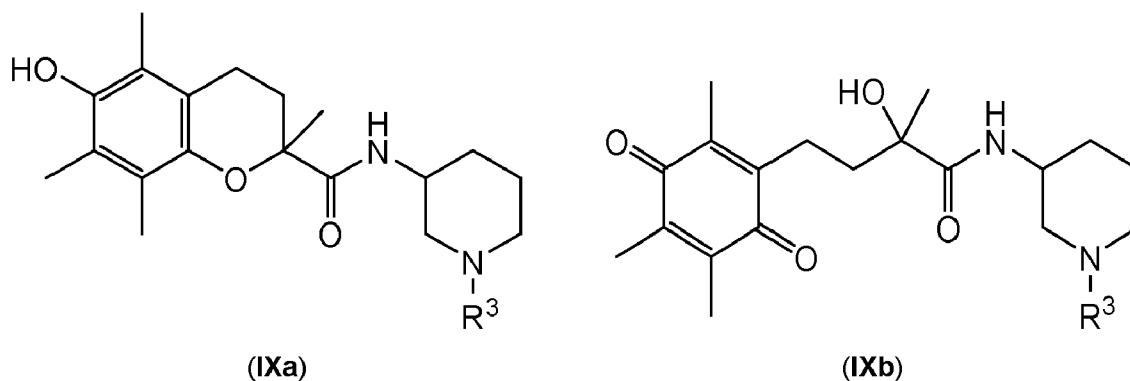
[0072] En este documento, R^2 se une con un átomo de la estructura principal a través de una segunda porción conectora que forma una estructura cíclica, por lo que N^* es $-NR^3$ o $-N^+R^3R^4 X^-$. En este documento, R^3 , R^4 , X y R^7 son como se definen arriba. En el compuesto según la estructura (VIIa) o (VIIb), R^7 es preferiblemente metilo. En el compuesto según la estructura (VIIa) o (VIIb), el átomo de carbono en la posición 2 de T puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *S*. Asimismo, el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *R*. Así, la configuración de los compuestos según la estructura (VIIa) o (VIIb) puede ser (*R,R*); (*S,R*); (*R,S*); o (*S,S*), preferiblemente es (*S,R*). En una forma de realización, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIa). En una forma de realización alternativa, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIb).

[0073] En una forma de realización preferida, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIIa) o (VIIIb):



[0074] En este documento, R^2 se une con un átomo de la estructura principal a través de una segunda porción conectora que forma una estructura cíclica y N^* es $-N^+R^3R^4 X^-$. En este documento, R^3 , R^4 y X son como se definen anteriormente. En el compuesto según la estructura (VIIIa) o (VIIIb), R^3 es preferiblemente H o alquilo $C_1 - C_z$, más preferiblemente R^3 es H. En el compuesto según la estructura (VIIIa) o (VIIIb), R^4 es preferiblemente H o alquilo $C_1 - C_z$, más preferiblemente R^4 es H. En el compuesto según la estructura (VIIIa) o (VIIIb), X es preferiblemente Cl, I, TFA o formiato, más preferiblemente X es Cl. En el compuesto según la estructura (VIIIa) o (VIIIb), el átomo de carbono en la posición 2 de T puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *S*. Asimismo, el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *R*. Así, la configuración de los compuestos según la estructura (VIIIa) o (VIIIb) puede ser (*R,R*); (*S,R*); (*R,S*); o (*S,S*), preferiblemente es (*S,R*). En una forma de realización, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIIa). En una forma de realización alternativa, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIIb).

[0075] En una forma de realización preferida, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (IXa) o (IXb):



[0076] En este documento, R^2 se une con un átomo de la estructura principal a través de una segunda porción conectora que forma una estructura cíclica y N^* es $-NR^3$. En este documento, R^3 es como se define arriba. En el compuesto según la estructura (VIIIa) o (VIIIb), R^3 es preferiblemente H o alquilo $C_1 - C_z$, más preferiblemente R^3 es H. En el compuesto según la estructura (IXa) o (IXb), el átomo de carbono en la posición 2 de T puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *S*. Asimismo, el átomo de

carbono en la posición 2 del anillo de piperidina puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *R*. Así, la configuración de los compuestos según la estructura (IXa) o (IXb) puede ser (*R,R*); (*S,R*); (*R,S*); o (*S,S*), preferiblemente es (*S,R*). En una forma de realización, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (IXa). En una forma de realización alternativa, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (IXb).

[0077] En una forma de realización preferida, el compuesto es según la estructura general (I), donde T está representado por la estructura (IVa), N* está representado por la estructura (IIa) o por la estructura (IIb), donde $R^4 = H$ y $X = Cl$, y donde:

- (A) $L = L^1$, $R^1-R^2 = L^1$, $R^3 = H$;
- (B) $L = L^1$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (C) $L = L^2$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (D) $L = L^3$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (E) $L = L^4$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
- (F) $L = L^5$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
- (G) $L = L^6$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
- (H) $L = L^3$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
- (I) $L = L^1$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
- (J) $L = L^7$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
- (K) $L = L^8$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
- (L) $L = L^9$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
- (M) $L = L^{10}$, $R^1-R^{1'} = L^1$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
- (N) $L = L^{11}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (O) $L = L^{12}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
- (P) $L = L^{13}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (Q) $L = L^{14}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (R) $L = L^{15}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (S) $L = L^{11}$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
- (T) $L = L^{16}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (U) $L = L^{17}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (V) $L = L^{16}$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
- (W) $L = L^{18}$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = L^3$, $R^3 = H$;
- (X) $L = L^{19}$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = L^3$, $R^3 = H$;
- (Y) $L = L^{20}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^5-R^{5'} = L^3$, $R^3 = \text{ausente}$;
- (Z) $L = L^{21}$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = L^1$, $R^3 = H$;
- (AA) $L = L^{22}$, $R^1-R^{1'} = L^1$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (AB) $L = L^{23}$, $R^1-R^{1'} = L^1$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (AC) $L = L^{24}$, $R^1-R^{1'} = L^3$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
- (AD) $L = L^{25}$, $R^1-R^{1'} = L^3$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
- (AE) $L = L^{26}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^5-R^{5'} = L^1$, $R^3 = H$;
- (AF) $L = L^{19}$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = L^3$, $R^3 = Me$;
- (AG) $L = L^{19}$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = L^1$, $R^3 = H$;
- (AH) $L = L^{21}$, $R^1 = H$, $R^2-R^{2'} = L^1$, $R^3 = Me$.

[0078] Por lo tanto, se prefiere que el compuesto según la estructura (I) se seleccione de los compuestos A-AH definidos anteriormente. Los compuestos especialmente preferidos se seleccionan de F, K, N, O, U, V, T, X, Z, AE, AF, AG y AH, más preferiblemente N, T, X y AE, más preferiblemente X. Aquí, N* se representa preferiblemente mediante la estructura (IIb) donde $R^4 = H$ y $X = Cl$.

[0079] El compuesto F puede tener la configuración *R*, la configuración *S* o una mezcla de las mismas, preferiblemente el compuesto F es una mezcla de los enantiómeros *R* y *S*, más preferiblemente una mezcla racémica. El compuesto K puede tener la configuración *R*, la configuración *S* o una mezcla de las mismas, preferiblemente el compuesto K es una mezcla de los enantiómeros *R* y *S*, más preferiblemente una mezcla racémica. El compuesto N puede tener la configuración *R,R*, la configuración *R,S*, la configuración *S,R*, la configuración *S,S* o cualquier mezcla de las mismas, preferiblemente el compuesto N tiene la configuración *R,R* o la configuración *S,R*, más preferiblemente la configuración *R,R*. El compuesto O puede tener la configuración *R,R*, la configuración *R,S*, la configuración *S,R*, la configuración *S,S* o cualquier mezcla de las mismas, preferiblemente el compuesto O es una mezcla de los diastereoisómeros *R,S* y *S,S*, más preferiblemente una mezcla de aproximadamente 1/1 (mol/mol). El compuesto U puede tener la configuración *R*, la configuración *S* o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto U tiene la configuración *R* o la configuración *S*. El compuesto V puede tener la configuración *R*, la configuración *S* o una mezcla de las mismas, preferiblemente el compuesto V tiene la configuración *R*. El compuesto T puede tener la configuración *R*, la configuración *S* o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto T tiene la configuración *R* o la configuración *S*, más preferiblemente la configuración *R*. El compuesto X puede tener la configuración *R,R*, la configuración *R,S*, la configuración *S,R*, la configuración *S,S* o cualquier mezcla de estas, preferiblemente el compuesto X tiene la configuración *R,S* o la

configuración *S,R*, más preferiblemente la configuración *S,R*. El compuesto Z puede tener la configuración *R*, la configuración *S* o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto Z es una mezcla de los enantiómeros *R* y *S*, más preferiblemente una mezcla racémica. El compuesto AE puede tener la configuración *R,trans*, la configuración *R,cis*, la configuración *S,trans*, la configuración *S,cis* o cualquier mezcla de estas, preferiblemente el compuesto AE tiene la configuración *R,trans* o la configuración *S,trans*, más preferiblemente la configuración *R,trans*. El compuesto AF puede tener la configuración *R,R*, la configuración *R,S*, la configuración *S,R*, la configuración *S,S* o cualquier mezcla de estas, preferiblemente el compuesto AF tiene la configuración *S,R*. El compuesto AG puede tener la configuración *R,R*, la configuración *R,S*, la configuración *S,R*, la configuración *S,S* o cualquier mezcla de estas, preferiblemente el compuesto AG tiene la configuración *S,S* o la configuración *S,R*. El compuesto AH puede tener la configuración *R*, la configuración *S* o una mezcla de las mismas, preferiblemente el compuesto AH tiene la configuración *S*. Aquí, el primer designador (*R* o *S*) de la configuración es para la posición 2 de T, y en caso de que haya presente un estereocentro adicional en el compuesto según la invención, el segundo designador del mismo define su configuración.

[0080] Los compuestos más preferidos incluyen el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R,trans* (*R,trans-AE*) y el compuesto X en cualquier configuración, más preferiblemente el compuesto de acuerdo con la invención es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R-X*). En una forma de realización, estos compuestos más preferidos según la invención son el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R,trans* (*R,trans-AE*) y el compuesto X en cualquier configuración, donde $R^4 = H$ y $X = Cl$, más preferiblemente el compuesto según la invención es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R-X*), donde $R^4 = H$ y $X = Cl$. En una forma de realización, estos compuestos más preferidos según la invención son el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R,trans* (*R,trans-AE*) y el compuesto X en cualquier configuración, donde N^* está representado por la estructura (IIa), más preferiblemente el compuesto de acuerdo con la invención es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R-X*), donde N^* está representado por la estructura (IIa).

[0081] La invención también incluye todos los estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos, incluidos los diastereómeros, enantiómeros e isómeros *cis/trans* (*E/Z*). La invención también incluye mezclas de estereoisómeros y/o isómeros geométricos en cualquier proporción, incluidas, entre otras, mezclas racémicas.

[0082] Los compuestos descritos anteriormente en el presente documento son miembros de una nueva clase de fármacos, que actúan como potentes agentes moduladores redox intracelulares, esenciales para el control de las patologías oxidativas y redox. Por lo tanto, un compuesto según lo definido aquí anteriormente es para su uso en el tratamiento, prevención o supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con disfunción mitocondrial mediante la administración de una dosis eficaz. La dosis efectiva se define adicionalmente en el presente documento a continuación. Los métodos de la invención comprenden preferiblemente la administración a un sujeto de una dosis eficaz de uno o más compuestos según lo definido en el presente documento, y un portador, excipiente o vehículo aceptable, preferiblemente un portador, excipiente o vehículo farmacéutica o fisiológicamente aceptable.

[0083] Preferiblemente, el compuesto (o compuestos) se administra(n) en una dosis diaria total. Se entiende que los términos "dosis diaria" y "dosis diaria total" se usan indistintamente en este documento. En particular, la dosis diaria total puede administrarse en una o varias unidades (dosis) por día como se detalla a continuación.

[0084] Más preferiblemente, la dosis diaria total es terapéuticamente efectiva y preferiblemente también bien tolerada, por ejemplo, no causa un efecto secundario como se detalla a continuación. Un efecto secundario se define aquí como un efecto, ya sea terapéutico o adverso, que es secundario al pretendido. Por lo tanto, un efecto secundario en el contexto de la invención es un efecto, ya sea terapéutico o adverso, que es secundario al tratamiento, prevención o supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con disfunción mitocondrial. En una forma de realización preferida, el efecto secundario es un efecto adverso. Además, en el presente documento se entiende que un efecto secundario es preferiblemente un efecto provocado por el compuesto.

[0085] Los efectos secundarios se pueden clasificar como leves (grado 1), moderados (grado 2), graves (grado 3) o potencialmente mortales (grado 4). En una forma de realización preferida de la invención, la dosis diaria total administrada se tolera bien, por ejemplo, no causa ningún efecto secundario de grado 1, 2, 3 y/o 4, preferiblemente la dosis diaria total administrada no causa efectos secundarios de grado 1, 2 y/o de grado 3, y más preferiblemente la dosis diaria total administrada no causa ningún efecto secundario de grado 2 o 3.

[0086] En una forma de realización preferida, la dosis administrada no provoca un efecto secundario muy común, común (frecuente), poco común (poco frecuente), raro o muy raro. Un efecto secundario muy común se define aquí como la probabilidad (oportunidad) de experimentar el efecto secundario de $\geq 1/10$, un efecto secundario común (frecuente) se define aquí como la probabilidad de experimentar el efecto secundario de $\geq 1/100$ y $< 1/10$, un efecto secundario poco común (infrecuente) se define aquí como la probabilidad de experimentar el efecto secundario de $\geq 1/1000$ y $< 1/100$, un efecto secundario raro se define aquí como la probabilidad de

experimentar el efecto secundario de $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ y un efecto secundario muy raro se define aquí como la probabilidad de experimentar el efecto secundario de $< 1/10000$.

[0087] En una forma de realización de la invención, la dosis diaria total administrada no provoca un efecto secundario muy común, común, poco común, raro o muy raro. Más preferiblemente, la dosis administrada no causa un efecto secundario muy común, común, poco común o raro, aún más preferiblemente la dosis diaria total administrada no causa un efecto secundario muy común, común o poco común, y aún más preferiblemente la dosis diaria total administrada no provoca un efecto secundario muy común o común. Lo más preferible es que la dosis diaria total administrada no provoque un efecto secundario muy común.

[0088] En una forma de realización preferida, el compuesto se administra en una dosis diaria total que no provoca un efecto secundario seleccionado del grupo que consiste en náuseas, dolor de cabeza, síntomas psiquiátricos, mareos, parestesia oral y cambios en la electrofisiología cardíaca. Preferiblemente, el compuesto se administra en una dosis que no provoca un cambio en la electrofisiología cardíaca, más específicamente, la dosis administrada no provoca al menos uno de un intervalo QTc prolongado, un aumento de la frecuencia cardíaca (FC) o un aumento del intervalo QRS. Más preferiblemente, la dosis administrada no provoca una prolongación del intervalo QTc, por ejemplo, según lo indicado por ECG y telemetría, en particular según lo indicado por el QTcB, el intervalo QT corregido de Bazett o por el QTcF, el intervalo QT corregido de Frederica, siendo el QTcF el más preferido, ya que el compuesto administrado también puede afectar a la frecuencia cardíaca. En una forma de realización particularmente preferida, la dosis diaria total administrada no afecta a la repolarización, más precisamente, no afecta a al menos uno de entre el intervalo TpTe, la amplitud de la onda T y la simetría de la onda T, en un intervalo QT corregido prolongado.

[0089] En una forma de realización preferida adicional, el compuesto se administra en una dosis diaria total que no da como resultado un ECG anormal clínicamente relevante y/o un cambio anormal en el funcionamiento cardíaco según lo definido a continuación en el presente documento. Más preferiblemente, el sujeto que se va a tratar no presenta un cambio significativo en el intervalo QTc tras la administración del compuesto. Aún más preferiblemente, el sujeto que se va a tratar no tiene un aumento en el intervalo QTc de más de 70, 60, 50, 45, 40, 35, 30 o 25 ms después de la administración del compuesto. En una forma de realización preferida adicional, la dosis diaria total administrada no da como resultado una probabilidad muy común, común, poco común, rara o muy rara de experimentar un efecto secundario, donde el efecto secundario se especifica preferiblemente como un cambio en la electrofisiología cardíaca, más preferiblemente una prolongación de QT según lo definido en el presente documento. Preferiblemente, la dosis diaria total no da como resultado una probabilidad muy común, común o poco común de experimentar un efecto secundario, donde el efecto secundario se especifica como un cambio en la electrofisiología cardíaca, más preferiblemente una prolongación de QT. Más preferiblemente, la dosis diaria total no da como resultado una probabilidad muy común o común de experimentar un efecto secundario, donde el efecto secundario se especifica como un cambio en la electrofisiología cardíaca, más preferiblemente una prolongación de QT.

[0090] El compuesto descrito en este documento para su uso en el tratamiento, prevención o supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con disfunción mitocondrial se administra en una dosis diaria total en el intervalo de aproximadamente 10 a 800 mg. En particular, en el presente documento se describe que la administración oral de una dosis diaria total de 800 mg o más puede aumentar la frecuencia de los efectos secundarios. En particular, la administración oral de una dosis diaria total de 800 mg o más aumenta significativamente la frecuencia de náuseas, dolor de cabeza, síntomas psiquiátricos, mareos, parestesia oral y cambios en la electrofisiología cardíaca. Además, se ha demostrado que las dosis dentro de los intervalos especificados en este documento son efectivas. Los compuestos preferidos para su uso en el método como se especifica en el presente documento se indican anteriormente en el presente documento.

[0091] En una forma de realización preferida adicional, el compuesto según lo definido en el presente documento es para su uso en el tratamiento, prevención o supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con disfunción mitocondrial, donde la dosis diaria total que se administra está en el intervalo de aproximadamente 20 a 800 mg, preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 30 a 800 mg o de 30 a 700 mg, o dentro del intervalo de aproximadamente 20 a 700 mg o de 20 a 600 mg.

[0092] En una forma de realización aún más preferida, la dosis diaria total que se administra está en el intervalo de aproximadamente 30 a 600 mg, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 30 a 500 mg, aproximadamente 30 a 450 mg o aproximadamente 30 a 400 mg.

[0093] En una forma de realización preferida adicional, la dosis diaria total que se administra está en el intervalo de entre aproximadamente 30 y 350 mg, y donde aún más preferiblemente la dosis diaria total que se administra está en el intervalo de entre aproximadamente 30 y 300 mg.

[0094] En una forma de realización preferida adicional, la dosis diaria total que se administra está en el intervalo de aproximadamente 50 a 600 mg, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 50 a 500 mg, aproximadamente 50 a 400 mg, aproximadamente 50 a 350 mg o aproximadamente 50 a 300 mg.

5 [0095] En una forma de realización preferida adicional, la dosis diaria total está en el intervalo de aproximadamente 50 a 250 mg, de 100 a 250 mg o la dosis diaria total que se administra está en el intervalo de aproximadamente 150 a 250 mg.

10 [0096] En la forma de realización más preferida, la dosis diaria total que se administra es de aproximadamente 200 mg. El término "aproximadamente" según se utiliza en el presente documento debe entenderse como que puede haber una cierta tolerancia aproximadamente la dosis especificada. En particular, con el término "aproximadamente", según se utiliza en el presente documento, se entiende que existe preferiblemente una tolerancia de 0,1, 0,5 o 1 % aproximadamente la dosis especificada.

15 [0097] En una forma de realización preferida de la invención, se entiende por "sujeto", "individuo" o "paciente" un organismo individual, preferiblemente un vertebrado, más preferiblemente un mamífero, aún más preferiblemente un primate y más preferiblemente un ser humano.

20 [0098] La dosis tal como se define en el presente documento es preferiblemente adecuada para la administración a seres humanos. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto según lo definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento, la prevención o la supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial mediante la administración de una dosis eficaz según lo definido en el presente documento, donde el sujeto que se va a tratar es un primate, donde preferiblemente el sujeto es un ser humano.

25 [0099] En otra forma de realización preferida de la invención, el ser humano es un adulto, por ejemplo, una persona que tiene 18 años o más. Además, se entiende que el peso medio de una persona adulta es de 62 kg, aunque se sabe que el peso medio varía entre países. En otra forma de realización de la invención, el peso medio de una persona adulta está, por lo tanto, entre unos 50 y 90 kg. Se entiende aquí que la dosis efectiva según lo definido en el presente documento no se limita a sujetos que tienen un peso promedio. Preferiblemente, el sujeto tiene un IMC (índice de masa corporal) entre 18,0 y 40,0 kg/m², y más preferiblemente un IMC entre 18,0 y 30,0 kg/m².

35 [0100] Alternativamente, el sujeto que se va a tratar es un niño, por ejemplo, una persona que tiene 17 años o menos. Además, el sujeto que se va a tratar puede ser una persona entre el nacimiento y la pubertad o entre la pubertad y la edad adulta. Se entiende en este caso que la pubertad comienza para las mujeres a la edad de 10-11 años y para los hombres a la edad de 11-12 años. Además, el sujeto que se va a tratar puede ser un recién nacido (primeros 28 días después del nacimiento), un bebé (0-1 año), un niño pequeño (1-3 años), un niño en edad preescolar (3-5 años); un niño en edad escolar (5-12 años) o un adolescente (13-18 años).

40 [0101] En una forma de realización preferida adicional, el sujeto que se va a tratar tiene un ECG normal clínicamente relevante y/o un funcionamiento cardíaco normal. Un ECG normal clínicamente relevante es ampliamente conocido. En particular, la interpretación clínica de un ECG puede hacerla un experto en la materia (por ejemplo, un cardiólogo). No obstante, a modo de ejemplo, un "ECG normal" puede entenderse en este documento como un ECG (de una persona adulta) que cumple preferiblemente al menos uno de los criterios especificados en la tabla 1 siguiente. Más preferiblemente, el sujeto que se va a tratar cumple al menos 2, 3, 4, 5, 6 o 7 criterios especificados en la tabla 1 siguiente. Más preferiblemente, el sujeto que se va a tratar cumple 5, 6 o 7 criterios especificados en la tabla 1 siguiente y, de la manera más preferible, el sujeto que se va a tratar cumple todos los criterios especificados en la tabla 1 siguiente.

50 [0102] Sin embargo, se entiende que cualquier desviación de los promedios mencionados en la tabla 1 no implica que el sujeto que se va a tratar tenga un ECG anormal clínicamente relevante. Que un ECG anormal sea un ECG anormal clínicamente relevante puede depender de circunstancias externas y puede requerir una evaluación adicional, por ejemplo, por un cardiólogo

55

Tabla 1. ECG de 12 derivaciones de un adulto normal

Criterio	Detalles
ritmo sinusal normal	• cada onda P va seguida de un QRS • ondas P normales para el sujeto • normalmente, la frecuencia de la onda P es de 60 a 100 lpm con <10 % de variación
ondas P normales	• en posición vertical en las derivaciones I, aVF y V3 - V6 • duración normal inferior o igual a 0,11 segundos • la polaridad es positiva en las derivaciones I, II, aVF y V4 -

	V6; difásica en las derivaciones V1 y V3; negativa en aVR • la forma es generalmente regular, sin muescas ni picos
intervalo PR normal	Normalmente entre 0,12 y 0,20 segundos
complejo QRS normal	• duración inferior o igual a 0,12 segundos, amplitud superior a 0,5 mV en al menos una derivación estándar y superior a 1,0 mV en al menos una derivación precordial. El límite superior de la amplitud normal es de 2,5 a 3,0 mV. • pequeñas ondas Q septales en I, aVL, V5 y V6 (duración menor o igual a 0,04 segundos; amplitud menor a 1/3 de la amplitud de la onda R en la misma derivación). • representado por una desviación positiva con R grande y vertical en las derivaciones I, II, V4 - V6 y una desviación negativa con S grande y profunda en aVR, V1 y V2 • en general, de V1 a V6, las ondas R se hacen más altas mientras que las ondas S se hacen más pequeñas. En V3 o V4, estas ondas suelen ser iguales. Esto se llama la zona de transición.
intervalo QT normal	Duraciones normalmente inferiores o iguales a 0,44.
Intervalo QTc normal	Duraciones normalmente inferiores o iguales a 0,43 segundos para hombres y 0,45 segundos para mujeres.
segmento ST normal	• isoelectrico, inclinado hacia arriba hasta la onda T en el ECG normal • puede estar ligeramente elevado (hasta 2,0 mm en algunas derivaciones precordiales) • nunca cae más de 0,5 mm en cualquier derivación
onda T normal	• la desviación de la onda T debe estar en la misma dirección que el complejo QRS en al menos 5 de las 6 derivaciones de las extremidades • normalmente redondeada y asimétrica, con un ascenso más gradual que el descenso • debe estar en posición vertical en las derivaciones V2 - V6, invertida en aVR • amplitud de al menos 0,2 mV en las derivaciones V3 y V4 y de al menos 0,1 mV en las derivaciones V5 y V6 • la inversión aislada de la onda T en un adulto asintomático es generalmente una variante normal

[0103] De manera similar, un funcionamiento cardíaco normal es ampliamente conocido y la evaluación clínica puede evaluarla un experto en la materia (por ejemplo, un cardiólogo). Se entiende que el sujeto que se va a tratar puede tener un funcionamiento cardíaco que no se ajusta al gasto normal (saludable), y el funcionamiento cardíaco normal del sujeto que se va a tratar puede depender del trastorno, afección o enfermedad mitocondrial. Por lo tanto, en una forma de realización preferida de la invención, el funcionamiento cardíaco normal se define en el presente documento en el sentido de que no presenta al menos uno de los siguientes: insuficiencia cardíaca sintomática, signos de cardiopatía isquémica y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 45 %. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, el sujeto que se va a tratar no tiene al menos uno de entre insuficiencia cardíaca sintomática, signos de cardiopatía isquémica y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 45 %. El experto en la materia (por ejemplo, un cardiólogo) sabrá cómo evaluar la insuficiencia cardíaca sintomática, los signos de cardiopatía isquémica y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 45 %.

[0104] En otra forma de realización preferida de la invención, el sujeto que se va a tratar no tiene un intervalo QTc anormal. Preferiblemente, el QTc como se define en este documento es un QTcB, el intervalo QT corregido con la fórmula de Bazett o el QTcF, el intervalo QT corregido con la fórmula de Fredericia. Más preferiblemente, el QTc como se define aquí es un QTcF. Preferiblemente, el sujeto que se va a tratar no tiene un intervalo QTc acortado o prolongado y más preferiblemente el sujeto que se va a tratar no tiene un intervalo QTc prolongado. Más preferiblemente, el sujeto que se va a tratar no tiene un QTc prolongado debido a un intervalo TpTe prolongado.

[0105] En una forma de realización particularmente preferida, el sujeto que se va a tratar no tiene un QTc anormal de más de 500 ms. Más precisamente, cuando el sujeto que se va a tratar es un sujeto masculino, el sujeto no tiene un QTc anormal de más de 500, 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410 o 400 ms, preferiblemente el sujeto no tiene un QTc anormal de más de 450, 440, 430 o 420 ms. En caso de que el sujeto que se va a tratar sea una mujer, el sujeto femenino no tiene un QTc anormal de más de 470, 460, 450 o 440 ms, preferiblemente el sujeto no tiene un QTc anormal de más de 450 o 440 ms.

[0106] En una forma de realización preferida adicional, el sujeto que se va a tratar no tiene una onda T anormal, tal como una amplitud de onda T anormal y/o una simetría de onda T anormal y/o un intervalo TpTe prolongado.

[0107] Por lo tanto, en una forma de realización más preferida, el sujeto que se va a tratar no tiene un QTc anormal de más de 500 ms y/o una morfología de onda T anormal.

[0108] Preferiblemente, el compuesto para su uso como se define en el presente documento no debe administrarse a un sujeto que tenga riesgo de desarrollar torsades de pointes. Los factores de riesgo incluyen la presencia de medicamentos (concomitantes) que prolongan el intervalo QT, como claritromicina, levofloxacina y haloperidol, así como ciertas afecciones/trastornos. Por ejemplo, el síndrome de QT largo familiar aumenta significativamente el riesgo de episodios de torsades de pointes. De manera similar, el sujeto que se va a tratar preferiblemente no tiene una afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática alcohólica, obesidad, hipertensión y alteraciones electrolíticas.

[0109] En una forma de realización adicional de la invención, el trastorno mitocondrial y/o la enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial es preferiblemente una afección caracterizada por una deficiencia de OXPHOS, preferiblemente caracterizada por una disminución del contenido o la actividad de los complejos de enzimas multiproteicos individuales o combinados y/o una disminución del consumo de oxígeno, y/o disminución de las tasas de oxidación de piruvato, y/o disminución de las tasas de producción de ATP. Cada célula necesita energía. Por lo tanto, la escasez de energía afecta a la actividad de cada célula. Así, en principio, cada célula se ve afectada por una cantidad y/o actividad subóptima de uno o más de los complejos OXPHOS. Sin embargo, la cantidad real que es subóptima varía de una célula a otra. Las células que tienen un consumo de energía relativamente alto, como las células cerebrales y musculares, suelen requerir una mayor cantidad de complejos del sistema OXPHOS que las células que tienen un consumo de energía bajo, como los linfocitos T en reposo. Por lo tanto, las células que se ven afectadas por dicha deficiencia asociada con una deficiencia de fosforilación oxidativa son típicamente, pero no necesariamente, las células musculares o las células cerebrales. Los trastornos mitocondriales son pleiotrópicos en su manifestación clínica. Varios tejidos pueden verse afectados como, por ejemplo, el páncreas, el corazón, el hígado, los ojos, el oído interno, la sangre, el colon y los riñones. Además, también las células de tejidos no afectados clínicamente, como los fibroblastos, a menudo muestran un defecto mitocondrial. Las células afectadas por una deficiencia de OXPHOS pueden tratarse y se les puede proporcionar una mayor cantidad de complejo OXPHOS al proporcionar a la célula un compuesto como se define en el presente documento. Una célula se ve afectada por una deficiencia de OXPHOS cuando la capacidad de OXPHOS es más baja de lo normal (es decir, una célula comparable de la misma especie de un individuo sano). La capacidad suele ser menor durante un período prolongado de tiempo. Además de derivarse de un individuo con deficiencia de OXPHOS, existen varios métodos para determinar si una célula tiene deficiencia de OXPHOS; tales pruebas abarcan, entre otros, el consumo de oxígeno, la capacidad de producción de ATP y las actividades enzimáticas de los complejos individuales de OXPHOS (Chretien y Rustin J Inherit Metab Dis. 2003; 26(2-3): 189-98). Ahora se ha descubierto sorprendentemente que un compuesto de la invención se tolera bien en humanos cuando se administra a una dosis diaria total por debajo de 800 mg.

[0110] En una forma de realización preferida de la invención, el trastorno mitocondrial preferiblemente, pero no exclusivamente, es un trastorno mitocondrial con función de fosforilación oxidativa afectada. Un trastorno mitocondrial preferido con función de fosforilación oxidativa afectada es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: epilepsia mioclónica; epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares (MERRF); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS); síndrome de Leigh; síndrome similar al de Leigh; atrofia óptica dominante (DOA); síndrome de Kearns-Sayre (KSS); diabetes de herencia materna y sordera (MIDD); síndrome de Alpers-Huttenlocher; espectro de neuropatía atáxica; oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO); síndrome de Pearson; encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE); síndrome de Senger; aciduria 3-metilglutacónica, sordera neurosensorial, encefalopatía y hallazgos neuroradiológicos del síndrome similar a Leigh (MEGDEL); síndrome de Leigh asociado a SURF1; miopatía; miopatía mitocondrial; miocardiopatía; y encefalomiopatía y trastornos de fosforilación oxidativa aislados o combinados.

[0111] Las enfermedades mitocondriales pueden estar asociadas con mutaciones específicas en el ADN nuclear (ADNn) y/o el ADN mitocondrial (ADNm). En una forma de realización preferida de la invención, el trastorno mitocondrial o la enfermedad o afección asociada a la disfunción mitocondrial está por lo tanto asociada a una o varias mutaciones específicas en el ADN nuclear y/o el ADN mitocondrial. Algunos ejemplos no limitantes de dichos genes causales son MT-ND1 (gen mtDNA), NDUFS1 (gen nDNA), POLG (gen nDNA), MT-TL1 (gen ADNmt) y C10ORF2 (gen ADNn) (Niyazov et al., Mol. Syndromol (2016) 7(3):122-137). En otra forma de realización preferida de la invención, el trastorno mitocondrial está asociado con una mutación en el gen MT-TL1 (leucina 1 del ARNt codificado mitocondrialmente). Más preferiblemente, la mutación en el gen MT-TL1 es al menos una de m.3243A>G, m.3271T>C y m.3251A>G. En una forma de realización más preferida, el trastorno mitocondrial está asociado con una mutación m.3242A>G del gen ARNt(Leu) mitocondrial.

[0112] En una forma de realización preferida de la invención, la enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial es preferiblemente una enfermedad o afección seleccionada, pero no exclusivamente, del grupo que consiste en: ataxia de Friedreich (FRDA); acidosis tubular renal; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedad de Huntington; síndrome de Barth (también conocido como aciduria 3-metilglutacónica tipo 2); degeneración macular, preferiblemente degeneración macular relacionada con la edad; trastornos generalizados del desarrollo; pérdida de audición, sordera; diabetes; envejecimiento; efectos adversos del fármaco que dificultan la función mitocondrial (normal), incluidos, por ejemplo, disfunción mitocondrial causada por inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI), ciertos antibióticos, estatinas y medicamentos antiepilépticos; y lesión por isquemia y reperusión, preferiblemente lesión por reperusión isquémica después de un infarto agudo de miocardio (IAM), después de un accidente cerebrovascular, incluido el accidente cerebrovascular perinatal, después de un shock hemorrágico, después de una isquemia intestinal, después de una cirugía coronaria de emergencia por angioplastia coronaria transluminal percutánea (PCTA) fallida, después de una cirugía vascular con pinzamiento cruzado de los vasos sanguíneos (por ejemplo, de la aorta, que provoca isquemia del músculo esquelético), después de pancreatitis después de la manipulación del conducto pancreático o biliar (CPRE) y/o después de un trasplante de órgano.

[0113] "Tratar" un trastorno, enfermedad o afección con los compuestos, métodos y dosis/pautas posológicas descritos en este documento se define como la administración de uno o más de los compuestos descritos en este documento, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para reducir o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad, o para retardar la progresión de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad, o para reducir la gravedad de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad. La "supresión" de una enfermedad con los compuestos y métodos descritos en este documento se define como la administración de uno o más de los compuestos descritos en este documento, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para suprimir la manifestación clínica de la enfermedad, o para suprimir la manifestación de síntomas adversos de la enfermedad. La distinción entre tratamiento y supresión es que el tratamiento se produce después de que se manifiesten síntomas adversos de la enfermedad en un sujeto, mientras que la supresión se produce antes de que se manifiesten síntomas adversos de la enfermedad en un sujeto. La supresión puede ser parcial, sustancialmente total o total.

[0114] Debido a que muchos de los trastornos mitocondriales son hereditarios, se puede utilizar la detección genética para identificar a los pacientes en riesgo de padecer la enfermedad. Los compuestos y métodos de la invención pueden administrarse luego a pacientes asintomáticos con riesgo de desarrollar los síntomas clínicos de la enfermedad, para suprimir la aparición de cualquier síntoma adverso. El "uso terapéutico" de los compuestos descritos en el presente documento se define como el uso de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento para tratar o suprimir una enfermedad, usando una dosis/pauta posológica como se ha definido anteriormente.

[0115] Una "cantidad eficaz" de un compuesto es una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para reducir o eliminar uno o más síntomas de una enfermedad, o para retardar la progresión de uno o más síntomas de una enfermedad, o para reducir la gravedad de uno o más síntomas de una enfermedad, o para suprimir la manifestación de una enfermedad, o para suprimir la manifestación de los síntomas adversos de una enfermedad. Se puede dar una cantidad eficaz en una o más administraciones.

[0116] La "cantidad eficaz" que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del huésped al que se administre el ingrediente activo y el modo particular de administración. La forma farmacéutica unitaria elegida normalmente se fabrica y administra para proporcionar una concentración final definida del compuesto en la sangre como se especifica a continuación.

[0117] La cantidad eficaz (es decir, la dosis diaria total eficaz), preferiblemente para adultos, se define en este documento como una dosis diaria total de alrededor de 20 a 800 mg, o alrededor de 30 a 800 mg o alrededor de 30 a 700 mg, o alrededor de 20 a 700 mg, o alrededor de 20 a 600 mg, o alrededor de 30 a 600 mg, o alrededor de 30 a 500 mg, alrededor de 30 a 450 mg o alrededor de 30 a 400 mg, o alrededor de 30 a 350 mg o alrededor de 30 a 300 mg o alrededor de 50 a 600 mg, o alrededor de 50 a 500 mg, o alrededor de 50 a 450 mg, o alrededor de 50 a 400 mg o alrededor de 50 a 300 mg, o alrededor de 50 a 250 mg, o alrededor de 100 a 250 mg o alrededor de 150 a 250 mg. En la forma de realización más preferida, la cantidad eficaz es de alrededor de 200 mg.

[0118] Alternativamente, la cantidad eficaz del compuesto, preferiblemente para adultos, se administra preferiblemente por kg de peso corporal. La dosis diaria total, preferiblemente para adultos, es por lo tanto de 0,2 mg/kg a 15 mg/kg, o de 0,3 mg/kg a 15 mg/kg o de 0,4 mg/kg a 15 mg/kg o de 0,5 mg/kg a alrededor de 14 mg/kg o alrededor de 0,3 mg/kg a alrededor de 14 mg/kg o alrededor de 0,3 mg/kg a alrededor de 13 mg/kg o alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 13 mg/kg o alrededor de 0,5 mg/kg hasta alrededor de 11 mg/kg.

[0119] Más preferiblemente, la dosis diaria total es de alrededor de 1,5 mg/kg a alrededor de 9 mg/kg o de alrededor de 1,5 mg/kg a alrededor de 8 mg/kg o de alrededor de 1,5 mg/kg a alrededor de 7 mg/kg o de alrededor de 1,5 mg/kg a alrededor de 5 mg/kg o alrededor de 2 mg/kg a alrededor de 9 mg/kg o alrededor de

2 mg/kg a alrededor de 8 mg/kg o alrededor de 2 mg/kg a alrededor de 7 mg/kg o alrededor de 2 mg/kg a alrededor de 5 mg/kg o alrededor de 2 mg/kg a alrededor de 4 mg/kg, o más preferiblemente alrededor de 2,5 - 3 mg/kg. En la forma de realización más preferida, la dosis diaria total es de alrededor de 3 mg/kg.

[0120] La dosis diaria total para niños es preferiblemente de 200 mg como máximo. Más preferiblemente, la dosis diaria total es de 5 a 200 mg, de 10 a 200 mg, de 20 a 200 mg, de 30 a 200 mg, de 40 a 200 mg, o de 50 a 200 mg. Preferiblemente, la dosis diaria total para niños es de 5 a 150 mg, de 10 a 150 mg, de 20 a 150 mg, de 30 a 150 mg, de 40 a 150 mg, o de 50 a 150 mg. Más preferiblemente, la dosis diaria total es de 5 a 100 mg, de 10 a 100 mg, de 20 a 100 mg, de 30 a 100 mg, de 40 a 100 mg, o de 50 a 100 mg. Incluso más preferiblemente, la dosis diaria total es de 5 a 75 mg, de 10 a 75 mg, de 20 a 75 mg, de 30 a 75 mg, de 40 a 75 mg, o de 50 a 75 mg.

[0121] Alternativamente, la dosis diaria total se administra por kg de peso corporal como se ha indicado anteriormente, siendo, de la manera más preferible, la dosis diaria total de aproximadamente 2,5 - 3 mg/kg.

[0122] Preferiblemente, la dosis diaria total eficaz no provoca ninguno de los efectos secundarios definidos anteriormente en el presente documento.

[0123] Sorprendentemente, se ha descubierto que una dosis diaria total baja de 200 mg es eficaz cuando se administra. En particular, los estudios *in vitro* en los que se utilizaron fibroblastos primarios aislados de pacientes con diferentes trastornos mitocondriales demostraron una CE_{50} de, por ejemplo, 182 nM (alrededor de 60 ng/mL) para un compuesto como se define en este documento y de 6 nM (alrededor de 5,8 ng/mL) para su metabolito. Con 200 mg como dosis diaria total, los solicitantes descubrieron que las concentraciones medias del compuesto están un factor de 3 a 5 por encima de la CE_{50} y las concentraciones medias de su metabolito están un factor 10 - 20 por encima de la CE_{50} . Por lo tanto, las concentraciones bajas del compuesto administrado como se define en el presente documento son eficaces para el tratamiento, la prevención o la supresión de los síntomas como se define en el presente documento.

[0124] Se utilizan varios biomarcadores que se pueden medir fácilmente para evaluar el estado metabólico de los pacientes con trastornos mitocondriales. Estos marcadores también se pueden usar como indicadores de la eficacia de la terapia que usa los compuestos y la dosis/pauta posológica como se define en el presente documento, ya que el nivel de un marcador se mueve desde el valor patológico al valor saludable. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto como se ha definido antes en el presente documento para su uso en el tratamiento, la prevención o la supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial mediante la administración de una dosis eficaz como se define en el presente documento, donde preferiblemente se usa un biomarcador medible para evaluar la eficacia de la terapia.

[0125] Estos biomarcadores incluyen, entre otros, uno o más de los biomarcadores de energía, como las concentraciones de ácido láctico (lactato), ya sea en sangre total, plasma, líquido cefalorraquídeo o líquido ventricular cerebral; las concentraciones de ácido pirúvico (piruvato), ya sea en sangre total, plasma, líquido cefalorraquídeo o líquido ventricular cerebral; las proporciones de lactato/piruvato, ya sea en sangre total, plasma, líquido cefalorraquídeo o líquido ventricular cerebral; los aminoácidos, en particular alanina, citrulina y prolina en sangre total, plasma, líquido cefalorraquídeo, ácidos orgánicos en fluidos corporales, FGF21 en suero y músculo esquelético, las concentraciones de fosfocreatina, las concentraciones de NADH ($NADH + H^+$) o NADPH ($NADPH + H^+$); las concentraciones de NAD o NADP; las concentraciones de ATP; el umbral anaeróbico; las concentraciones de coenzima Q reducida (CoQ^{red}); las concentraciones de coenzima Q oxidada (CoQ^{ox}); las concentraciones de coenzima Q total (CoQ^{tot}); las concentraciones de citocromo C oxidado; las concentraciones de citocromo C reducido; la proporción de citocromo C oxidado/citocromo C reducido; las concentraciones de acetoacetato, las concentraciones de beta-hidroxibutirato, la relación acetoacetato/betahidroxibutirato, las concentraciones de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG); las concentraciones de especies reactivas de oxígeno; y los niveles de consumo de oxígeno (VO_2), los niveles de producción de dióxido de carbono (VCO_2) y el cociente respiratorio (VCO_2/VO_2). Varios de estos biomarcadores se miden de forma rutinaria en los laboratorios de fisiología del ejercicio y proporcionan evaluaciones convenientes del estado metabólico de un sujeto. En una forma de realización de la invención, el nivel de uno o más biomarcadores de energía en un paciente que padece una enfermedad mitocondrial, como ataxia de Friedreich, neuropatía óptica hereditaria de Leber, atrofia óptica dominante, síndrome de Leigh, SURF1, MERRF, MELAS o KSS, se mejora dentro de dos desviaciones estándar del nivel medio en un sujeto sano. En otra forma de realización de la invención, el nivel de uno o más de estos biomarcadores de energía en un paciente que padece una enfermedad mitocondrial, como ataxia de Friedreich, neuropatía óptica hereditaria de Leber, atrofia óptica dominante, síndrome de Leigh, SURF1, MERRF, MELAS o KSS se mejora dentro de una desviación estándar del nivel medio en un sujeto sano. La intolerancia al ejercicio también se puede utilizar como indicador de la eficacia de una terapia determinada, donde una mejora en la tolerancia al ejercicio (es decir, una disminución de la intolerancia al ejercicio) indica la eficacia de una terapia determinada.

[0126] Ya se han utilizado varios biomarcadores metabólicos para evaluar la eficacia de CoQ₁₀, y estos biomarcadores metabólicos pueden controlarse como biomarcadores de energía para su uso en los métodos de la presente invención. El piruvato, un producto del metabolismo anaeróbico de la glucosa, se elimina por reducción a ácido láctico en un entorno anaeróbico o por metabolismo oxidativo, que depende de un OXPHOS mitocondrial funcional. La disfunción del OXPHOS puede conducir a una eliminación inadecuada de lactato y piruvato de la circulación y se observan proporciones elevadas de lactato/piruvato en las citopatías mitocondriales (véase Scriver CR, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7th ed., New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; y Munnich et al., *J. Inherit. Metab. Dis.* 15(4):448-55 (1992)). La relación lactato/piruvato en sangre (Chariot et al., *Arch. Pathol. Lab. Med.* 118(7):695-7 (1994)) es, por lo tanto, ampliamente utilizada como una prueba no invasiva para la detección de las citopatías mitocondriales (véase de nuevo Scriver CR, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7th ed., New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; y Munnich et al., *J. Inherit. Metab. Dis.* 15(4):448-55 (1992)) y de las miopatías mitocondriales tóxicas (Chariot et al., *Arthritis Rheum.* 37(4):583-6 (1994)). Los cambios en el estado redox de las mitocondrias hepáticas pueden investigarse midiendo la proporción de cuerpos cetónicos arteriales (acetoacetato/3-hidroxibutirato: AKBR) (Ueda et al., *J. Cardiol.* 29(2):95-102 (1997)). La excreción urinaria de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) a menudo se ha utilizado como biomarcador para evaluar el grado de reparación del daño en el ADN inducido por ROS tanto en entornos clínicos como ocupacionales. Erhola et al., *FEBS Lett.* 409(2):287-91 (1997); Honda et al., *Leuk. Res.* 24(6):461-8 (2000); Pilger et al., *Free Radic. Res.* 35(3):273-80 (2000); Kim et al., *Environ Health Perspect* 112(6):666-71 (2004)).

[0127] La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) ha sido útil en el diagnóstico de la citopatía mitocondrial al demostrar elevaciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el lactato de la sustancia blanca cortical usando ERM de protón (ERM ¹H) (Kaufmann et al., *Neurology* 62(8):1297-302 (2004)). La ERM de fósforo (ERM ³¹P) se ha utilizado para demostrar concentraciones bajas 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)). También se ha confirmado una PCr muscular esquelética baja en pacientes con citopatía mitocondrial mediante mediciones bioquímicas directas.

[0128] La prueba de esfuerzo es particularmente útil como herramienta de evaluación y detección en las miopatías mitocondriales. Una de las características distintivas de las miopatías mitocondriales es una reducción en el consumo máximo de oxígeno en todo el cuerpo (VO₂max) (Taivassalo et al., *Brain* 126 (Pt 2): 413-23 (2003)). Dado que el VO₂max está determinado por el gasto cardíaco (Qc) y la diferencia en la extracción de oxígeno periférico (contenido de oxígeno total arteriovenoso), algunas citopatías mitocondriales afectan a la función cardíaca donde la entrega puede verse alterada; sin embargo, la mayoría de las miopatías mitocondriales muestran un déficit característico en la extracción periférica de oxígeno (diferencia A-V O₂) y un aumento en el suministro de oxígeno (circulación hipercinética) (Taivassalo et al., *Brain* 126 (Pt 2): 413-23 (2003)). Esto se puede demostrar por la falta de desoxigenación de la sangre venosa inducida por el ejercicio con mediciones directas del equilibrio AV (Taivassalo et al., *Ann. Neurol.* 51(1):38-44 (2002)) y de forma no invasiva mediante espectroscopia de infrarrojo cercano (Lynch et al., *Muscle Nerve* 25(5):664-73 (2002); van Beekvelt et al., *Ann. Neurol.* 46(4):667-70 (1999)).

[0129] Varios de estos biomarcadores de energía se analizan con más detalle a continuación. Debe enfatizarse que, aunque en este documento se analizan y enumeran ciertos biomarcadores de energía, la invención no se limita a la modulación, normalización o mejora de solo estos biomarcadores de energía enumerados.

[0130] Concentraciones de ácido láctico (lactato): la disfunción mitocondrial generalmente produce concentraciones anormales de ácido láctico, ya que las concentraciones de piruvato aumentan y el piruvato se convierte en lactato para mantener la capacidad de glucólisis. La disfunción mitocondrial también puede resultar en concentraciones anormales de NADH + H⁺, NADPH + H⁺, NAD o NADP, ya que los dinucleótidos de nicotinamida y adenina reducidos no son procesados de manera eficiente por la cadena respiratoria. Las concentraciones de lactato se pueden medir tomando muestras de fluidos corporales apropiados, como sangre total, plasma o líquido cefalorraquídeo. Usando resonancia magnética, las concentraciones de lactato se pueden medir en prácticamente cualquier volumen del cuerpo que se desee, como el cerebro.

[0131] La medición de la acidosis láctica cerebral mediante resonancia magnética en pacientes con MELAS se describe en Kaufmann et al., *Neurology* 62(8):1297 (2004). Se presentan los valores de las concentraciones de ácido láctico en los ventrículos laterales del cerebro para dos mutaciones que dan como resultado MELAS, mt.3243A>G y mt.8344A>G. Las concentraciones de lactato en sangre total, plasma y líquido cefalorraquídeo se pueden medir con equipos disponibles en el mercado, como el analizador de glucosa y lactato YSI 2300 STAT Plus (YSI Life Sciences, Ohio).

[0132] Concentraciones de NAD, NADP, NADH y NADPH: la medición de NAD, NADP, NADH (NADH + H⁺) o NADPH (NADPH + H⁺) se puede llevar a cabo mediante una variedad de técnicas fluorescentes, enzimáticas o electroquímicas, por ejemplo, el ensayo electroquímico descrito en el documento US2005/0067303.

[0133] Consumo de oxígeno (vOz o VO₂), producción de dióxido de carbono (vCO₂ o VCO₂) y cociente respiratorio (VCO₂/VO₂): el vOz generalmente se mide en reposo (vOz en reposo) o en la intensidad máxima del ejercicio (vOz máx). De manera óptima, se medirán ambos valores. Sin embargo, para pacientes con discapacidad grave, la medición de vOz máx. puede no ser práctica. La medición de ambas formas de vOz se logra fácilmente utilizando equipos estándar de una variedad de proveedores, por ejemplo, de Korr Medical Technologies, Inc. (Salt Lake City, Utah). La VCO₂ también se puede medir fácilmente, y la proporción de VCO₂ a VO₂ en las mismas condiciones (VCO₂/VO₂, ya sea en reposo o con la máxima intensidad de ejercicio) proporciona el cociente respiratorio (CR).

[0134] Citocromo C oxidado, Citocromo C reducido y proporción de Citocromo C oxidado a Citocromo C reducido: los parámetros del citocromo C, como las concentraciones de citocromo C oxidado (Cyt C^{ox}), las concentraciones reducidas de citocromo C (Cyt C^{red}) y la relación de citocromo C oxidado/citocromo C reducido (Cyt C^{ox})/(Cyt C^{red}), se pueden medir mediante espectroscopia infrarroja cercana *in vivo*. Véase, por ejemplo, "In vivo near-infrared spectroscopy," Annu. Rev. Biomed. Eng. 2:715-54 (2000) y Strangman et al., "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light" Biol. Psychiatry 52:679-93 (2002).

[0135] Tolerancia al ejercicio/intolerancia al ejercicio: la intolerancia al ejercicio se define como "la capacidad reducida para realizar actividades que involucren el movimiento dinámico de los músculos esqueléticos grandes debido a síntomas de disnea o fatiga" (Pina et al., Circulation 107:1210 (2003)). La intolerancia al ejercicio a menudo va acompañada de mioglobinuria, debido a la degradación del tejido muscular y la subsiguiente excreción de mioglobina muscular en la orina. Se pueden usar varias medidas de intolerancia al ejercicio, como el tiempo que se pasa caminando o corriendo en una cinta antes del agotamiento, el tiempo que se pasa en una bicicleta estática antes del agotamiento, y similares. El tratamiento con los compuestos o métodos de la invención puede dar como resultado una mejora de alrededor del 10 % o más en la tolerancia al ejercicio (por ejemplo, un aumento de alrededor del 10 % o más en el tiempo hasta el agotamiento, por ejemplo, de 10 minutos a 11 minutos), alrededor del 20 % o más de mejora en la tolerancia al ejercicio, alrededor del 30 % o más de mejora en la tolerancia al ejercicio, alrededor del 40 % o más de mejora en la tolerancia al ejercicio, alrededor del 50 % o más de mejora en la tolerancia al ejercicio, alrededor del 75 % o más de mejora en la tolerancia al ejercicio, o una mejora del 100 % o más en la tolerancia al ejercicio. Si bien la tolerancia al ejercicio no es, estrictamente hablando, un biomarcador de energía, para los fines de la invención, la modulación, normalización o mejora de los biomarcadores de energía incluye la modulación, normalización o mejora de la tolerancia al ejercicio.

[0136] Del mismo modo, las pruebas de valores normales y anormales de las concentraciones de ácido pirúvico (piruvato), la relación lactato/piruvato, las concentraciones de ATP, el umbral anaeróbico, las concentraciones de coenzima Q reducida (CoQ^{red}), las concentraciones de coenzima Q oxidada (CoQ^{ox}), las concentraciones de coenzima Q total (CoQ^{tot}), las concentraciones de citocromo C oxidado, las concentraciones de citocromo C reducido, la relación citocromo C oxidado/citocromo C reducido, las concentraciones de acetoacetato, las concentraciones de beta-hidroxibutirato, la relación acetoacetato/betahidroxibutirato, las concentraciones de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), las concentraciones de 4-hidroxinonenal, las concentraciones de malondialdehído, la relación glutatión oxidado/glutatión reducido, las concentraciones de isoprostanos, prostaglandinas, las concentraciones de ácidos grasos NO₂, las concentraciones de ácidos lisofosfatídicos, las concentraciones de líso-esfingolípidos y las concentraciones de especies reactivas de oxígeno son conocidos en la técnica y puede usarse para evaluar la eficacia de los compuestos, dosis/pautas posológicas y métodos de la invención. (Para los fines de la invención, la modulación, normalización o mejora de los biomarcadores de energía incluye la modulación, normalización o mejora del umbral anaeróbico).

[0137] La Tabla 2, que se muestra a continuación, ilustra el efecto que varias disfunciones pueden tener sobre los biomarcadores bioquímicos y energéticos. También indica el efecto físico (como un síntoma de enfermedad u otro efecto de la disfunción) típicamente asociado con una disfunción determinada. Cabe señalar que cualquiera de los biomarcadores de energía enumerados en la tabla, además de los biomarcadores de energía enumerados en otros lugares, también pueden modularse, mejorarse o normalizarse mediante los compuestos y métodos de la invención. CR=cociente respiratorio; TMB = tasa metabólica basal; FC (GC)=frecuencia cardíaca (gasto cardíaco); T = temperatura corporal (preferiblemente medida como temperatura central); UA=umbral anaeróbico; pH=pH sanguíneo (venoso y/o arterial).

Tabla 2

Sitio de la disfunción	Acontecimiento o bioquímico	Biomarcador de energía medible	Efecto físico
OXFOS	↑ NADH	Δ lactato, Δ relación lactato:piruvato, Δ relación acetoacetato:β-hidroxibutirato	Discrasia metabólica y fatiga
OXFOS	↑ NADH	Aminoácidos	Discrasia metabólica y fatiga
OXFOS	↑ NADH	Ácidos orgánicos	Discrasia metabólica

			y fatiga
OXFOS	↑ NADH	FGF21	Discrasia metabólica y fatiga
OXFOS	↓ Gradiente de H ⁺	ATP	Disfunción dependiente de órgano
OXFOS	↓ flujo de electrones	ΔVOz, CR, TMB, ΔT, AT, pH	Discrasia metabólica y fatiga
Mitocondria y citosol	↓ ATP, ↓ VOz	Δ Trabajo, ΔFC (GC)	Intolerancia al ejercicio
Mitocondria y citosol	↓ ATP	Δ PCr	Intolerancia al ejercicio
Cadena respiratoria	↓ Cit c ^{ox/red}	Δ ~ 700 - 900 nm (espectroscopia NIR)	Intolerancia al ejercicio
Metabolismo intermediario	↓ Catabolismo	Δ sustratos marcados con C ¹⁴	Discrasia metabólica y fatiga
Cadena respiratoria	↓ flujo de electrones	Δ VOz venoso mixto	Discrasia metabólica y fatiga
Mitocondrias y citosol	↑ Estrés oxidativo	Δ Tocoferol y tocotrienoles, ácido docosahexanoico CoQ10	Incierto
Mitocondrias y citosol	↑ Estrés oxidativo	Δ Glutatión ^{red}	Incierto
Mitocondrias y citosol	Oxidación de ácidos nucleicos	Δ 8-hidroxi 2-desoxi guanosina	Incierto
Mitocondrias y citosol	Oxidación de lípidos	Δ Isoprostano(s), eicasanoides	Incierto
Membranas celulares	Oxidación de lípidos	Δ Etano (respiración)	Incierto
Membranas celulares	Oxidación de lípidos	Δ Malondialdehído	Incierto

[0138] En una forma de realización preferida adicional, el biomarcador se selecciona del grupo que consiste en FGF21, GDF15, PRDX1 y la relación glutatión oxidado/glutatión reducido. El factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21) es un factor de crecimiento con funciones reguladoras en el metabolismo de los lípidos y la respuesta al hambre. El FGF21 en suero (S-FGF21) es un biomarcador específico para los defectos de la traducción mitocondrial que se manifiestan en los músculos, incluidas las mutaciones del ARN de transferencia mitocondrial y las deleciones primarias y secundarias del ADNmt, las causas más comunes de la enfermedad mitocondrial (Lehtonen JM et al, Neurology (2016) 87(22):2290-2299). GDF-15 es un biomarcador cuantitativo sérico para el diagnóstico de enfermedades mitocondriales en niños. GDF-15 es producido por las células del músculo esquelético en respuesta a la disfunción mitocondrial y sus niveles se correlacionan *in vitro* con niveles de FGF-21 (Montero R et al, PLoS One (2016) 11(2): e0148709).

[0139] La peroxirredoxina-1 (PRDX1) actúa como un eliminador de peróxido de hidrógeno y, por lo tanto, puede funcionar como un biomarcador del estrés oxidativo. De manera similar, la relación glutatión oxidado/glutatión reducido puede funcionar como un biomarcador del estrés oxidativo.

[0140] Como se ha especificado antes en el presente documento, el biomarcador puede detectarse en cualquier líquido o tejido corporal y el experto en la materia comprenderá cuál es el líquido o tejido corporal preferido para la detección del biomarcador como se especifica en este documento. En una forma de realización preferida, el biomarcador se detecta *ex vivo*, preferiblemente en un fluido corporal obtenido del sujeto como se define en este documento. El fluido corporal puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en sangre total, plasma, suero, orina, saliva, fluido cerebroespinal y fluido ventricular cerebral. El tejido se puede seleccionar, por ejemplo, de músculo esquelético o piel en el caso de fibroblastos de piel cultivados. En una forma de realización preferida, el biomarcador se mide *ex vivo* en suero. El tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad mitocondrial de acuerdo con los métodos (y por lo tanto la dosis/pauta posológica) de la invención puede resultar en la inducción de una reducción o alivio de los síntomas en el sujeto, por ejemplo, para detener la progresión del trastorno.

[0141] La supresión parcial o total de la enfermedad mitocondrial puede dar como resultado una disminución de la gravedad de uno o más de los síntomas que, de otro modo, experimentaría el sujeto. Por ejemplo, la supresión parcial de MELAS podría dar como resultado una reducción en el número de episodios similares a accidentes cerebrovasculares o convulsiones sufridos.

[0142] Cualquier biomarcador de energía o cualquier combinación de los biomarcadores de energía descritos en el presente documento proporcionan puntos de referencia que se pueden medir de manera conveniente mediante los cuales medir la eficacia del tratamiento o la terapia de supresión. En particular, el/los biomarcador(es) como se define(n) en el presente documento se puede(n) usar para evaluar la eficacia del compuesto cuando se administra a la dosis diaria total eficaz como se describe en el presente documento.

[0143] Además, la evaluación de los biomarcadores como se define en este documento puede resultar en el ajuste de la dosis diaria total. Como ejemplo no limitante, cuando un biomarcador indica una ausencia o un efecto limitado del compuesto cuando se administra a una dosis específica (por ejemplo, el efecto está significativamente por debajo del umbral establecido para el biomarcador), se puede aumentar la dosis. Sin embargo, ahora se ha demostrado que, sorprendentemente, una dosis diaria total de 800 mg o más puede causar efectos secundarios. Cuando se ajusta la dosis para aumentar la cantidad eficaz, preferiblemente la dosis diaria total, por lo tanto, debe permanecer preferiblemente por debajo de 800 mg, 750 mg, 700 mg, 650 mg, 600 mg, 550 mg o 500 mg. Una dosis diaria total de 400 mg o menos se tolera particularmente bien.

[0144] Como segundo ejemplo (no limitativo), cuando los biomarcadores indican que la dosis diaria total es muy eficaz (por ejemplo, está significativamente por encima del umbral establecido para el biomarcador), la dosis diaria puede reducirse. Sin embargo, ahora se ha demostrado sorprendentemente que una dosis diaria total baja de 200 mg es eficaz. Por lo tanto, la dosis diaria total debe ser preferiblemente de al menos 20 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg o 200 mg.

[0145] Además, los expertos en la materia conocen otros biomarcadores de energía que pueden controlarse para evaluar la eficacia del tratamiento o la terapia de supresión. La disfunción mitocondrial es una causa común de enfermedad multisistémica hereditaria que a menudo afecta al sistema nervioso. A pesar de los importantes avances en nuestra comprensión de la fisiopatología de las enfermedades mitocondriales, el manejo clínico de estas afecciones sigue siendo en gran medida complementario.

[0146] En una forma de realización preferida, la eficacia del tratamiento o la terapia de supresión con los métodos de tratamiento de la invención se puede determinar utilizando una o más de las medidas de resultado de la lista de herramientas que se enumera en la Tabla 1 de Koene et al., (Koene et al, 2013, Dev. Med. Child Neurol. 55:698-706), más preferiblemente, la eficacia se determina utilizando una o más de las medidas de resultado del "conjunto básico común" en la Tabla 1 de Koene et al (2013, *supra*).

[0147] En otro aspecto más, la invención se refiere al uso cosmético de los compuestos de la invención mediante la administración de una dosis diaria total eficaz. La dosis diaria total eficaz se ha definido antes en este documento. Preferiblemente, la dosis diaria total eficaz no provoca ningún efecto secundario como se ha definido antes en este documento. Más preferiblemente, la dosis diaria total eficaz está en el rango de aproximadamente 10 a 1000 mg.

[0148] Los métodos tal como se definen en este documento pueden revivir la piel de un individuo tratado, particularmente en individuos con piel envejecida, ya sea debido al envejecimiento o debido a una exposición excesiva al sol. Ambos estados están relacionados con la producción de radicales libres en la piel. Mediante al menos uno de los siguientes: inducción de la filamentación mitocondrial, prevención o reducción de la fragmentación mitocondrial y aumento de la expresión de las enzimas OXPHOS en una célula de dicho individuo, es posible disminuir la acción de los radicales libres en la piel y al menos retrasar un mayor envejecimiento de la piel. Como tal, también se pueden usar los métodos de la invención como profilácticos, es decir, para al menos reducir los radicales libres que podrían actuar sobre la piel, si no se trataran. Así, preferiblemente, en este aspecto de la invención, la administración de una cantidad eficaz de los compuestos da como resultado uno o más de los siguientes efectos: inducción de la filamentación mitocondrial, prevención o reducción de la fragmentación mitocondrial y aumento de la expresión de las enzimas OXPHOS. Los compuestos preferidos que tienen estos efectos se han indicado antes en este documento.

[0149] Los métodos de la invención también se pueden utilizar en aplicaciones de investigación, tales como experimentos *in vivo* para modular uno o más biomarcadores de energía en organismos, por ejemplo, primates. Dichas aplicaciones de investigación pueden incluir, entre otros, los efectos de otros agentes sobre el estado metabólico del organismo en presencia/ausencia de uno o más compuestos definidos en el presente documento.

[0150] Un compuesto para su uso como se define en el presente documento (es decir, para su uso en el tratamiento, prevención o supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con disfunción mitocondrial mediante la administración de una dosis diaria total eficaz) puede administrarse como una composición.

[0151] Las composiciones que comprenden los compuestos descritos anteriormente pueden prepararse como una preparación medicinal o cosmética o en varios otros medios, como alimentos para humanos o animales, incluidos alimentos médicos y suplementos dietéticos. Un "alimento médico" es un producto destinado al tratamiento dietético específico de una enfermedad o afección para la que existen requisitos nutricionales

específicos. A modo de ejemplo, pero no de limitación, los alimentos médicos pueden incluir formulaciones de vitaminas y minerales suministradas a través de una sonda de alimentación (denominada administración enteral). Un "suplemento dietético" se refiere a un producto destinado a complementar la dieta humana y que normalmente se proporciona en forma de pastilla, cápsula y comprimido o formulación similar. A modo de ejemplo, pero sin limitación, un suplemento dietético puede incluir uno o más de los siguientes ingredientes: vitaminas, minerales, hierbas, productos botánicos; aminoácidos, sustancias dietéticas destinadas a complementar la dieta aumentando la ingesta dietética total, y concentrados, metabolitos, constituyentes, extractos o combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los suplementos dietéticos también pueden incorporarse a los alimentos, incluidos, entre otros, barritas alimenticias, bebidas, polvos, cereales, alimentos cocinados, aditivos alimentarios y golosinas; u otros alimentos funcionales diseñados para favorecer la salud cerebral o para prevenir o detener la progresión de una enfermedad neurodegenerativa que implique disfunción mitocondrial.

[0152] Por lo tanto, las composiciones en cuestión pueden combinarse con otros materiales fisiológicamente aceptables que pueden ingerirse, incluidos, entre otros, los alimentos. Además o alternativamente, las composiciones para su uso como se describe en el presente documento pueden administrarse por vía oral en combinación con la administración (por separado) de alimentos.

[0153] Las composiciones se pueden administrar solas o en combinación con otros agentes farmacéuticos o cosméticos y se pueden combinar con un vehículo fisiológicamente aceptable de estos. En particular, los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular como composiciones farmacéuticas o cosméticas mediante la formulación con aditivos tales como excipientes, portadores y vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o fisiológico. Los excipientes, portadores y vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o fisiológico adecuados incluyen agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores de la administración de fármacos, como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil-P-ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico y similares, así como combinaciones de dos o más de estos. Otros excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991), y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 20ª edición (2003), 21ª edición (2005) y 22ª edición (2012).

[0154] Las composiciones farmacéuticas o cosméticas que contienen los compuestos para usar de acuerdo con la invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido, incluyendo, por ejemplo, una solución, una suspensión o una emulsión. En una forma de realización preferida, el compuesto se administra en forma sólida o en forma líquida.

[0155] Las formas galénicas sólidas para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En tales formas galénicas sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas galénicas también pueden comprender sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes como el estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas galénicas también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y las pastillas también se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

[0156] Las formas galénicas líquidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables desde el punto de vista farmacéutico que contienen diluyentes inertes de uso común en la técnica, como agua o solución salina. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, ciclodextrinas y edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

[0157] Los vehículos líquidos se utilizan típicamente para preparar soluciones, suspensiones y emulsiones. En una forma de realización preferida, los vehículos líquidos/formas galénicas líquidas contemplados para su uso en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, disolvente(s) orgánico(s) aceptable(s) desde el punto de vista farmacéutico, aceites o grasas aceptables desde el punto de vista farmacéutico y similares, así como mezclas de dos o más de ellos. En una forma de realización preferida, el compuesto para su uso como se define en este documento se mezcla con una solución acuosa antes de la administración. La solución acuosa debe ser adecuada para la administración, y tales soluciones acuosas son ampliamente conocidas en la técnica. Se sabe además en la técnica que la idoneidad de una solución acuosa para la administración puede depender de la vía de administración.

[0158] En una forma de realización preferida, la solución acuosa es una solución acuosa isotónica. La solución acuosa isotónica preferiblemente es casi (o completamente) isotónica al plasma sanguíneo. En una forma de realización aún más preferida, la solución acuosa isotónica es una solución salina.

[0159] El vehículo líquido puede contener otros aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, nutrientes, tampones, conservantes, agentes de

suspensión, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes, saborizantes y similares. Los aromatizantes preferidos son los edulcorantes, tales como monosacáridos y/o disacáridos. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, como el etanol, y alcoholes polihídricos, como los glicoles. Los aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón y similares.

[0160] Para la administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo, miristato de isopropilo y similares. Las composiciones para usar en la presente invención también pueden estar en forma de micropartículas, microcápsulas, encapsulados liposomales y similares, así como combinaciones de dos o más de estos.

[0161] Se pueden utilizar sistemas de administración de liberación prolongada, liberación sostenida o liberación controlada, como un sistema de matriz de difusión controlada o un sistema erosionable, como se describe, por ejemplo, en: "Diffusion-Controlled Matrix Systems", pp. 155-198 y Ron & Langer, "Erodible Systems", pp. 199-224, in "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 escisión enzimática, por ejemplo, por proteasas. El sistema de administración puede ser, por ejemplo, un polímero o copolímero natural o sintético, por ejemplo en forma de hidrogel. Los ejemplos de polímeros con enlaces escindibles incluyen poliésteres, poliortoésteres, polianhídridos, polisacáridos, poli(fosfoésteres), poliamidas, poliuretanos, poli(imidocarbonatos) y poli(fosfacenos).

[0162] Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se encuentran dispersos en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto como se define en el presente documento, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Vol. XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., pág. 33 y ss. (1976).

[0163] Una composición farmacéutica o cosmética puede comprender una formulación de dosis unitaria, donde la dosis unitaria es una dosis suficiente para tener un efecto terapéutico o supresor de un trastorno o afección como se define en este documento, y/o una cantidad eficaz para modular, normalizar o mejorar un biomarcador energético. La dosis unitaria puede ser suficiente como dosis única para tener un efecto terapéutico o supresor de un trastorno o afección como se define en el presente documento y/o una cantidad eficaz para modular, normalizar o potenciar un biomarcador de energía. Alternativamente, la dosis unitaria puede ser una dosis administrada periódicamente en un curso de tratamiento o supresión de un trastorno o afección como se define en este documento, y/o para modular, normalizar o mejorar un biomarcador de energía. Durante el curso del tratamiento, la concentración de las composiciones en cuestión puede controlarse para asegurar que se mantenga el nivel deseado.

[0164] En una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento, la prevención o la supresión de los síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial mediante la administración de una dosis diaria total eficaz, y donde preferiblemente el compuesto alcanza una concentración de estado estacionario en sangre en 5 días. Más preferiblemente, las concentraciones de estado estacionario se alcanzan dentro de los 4 días, incluso más preferiblemente dentro de los 3 días y, de la manera más preferible, las concentraciones de estado estacionario se alcanzan dentro de los 2 días posteriores a la primera administración.

[0165] En el presente documento, se entiende por estado estacionario que la absorción total de un compuesto como se ha definido anteriormente está (aproximadamente) en equilibrio dinámico con su eliminación. Durante el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas del compuesto se mantienen preferiblemente dentro del rango terapéutico efectivo. Dicho de otra manera, las concentraciones del compuesto en la sangre se mantienen entre la concentración terapéuticamente eficaz mínima y la concentración terapéuticamente eficaz máxima. Por debajo de la concentración mínima, el compuesto no tiene efecto terapéutico suficiente para ser considerado eficaz. Por encima de la concentración máxima, los efectos secundarios aumentan y eventualmente conducen a la toxicidad.

[0166] Para mantener un intervalo terapéutico efectivo durante el tratamiento, las concentraciones plasmáticas promedio (C_{AV}) del compuesto como se define en el presente documento se mantiene entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 5000 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 4000 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 3000 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 2000 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 1000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 5000 ng/ml, o entre aproximadamente 100 ng/ml y

aproximadamente 5000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 4000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 3000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 2000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 1000 ng/ml. En una forma de realización más preferida, la concentración plasmática promedio del compuesto se mantiene entre

[0167] Las concentraciones plasmáticas promedio se pueden determinar utilizando cualquier método convencional conocido en la técnica. Sin embargo, en una forma de realización preferida, las concentraciones en plasma se determinan extrayendo el compuesto como se define en este documento a partir de plasma humano mediante precipitación de proteínas, seguido de cromatografía líquida - espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). La concentración del compuesto puede determinarse posteriormente utilizando estándares de calibración.

[0168] El compuesto como se define en el presente documento puede metabolizarse y en lugar de, o además del compuesto no metabolizado, el intervalo terapéutico eficaz del compuesto metabolizado puede mantenerse durante el tratamiento. En una forma de realización preferida de la invención, las concentraciones plasmáticas promedio (C_{AV}) del compuesto metabolizado se mantienen entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 1000 ng/ml, o entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 800 ng/ml, o entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 600 ng/ml, o entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 600 ng/ml. alrededor de 20 ng/ml a alrededor de 400 ng/ml, o alrededor de 20 ng/ml a alrededor de 200 ng/ml, o entre alrededor de 30 ng/ml a alrededor de 1000 ng/ml, o entre alrededor de 50 ng/ml a alrededor de 1000 ng /ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 800 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 600 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml /ml hasta aproximadamente 200 ng/ml. En una forma de realización más preferida, la concentración plasmática promedio del compuesto se mantiene entre aproximadamente 40 ng/ml - 500 ng/ml o 50 ng/ml - 200 ng/ml.

[0169] Durante o después de la administración del compuesto como se define en el presente documento, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se mantienen por debajo de aproximadamente 5000 ng/ml o por debajo de aproximadamente 4000 ng/ml o por debajo de aproximadamente 3000 ng/ml o por debajo de aproximadamente 2000 ng/ml o por debajo de aproximadamente 1000 ng/ml. En la forma de realización más preferida, las concentraciones plasmáticas máximas se mantienen por debajo de aproximadamente 500 ng/ml.

[0170] De manera similar, las concentraciones plasmáticas máximas del compuesto metabolizado se mantienen por debajo de aproximadamente 1000 ng/ml, o por debajo de aproximadamente 800 ng/ml o por debajo de aproximadamente 600 ng/ml o por debajo de aproximadamente 400 ng/ml. En la forma de realización más preferida, las concentraciones plasmáticas máximas del compuesto metabolizado se mantienen por debajo de aproximadamente 250 ng/ml.

[0171] Para mantener un intervalo eficaz durante el tratamiento, el compuesto puede administrarse una vez al día o una vez cada dos, tres, cuatro o cinco días. Sin embargo, preferiblemente, el compuesto se puede administrar al menos una vez al día. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento, la prevención o la supresión de los síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial mediante la administración de una dosis diaria total eficaz, donde la dosis eficaz se ha definido anteriormente en el presente documento. La dosis diaria total puede administrarse como una dosis diaria única. Alternativamente, el compuesto se administra al menos dos veces al día. Por lo tanto, el compuesto como se define en el presente documento puede administrarse una, dos, tres, cuatro o cinco veces al día. Como tal, la dosis diaria total puede dividirse entre varias dosis (unidades) dando como resultado la administración de la dosis diaria total como se define en el presente documento. En una forma de realización preferida, el compuesto se administra dos veces al día. Se entiende además que los términos "dos veces al día", "bid" y "*bis in die*" puede usarse de manera intercambiable en este documento.

[0172] En una forma de realización preferida, la dosis diaria total se divide en varias dosis al día. Estas dosis separadas pueden diferir en cantidad. Por ejemplo, para cada dosis diaria total, la primera dosis puede tener una cantidad mayor del compuesto que la segunda dosis o viceversa. Sin embargo, preferiblemente, el compuesto se administra en dosis similares o iguales. Por lo tanto, en una forma de realización más preferida, el compuesto se administra dos veces al día en dos dosis similares o iguales.

[0173] En una forma de realización preferida adicional de la invención, la dosis diaria total del compuesto como se ha definido antes en este documento se administra en al menos dos dosis separadas. El intervalo entre la administración de al menos dos dosis separadas es de al menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas, preferiblemente el intervalo entre al menos dos dosis separadas es de al menos aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas y más preferiblemente el intervalo entre al menos dos dosis separadas es de al menos aproximadamente 8, 9, 10, 11 o 12 horas.

[0174] La composición se puede administrar en una dosis diaria total eficaz como se define en el presente documento, ya sea como profilaxis o tratamiento, a un paciente en cualquiera de varios métodos. En particular, el método de administración puede variar en función del sujeto individual, la afección o el estadio de la enfermedad y otros factores evidentes para un experto en la materia.

[0175] Los compuestos para un uso como se define en el presente documento pueden administrarse por vía enteral, oral, parenteral, sublingual, por inhalación (por ejemplo, como nieblas o aerosoles), por vía rectal o tópica en formulaciones de formas galénicas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o fisiológico, según se desee. Por ejemplo, los modos adecuados de administración incluyen oral, subcutánea, transdérmica, transmucosa, iontoforética, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal (por ejemplo, a través de la mucosa nasal), subdural, rectal, gastrointestinal y similares, y directamente a un órgano o tejido afectado específico. Para la administración al sistema nervioso central, puede usarse la administración espinal y epidural, o la administración a los ventrículos cerebrales. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica, como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión.

[0176] Los compuestos se mezclan con portadores, adyuvantes y vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico apropiados para la vía de administración deseada. La administración oral es una vía de administración preferida, y las formulaciones adecuadas para la administración oral son las formulaciones preferidas. Alternativamente, los compuestos pueden administrarse mediante suplementos a través de sondas gástricas o percutáneas.

[0177] Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento, la prevención o la supresión de los síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial mediante la administración de una dosis diaria total eficaz, donde el compuesto se administra por vía oral.

[0178] La vía oral es el medio de administración preferido y (al menos para adultos) preferiblemente la forma galénica utilizada es una forma galénica oral sólida. La clase de formas galénicas sólidas de administración oral consiste principalmente en comprimidos y cápsulas, aunque se conocen otras formas en la técnica y pueden ser igualmente posibles. Cuando se usa como una forma galénica oral sólida, el compuesto como se define en el presente documento puede administrarse por ejemplo en forma de un comprimido de liberación inmediata (o una cápsula y similares) o un comprimido de liberación sostenida (o una cápsula y similares). Cualquier forma galénica sólida adecuada de liberación inmediata o liberación sostenida puede usarse en el contexto de la invención, como será evidente para el experto en la materia.

[0179] Los compuestos descritos para su uso como se describe en este documento se pueden administrar en forma sólida, en forma líquida, en forma de aerosol o en forma de comprimidos, pastillas, mezclas de polvos, cápsulas, gránulos, inyectables, cremas, soluciones, supositorios, enemas, irrigaciones de colon, emulsiones, dispersiones, premezclas alimentarias, y en otras formas adecuadas. Los compuestos también se pueden administrar en formulaciones de liposomas. Los compuestos también se pueden administrar como profármacos, donde el profármaco se transforma, en el sujeto tratado, en una forma que es terapéuticamente eficaz. En la técnica se conocen métodos adicionales de administración.

[0180] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en propilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran un uso en la preparación de inyectables.

[0181] Se pueden preparar supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirán en el recto y liberarán el fármaco.

[0182] Si bien los compuestos para su uso como se describe en el presente documento pueden administrarse como el único principio activo farmacéutico (o cosmético), también pueden usarse en combinación con uno o más agentes usados en el tratamiento o supresión de trastornos. Los agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de la invención para tratar, prevenir o suprimir los síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial incluyen, entre

otros, coenzima Q, vitamina E, idebenona, MitoQ, EPI-743, vitamina K y sus análogos, naftoquinonas y sus derivados, otras vitaminas y compuestos antioxidantes.

[0183] Cuando se usan agentes activos adicionales en combinación con los compuestos de la presente invención, los agentes activos adicionales generalmente se pueden emplear en cantidades terapéuticas como se indica en Physicians' Desk Reference (PDR) 53ª edición (1999), o cantidades terapéuticamente útiles como sabrá un experto en la materia. Los compuestos de la invención y los otros agentes terapéuticamente activos se pueden administrar a la dosis clínica máxima recomendada o a dosis más bajas. Los niveles de dosis de los compuestos activos en las composiciones de la invención se pueden variar para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. Cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una sola composición.

[0184] El sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe CYP3A4. En una forma de realización preferida, el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que pueda aumentar las concentraciones plasmáticas del compuesto como se define en este documento. Preferiblemente, el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe al menos un miembro de la superfamilia de enzimas citocromo p450 (CYP). Preferiblemente, el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe un miembro de la familia CYP seleccionado del grupo que consiste en CYP1, CYP2, CYP3, CYP4, CYP5, CYP7, CYP8, CYP11, CYP17, CYP19, CYP20, CYP21, CYP24, CYP26, CYP27, CYP39, CYP46 y CYP51. Más preferiblemente, el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe un miembro de la familia CYP3 (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP3A43).

[0185] El sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe la PgP (P-glicoproteína 1). En una forma de realización preferida adicional, el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe un miembro de la superfamilia de transportadores de casetes de unión a ATP (ABC). Más específicamente, el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe un miembro de la subfamilia seleccionada del grupo que consiste en ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20 y White. Más preferiblemente, el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe un miembro de la subfamilia MDR/TAP.

[0186] Por lo tanto, el compuesto para su uso como se define en el presente documento no se usa en combinación con un agente conocido que inhiba al menos uno de CYP3A4 y PgP. Por lo tanto, el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe CYP3A4 y/o PgP.

[0187] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se utilizan en su sentido no limitativo para indicar que se incluyen los elementos que siguen a la palabra, pero no se excluyen los elementos que no se mencionan específicamente. Además, la referencia a un elemento mediante el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los elementos, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" o "una" generalmente significa "al menos un/a".

Descripción de las figuras

[0188]

Figura 1. Efecto de L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO), un inhibidor de la síntesis de glutatión, sobre la viabilidad de fibroblastos humanos primarios derivados de individuos sanos o derivados de pacientes con síndrome de Leigh, o las enfermedades de MELAS o LHON. Un día después del tratamiento con BSO 100 μ M, las células se lavaron y tiñeron con Calcein-AM. La viabilidad celular se determinó en función de la intensidad de la fluorescencia.

Figura 2. Efecto de los compuestos sobre la muerte celular inducida por estrés oxidativo. Se trataron fibroblastos humanos primarios derivados de pacientes con síndrome de Leigh (A), MELAS (B) o LHON (C) con concentraciones crecientes de los compuestos en combinación con BSO 100 μ M. Al día siguiente se lavaron las células, se tiñeron con Calcein-AM y se midió la fluorescencia. La viabilidad celular se representa como normalizada frente a las células no tratadas. Cada gráfico representa la potencia del compuesto (cuadrado relleno) y el metabolito correspondiente (cuadrado vacío) para prevenir la muerte celular en concentraciones seleccionadas.

Figura 3. Metodología de evaluación de ECG posthoc. A. Ejemplo de un ECG adaptado en el Global Superimposed Median Beat (GSMB). B. El índice de simetría de la onda T se calculó modelando la onda T en dos curvas semi-gaussianas independientes. Las desviaciones estándar de estas funciones (σ_1 y σ_2) son indicadores de la velocidad de ascenso/descenso.

Figura 4. Concentraciones plasmáticas medias de KH176 y su metabolito KH176m después de la administración de dosis únicas y múltiples a sujetos sanos. A. Curva de concentración plasmática/tiempo de KH176 para estudio SAD (estado en ayunas), escala loglineal. B. Curva de concentración de plasma/tiempo de KH176m para estudio SAD (estado en ayunas), escala loglineal. C. Curva de concentración plasmática/tiempo de KH176 para estudio MAD, escala logarítmica y D. Curva de concentración plasmática/tiempo de KH176m para estudio MAD, escala logarítmica.

Figura 5. Valores individuales normalizados por dosis para C_{max} y AUC_{0-inf} de KH176 para estudio SAD y MAD. A. C_{max} normalizada por dosis para estudio SAD, las líneas horizontales representan el valor medio geométrico. B. AUC_{0-inf} normalizada por dosis para estudio SAD, las líneas horizontales representan el valor medio geométrico. C. C_{max} normalizada por dosis para estudio MAD, las líneas horizontales representan el valor medio geométrico y D. AUC_{0-inf} normalizada por dosis para estudio MAD, las líneas horizontales representan el valor medio geométrico.

Figura 6. Resultados de la evaluación del ECG posthoc. A. Cambio en QTcF (aumento medio desde el inicio; estudio SAD). B. Cambio en TpTe (aumento medio desde el inicio; estudio SAD). C. Cambio en el índice de simetría de la onda T (aumento medio desde el inicio; estudio SAD). D. Cambio en QTcF (aumento medio desde el inicio; estudio MAD). E. Cambio en TpTe (aumento medio desde el inicio; estudio MAD). F. Cambio en el índice de simetría de la onda T (aumento medio desde el inicio; estudio MAD).

Figura 7. Análisis de exposición-respuesta de las concentraciones plasmáticas de KH176 y un cambio desde el valor inicial para los intervalos de TpTe derivados del ECG. El límite superior de la normalidad (23,4 ms) se deriva del intervalo de confianza del 95 % de los valores previos a la dosis. En sujetos sanos, una dosis de 100 mg BID dio como resultado concentraciones máximas que oscilaron entre 303 y 458 ng/mL.

Figura 8. Ejemplo representativo de los cambios en el intervalo QRS, el tiempo QT y la morfología de la onda T en un individuo del grupo de 2000 mg.

Ejemplos

Métodos

In vitro: muerte celular inducida por estrés oxidativo

[0189] Para determinar la concentración eficaz de los compuestos (las concentraciones que protegen las células del paciente contra la muerte celular inducida por el estrés oxidativo), la solicitante estableció un ensayo usando fibroblastos humanos primarios estresados de pacientes con síndrome de Leigh o las enfermedades de MELAS o LHON. Utilizando el estrés oxidativo inherente de los fibroblastos de pacientes con enfermedad mitocondrial, su carga oxidativa aumentó aún más al agotar el glutatión celular con un inhibidor de la síntesis de glutatión, L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO). Como resultado, mientras que los fibroblastos de individuos sanos mantuvieron su viabilidad total, los fibroblastos de los pacientes mostraron una muerte celular completa dentro de las 24 horas posteriores a la agresión con BSO (100 µM) (Figura 1). Las células se sembraron a una densidad de 3000 células/pocillo en un formato de 96 pocillos y se incubaron con concentraciones crecientes de compuestos en combinación con BSO (100 µM, Sigma-aldrich). Un día después del tratamiento, las células se lavaron dos veces y se tiñeron con una solución de calceína-AM 5 µM (Life technologies C3100MP) durante 25 min en medio 199 sin rojo de fenol (Life technologies, 11043-023) a temperatura ambiente. Después de 2 lavados con PBS (solución salina tamponada con fosfato), se leyó la placa en un lector de placas de fluorescencia (Fluostar Omega, BMG labtech) y se determinó el porcentaje de viabilidad celular en función de la intensidad de la fluorescencia.

In vivo: estudio unicéntrico controlado con placebo

[0190] Los compuestos descritos en este documento se analizaron en un estudio unicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en voluntarios varones sanos. La parte de dosis únicas ascendentes (SAD) tiene un diseño de cruce alterno parcial y la parte de dosis múltiples ascendentes (MAD) tiene un diseño de grupo secuencial. La aleatorización fue de 2:1 (2 activos para cada placebo).

Población de estudio

[0191] Tanto para el estudio SAD como para el MAD, se reclutaron hombres sanos de entre 18 y 55 años con un índice de masa corporal (IMC) de 18,0-30,0 kg/m². Se estableció una buena salud física y mental mediante el historial clínico, el examen físico, el electrocardiograma (ECG) y el registro de constantes vitales, y los resultados de las pruebas de química clínica, hematología y análisis de orina en las 4 semanas anteriores a la primera dosis. Los participantes acordaron permanecer en la clínica durante las primeras 24 horas después de la dosis (SAD) y durante el Día 8 (MAD) y abstenerse de tomar multivitaminas y suplementos dietéticos y zumo de

pomelo al menos 14 días antes de la primera dosis, de alcohol 7 días antes de la primera dosis, de ejercicio extenuante, bebidas que contengan quinina y derivados de xantina (por ejemplo, cafeína) 48 horas antes de la admisión clínica y durante el estudio. Solo los no fumadores (al menos 3 meses) fueron aptos para la inclusión. Los criterios de exclusión incluyeron: alergias clínicamente significativas, serología positiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos contra la hepatitis C, VIH1 o VIH2, antecedentes de abuso de alcohol o drogas en los últimos 2 años, antecedentes de cáncer, cirugía o enfermedad activa del tubo digestivo que pueda interferir con la absorción, la ingesta de cualquier fármaco que afecte a las enzimas en los 30 días anteriores al primer período de administración, el uso de cualquier medicamento, medicamento a base de hierbas o suplemento dietético desde los 14 días anteriores a la primera dosis (excepto la ingesta ocasional de paracetamol), la participación en un ensayo de un producto en investigación en los 2 meses anteriores a la primera dosis, la donación de sangre en los 2 meses anteriores a la primera dosis, los antecedentes de hipersensibilidad o idiosincrasia a cualquiera de los componentes del fármaco en investigación, el positivo en un test de drogas, alcohol o cotinina en la fase de selección o admisión, hallazgos de laboratorio anormales, registros de ECG, constantes vitales o hallazgos físicos o mentales clínicamente relevantes en la fase de selección, y/o operaciones importantes y/o inmovilización prolongada (más de 2 semanas) dentro de los 3 meses anteriores a la selección.

Medicamento en estudio

[0192] Se utilizó un compuesto representativo para la prueba en seres humanos. Más precisamente, KH176 (o clorhidrato de ((S)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-N-((R)-piperidin-3-il)croman-2-carboxamida; Solicitud de patente WO2014011047 A1) estaba disponible como polvo para su reconstitución con solución salina. El placebo era un polvo de sal de NaCl/bitrex para reconstitución con solución salina.

Diseño del ensayo

[0193] El ensayo tuvo un diseño unicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Para la parte SAD se aplicó un diseño cruzado alternante parcial y para la parte MAD un diseño de grupo secuencial.

[0194] En la parte SAD, se investigaron los efectos de 6 dosis únicas ascendentes de KH176 o placebo administradas por vía oral alternativamente a dos grupos de 6 sujetos masculinos sanos (4 activos; 2 placebos por grupo). El aumento de la dosis a la siguiente concentración de dosis se realizó después de la evaluación de la seguridad y los primeros resultados farmacocinéticos de 24 horas de la dosis anterior. La parte de dosis única incluyó una investigación del efecto de los alimentos; la dosis de 100 mg se administró después de la ingestión de un desayuno rico en calorías y grasas a los mismos sujetos que recibieron esta dosis en ayunas. En el estudio MAD, se administraron 3 dosis múltiples ascendentes de KH176 durante 7 días a 3 grupos secuenciales de 6 sujetos varones sanos cada uno (4 activos; 2 placebos por grupo).

Formulación y administración

[0195] KH176 (solución) se administró por vía oral. En la parte SAD se administraron dosis únicas de 10, 30, 100, 300, 800 y 2000 mg. Se administraron múltiples dosis orales de 100, 200 y 400 mg b.i.d. durante 7 Días en la parte MAD. La dosis inicial para el SAD fue ~150 veces menor que la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en perros y ratas. Las exposiciones anticipadas a esta dosis inicial estaban justo por debajo de la dosis biológica mínima prevista (MABEL). El placebo (un líquido oral que imitaba el sabor y el aspecto) también se administró por vía oral en una ocasión en la parte de dosis única ascendente y b.i.d. durante 7 Días en la parte MAD.

Evaluación de la seguridad

[0196] La seguridad se evaluó utilizando constantes vitales estándar, resultados de laboratorio clínico para química sanguínea, hematología y análisis de orina, telemetría cardíaca continua y un ECG de 12 derivaciones a las 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración. Se determinaron los cambios desde el inicio (evaluación previa a la dosis en el día 1) para el peso corporal, los exámenes físicos, las constantes vitales, las variables de ECG y las variables de laboratorio clínico para cada punto de tiempo. Las anomalías de laboratorio y ECG surgidos durante el tratamiento, así como los acontecimientos adversos, se controlaron durante todo el estudio, hasta 28 días después de la última toma del fármaco del estudio.

[0197] Los estudios preclínicos de los compuestos de la invención en ratas demostraron la aparición de fosfolipidosis (datos no mostrados). Por lo tanto, la presencia de fosfolipidosis se determinó mediante la concentración de di-docosahexaenoil(22:6)-bis(monoacilglicerol)fosfato (di-22:6-BMP) en una muestra de orina tomada a mitad de la micción y mediante microscopía electrónica de leucocitos periféricos en el Día 1 y 7 en el estudio MAD (Pospischil A. y col, Exp. Toxicol Pathol 2010, 62:567-571).

Análisis farmacocinético

[0198] Se tomaron muestras de plasma para los análisis farmacocinéticos antes de la dosis y 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 6, 8, 12 y 24 h después de la administración de la dosis (SAD) y antes de la dosis los días 1, 2, 4, 7. y después de la dosis en el Día 1 y el Día 7 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h después de la administración (MAD). Todas las muestras se almacenaron a -70°C hasta su análisis. La cuantificación de KH176 y su metabolito KH176m se realizó mediante un método LC-MS/MS validado con buena selectividad, precisión y exactitud (máx. 15-20 % CV), poco efecto residual y buena estabilidad tanto de las soluciones como de las muestras.

[0199] Para los cálculos del valor medio, todos los valores por debajo del límite de cuantificación (LOQ) se establecieron en cero. Si $<50\%$ de los valores en un punto de tiempo determinado estaban por debajo del LOQ (BLQ), estos valores se fijaron en cero para el cálculo del valor medio. Si $>50\%$ de los valores en un momento determinado eran BLQ, no se calculó el valor medio. El análisis farmacocinético no compartimental se realizó con Phoenix, versión 6.3 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, EE. UU.). Se determinaron los perfiles de concentración plasmática-tiempo de KH176 y su metabolito KH176m para la parte SAD y MAD y para las concentraciones mínimas en la parte MAD. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon sobre la base de los puntos de tiempo de muestreo de sangre reales en relación con la dosis. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos seleccionados ($C_{\max}$, $t_{\max}$, $t_{1/2}$, AUC_{ult} y $AUC_{0-\text{inf}}$) tras la administración de una dosis única y los parámetros farmacocinéticos seleccionados $C_{\max}$, $t_{\max}$, $t_{1/2}$, AUC_{Tau} , el factor de acumulación (R_{ac}) y el tiempo para alcanzar el estado estacionario) después de la administración de dosis múltiples. En la orina, se determinó el porcentaje de la dosis excretada en la orina para la administración de dosis única y múltiple.

Análisis farmacodinámico

[0200] Se tomaron muestras de sangre para los análisis farmacodinámicos antes de la dosis y 3, 6 y 24 horas después de la dosis en el día 7 (MAD). Todas las muestras se almacenaron a -80°C hasta su análisis. La cuantificación del glutatión oxidado y reducido se realizó en soluciones York Bioanalytical utilizando un método validado descrito previamente (Moore T et al, J Chromatogr 8 Analyt Technol Biomed Life Sci 2013, 929:51-55). Se calculó el cambio desde el periodo inicial en las concentraciones de glutatión oxidado y reducido (GSH/GSSG).

Análisis de ECG post-hoc

[0201] Durante las evaluaciones intermedias en el aumento escalonado de la dosis, los ECG leídos por máquina y la telemetría en la clínica indicaron una prolongación del QT de KH176, como lo indica el QTcB, el intervalo QT con corrección de Bazett, particularmente fuerte en dosis altas del compuesto. El objetivo de este estudio de optimización post-hoc fue repetir la evaluación de los ECG con un enfoque asistido por ordenador altamente automatizado donde, además de la reevaluación de los intervalos estándar (intervalos PR, QRS y QT), se tuvieron en cuenta un conjunto de parámetros que describen la morfología de la repolarización. Los índices morfológicos fueron el intervalo TpTe (intervalo desde el vértice de la onda T hasta el final de la onda T), el índice TpTe/QT (la relación entre el intervalo TpTe y el intervalo QT), T_{amp} (la amplitud en unidades de microvoltios de la onda T) y TSym (un índice de morfología de repolarización basado en la simetría de la onda T).

[0202] Los ECG se registraron digitalmente usando una máquina de ECG Schiller AT104 (500 Hz, $1\text{ }\mu\text{V}$). Las mediciones del intervalo cardíaco se realizaron según el Global Superimposed Median Beat (GSMB), una metodología que permite mediciones que tienen en cuenta cada uno de los 12 latidos medianos individuales [15]. Esta metodología de medición garantiza que los intervalos PR, QRS y QT se midan desde el inicio más temprano en cualquier derivación hasta la última desviación en cualquier derivación. La sobrelectura general del cardiólogo de las mediciones basadas en ordenador se basa en la visualización superpuesta (superpuesta) de los latidos medianos individuales, para garantizar que las mediciones se realicen desde el inicio más temprano de cualquier derivación viable hasta la última compensación de cualquier derivación viable.

[0203] El intervalo RR utilizado para la corrección de la frecuencia cardíaca del intervalo QT (QTcB) se basó en todos los latidos del registro de diez segundos.

[0204] Otros parámetros cardíacos se calcularon a partir de la magnitud del vector de 12 derivaciones VM (por ejemplo, la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados en cada muestra digital) calculada a partir de la mediana de los latidos individuales. En la derivación VM, el vértice de la onda T se coloca y se usa para calcular el intervalo TpTe (usando el final de la onda T del GSMB) y la amplitud de la onda T (altura en microvoltios del pico VM T de la línea isoelectrica). En la Figura 3A se muestra un ejemplo con todos los calibradores involucrados: las derivaciones GSMB están dibujados en negro y la derivación VM está dibujada en verde. El índice de simetría de la onda T se calculó utilizando un enfoque patentado basado en el modelo de Gaussian Mesa Function (GMF) de las ondas de repolarización (Badilini F et al. J Electrocardiol 2008, 41 :588-594). Brevemente, las fases ascendente y descendente de la onda VM T están modeladas por dos curvas semi-gaussianas independientes (véase la figura 3). Las desviaciones estándar de estas funciones (σ_1 y σ_2) e indicadores de la velocidad ascendente/descendente y su relación es un índice de simetría ($\text{TSym} = \sigma_1/\sigma_2$; $\text{TSym}=1$ para una onda T perfectamente simétrica, $\text{TSym} < 1$ para ondas T ondas ascendentes lentas/descendentes rápidas, $\text{TSym} > 1$ para ondas T ascendentes rápidas/descendentes lentas).

[0205] Para los ECG previos a la dosis (periodo inicial), todos los parámetros por punto de tiempo se calcularon como los promedios de los ECG por triplicado. El cálculo de QTcB y QTcF se realizó utilizando el intervalo RR promediado a partir de la duración total de la adquisición del ECG (10 segundos) y, en el caso de los ECG por triplicado, se basa en el QT medio y la FC media de los ECG por duplicado.

[0206] El cardiólogo que hizo la sobrelectura proporcionó una interpretación clínica para cada ECG en cada punto de tiempo. Cada ECG se clasificó como Normal, Anormal Clínicamente Insignificante (ACI) o Anormal Clínicamente Significativo (ACS). Los resultados de este análisis post-hoc se utilizaron para una evaluación de la exposición-respuesta a los cambios en los parámetros electrofisiológicos en función de la concentración de KH176.

Ética

[0207] Todos los estudios se realizaron en la Unidad de Investigación de Fármacos de Gante de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las pautas de Buenas Prácticas Clínicas establecidas por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH). Un comité de ética médica independiente aprobó el protocolo (Hospital Universitario de Gante). Todos los participantes firmaron consentimiento notificado antes de su inclusión.

Análisis estadístico

[0208] Los datos de tolerabilidad y seguridad se compararon entre KH176 y el placebo utilizando estadísticas de resumen descriptivo. Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos se analizaron por grupo de tratamiento en el conjunto por protocolo y se resumieron mediante estadísticas descriptivas. La proporcionalidad de dosis de los valores log transformados de C_{max} y AUC se exploraron gráficamente. El efecto de los alimentos en la farmacocinética se exploró calculando las medias geométricas y el intervalo de confianza del 90 % de la relación (con alimentos/en ayunas) para AUC y C_{max} . Los criterios de valoración farmacodinámicos se analizaron de forma descriptiva por grupo de tratamiento en el conjunto por protocolo como un cambio desde el inicio. El modelado del efecto farmacocinético de los datos de PK/ECG se exploró visualmente y mediante una evaluación de exposición-respuesta para los cambios en los parámetros electrofisiológicos en función de la concentración de KH176.

Resultados

In vitro: muerte celular inducida por estrés oxidativo

[0209] La potencia protectora del estrés oxidativo celular de KH176 y su metabolito KH176m se evaluó en 3 fibroblastos derivados de pacientes con enfermedades mitocondriales diferentes (Figura 2). Como se muestra en la Figura 2, el compuesto KH176 y su metabolito KH176m pudieron proteger a los fibroblastos de pacientes mitocondriales de la toxicidad inducida por redox. Para los fibroblastos derivados de pacientes de Leigh, la CE_{50} (la mitad de la concentración eficaz máxima) fue de 182 nM para KH176 y de 16 nM para KH176m. Del mismo modo, la CE_{50} para KH176 y KH176m en fibroblastos derivados de pacientes con MELAS fue respectivamente de 182nm y 14nM, la CE_{50} para KH176 y KH176m en fibroblastos derivados de pacientes con LHON fue respectivamente de 49 nM y 4 nM,

In vivo: estudio unicéntrico controlado con placebo

Población de estudio

[0210] Para la parte SAD del estudio, se incluyeron 14 sujetos varones sanos divididos en dos grupos de 7 sujetos. Para la parte MAD del estudio, se incluyeron 18 sujetos varones sanos divididos en 3 grupos de 6 sujetos. Dos sujetos se retiraron prematuramente del estudio por razones no médicas y fueron reemplazados. No hubo incumplimientos del protocolo en ninguna de las partes del estudio que excluyeran a los sujetos de los conjuntos de análisis y, por lo tanto, todos los sujetos incluidos en este estudio fueron evaluables en cuanto a farmacocinética, farmacodinámica, seguridad y tolerabilidad. Para los datos demográficos, véase la Tabla 3 siguiente.

Tabla 3. Resumen de las características demográficas de los sujetos incluidos en el estudio SAD y MAD.

	SAD		MAD			
	Grupo I (N=7)*	Grupo II (N=7)*	Grupo III 100 mg BID (N=4)	Grupo IV 200 mg BID (N=4)	Grupo V 400 mg BID (N=4)	Placebo (N=6)
Edad (años)						
Media (DE)	30,4 (10,5)	32,0 (11,3)	40,8 (13,0)	34,5 (11,6)	44,0 (8,2)	44,7 (9,8)
Mediana	28,0	31,0	44,0	35,0	43,0	48,5

Rango	(22 - 52)	(18-45)	(24-51)	(23 - 45)	(37 - 53)	(28 - 54)
Altura (cm) en la selección						
Media (DE)	178,07 (6,56)	176,01 (8,11)	184,63 (2,81)	181,75 (5,25)	175,70 (3,18)	175,55 (8,25)
Mediana	177,50	177,00	184,90	183,75	176,70	171,60
Rango	(165,7 - 184,5)	(163,0-187,5)	(181,5-187,2)	(174,0-185,5)	(171,1-178,3)	(170,4-191,5)
Peso (kg) en la selección						
Media (DE)	82,86 (10,56)	74,29 (12,61)	89,05 (11,84)	77,85 (11,96)	81,10 (4,82)	72,03 (6,06)
Mediana	80,00	78,60	89,30	80,30	82,80	72,30
Rango	(69,8 - 100,0)	(55,2 - 88,6)	(77,2 - 100,4)	(61,2 - 89,6)	(74,2 - 84,6)	(62,6 - 78,8)
IMC (kg/m ²) en la selección						
Media (DE)	26,09 (2,51)	24,01 (4,01)	26,10 (2,74)	23,60 (3,82)	26,28 (1,67)	23,43 (1,98)
Mediana	26,10	22,80	26,25	24,90	26,70	23,50
Rango	(22,5 - 29,4)	(19,0 - 29,6)	(23,1 - 28,8)	(18,2 - 26,4)	(23,9 - 27,8)	(21,2 - 26,6)
Raza						
Blanca	7 (100,0 %)	7 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)	6 (100,0 %)
* se incorporaron 6 sujetos, de los cuales 1 se retiró y se reemplazó						

Seguridad y tolerabilidad

- 5 [0211] Después de la administración de una dosis única de KH176 a sujetos en ayunas (estudio SAD), 14 sujetos notificaron un total de 43 acontecimientos adversos (AA) (56 %; Tabla 4A). La mayoría de los AA (35) se clasificaron como de gravedad leve, mientras que hubo 6 AA moderados y 2 graves. Hasta la dosis de 800 mg inclusive, no se pudo discernir ninguna relación con la dosis en el número de acontecimientos adversos notificados o la gravedad. Sin embargo, 28 de los 43 AA notificados fueron notificados por sujetos en el grupo de la dosis más alta, de los cuales 6 y 2 fueron de gravedad moderada y grave, respectivamente. Los 2 AA graves fueron náuseas y dolor de cabeza. Después de la administración de placebo, 3 sujetos (25 %) notificaron un total de 7 AA. Cabe destacar que 4 de estos AA se clasificaron como de gravedad moderada. El dolor de cabeza fue el AA notificado con mayor frecuencia con un total de 7 sujetos, incluidos 2 sujetos con placebo. La mayoría de los acontecimientos adversos ocurrieron incidentalmente, es decir, fueron notificados por solo 1 o 2 sujetos. Los acontecimientos adversos notificados por más de 2 sujetos y no por los sujetos del placebo fueron síntomas psiquiátricos, mareos, parestesia oral y QT prolongado en el electrocardiograma y la telemetría. Todos estos acontecimientos se dieron en el grupo de dosis más alta (dosis de 2000 mg) y fueron notificados por 3 sujetos cada uno.
- 10
- 15
- 20 [0212] Después de la administración de dosis múltiples de KH176 (estudio MAD), 10 sujetos notificaron un total de 29 acontecimientos adversos (83,3 %; Tabla 4B). La mayoría de los AA (27) se clasificaron como de gravedad leve, mientras que hubo 2 AA moderados, uno en los grupos de dosis de 200 y 400 mg. No se pudo discernir ninguna relación con la dosis en el número de acontecimientos adversos notificados o la gravedad. El dolor de cabeza fue el AA notificado con mayor frecuencia con un total de 11 sujetos, incluidos 5 sujetos con placebo, que notificaron este AA. Excepto por la irritación de la piel, todos los acontecimientos adversos ocurrieron de manera incidental, es decir, fueron notificados por solo 1 o 2 sujetos de los sujetos tratados con KH176. 2 sujetos que recibieron placebo también notificaron irritación de la piel y, por lo tanto, ningún AA fue notificado por más de 2 sujetos tratados con KH176 ni por sujetos que recibieron placebo.
- 25

Tabla 4A. estudio SAD

Tabla 4. Resumen de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento por clasificación de órganos y sistemas y término preferente

Sistema de clasificación de órganos	Grupo I Placebo (N=6)	Grupo II Placebo (N=6)	Grupo I 10 mg (N=4)	Grupo II 30 mg (N=4)	Grupo I 100 mg (N=4)	Grupo II 300 mg (N=4)	Grupo I 800 mg (N=4)	Grupo II 2000 mg (N=4)	Grupo I Placebo + Alimentos (N=2)	Grupo I 100 mg + Alimentos (N=4)
Término preferente	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cualquier AADT	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)	2 (50,0 %)	3 (75,0 %)	4 (100,0 %)	1 (25,0 %)	0	4 (100,0 %)	1 (50,0 %)	1 (25,0 %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0	0
Linfadenopatía	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0	0
Trastornos psiquiátricos	0	0	0	0	0	0	0	3 (75,0 %)	0	0
Bradifrenia	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0
Despersonalización	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0
Alucinación, visual	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0
Trastornos del sistema nervioso	2 (33,3 %)	0	0	2 (50,0 %)	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)	0	3 (75,0 %)	0	0
Mareo	0	0	0	0	0	0	0	3 (75,0 %)	0	0
Disgeusia	0	0	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0
Dolor de cabeza	2 (33,3 %)	0	0	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)	0	0	1 (25,0 %)	0	0
Presíncope	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0	0
Trastornos cardíacos	0	0	0	0	0	0	0	2 (50,0 %)	0	0
Bloqueo de rama derecha	0	0	0	0	0	0	0	2 (50,0 %)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	0	0	1 (25,0 %)	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0
Molestias orofaríngeas	0	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0
Rinorrea	0	0	1 (25,0 %)	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	0	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	0	0	4 (100,0 %)	0	0
Dolor abdominal	0	1 (16,7 %)	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0
Diarrea	0	1 (16,7 %)	0	0	0	0	0	0	0	0
Náuseas	1 (16,7 %)	0	0	0	0	0	0	2 (50,0 %)	0	0
Odinofagia	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0	0
Parestesia oral	0	0	0	0	0	0	0	3 (75,0 %)	0	0
Arcadas	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0
Vómitos	0	0	0	0	0	0	0	2 (50,0 %)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1 (16,7 %)	0	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0	0
Artralgia	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0	0

Rigidez musculoesquelética	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor en la extremidad	1 (16,7 %)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	1 (16,7 %)	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	2 (50,0 %)	0	1 (25,0 %)	
Dolor en el sitio del catéter	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0 %)	
Escalofríos	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0
Fatiga	0	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0	0	0	0
Enfermedad similar a la gripe	1 (16,7 %)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malestar	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0
Análisis	0	0	0	0	0	0	0	3 (75,0 %)	1 (50,0 %)	0	0
Aumento de la presión arterial diastólica	0	0	0	0	0	0	0	1 (25,0 %)	0	0	0
Aumento de la presión arterial sistólica	0	0	0	0	0	0	0	3 (75,0 %)	0	0	0
QT prolongado en electrocardiograma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50,0 %)	0
Aumento del recuento de eosinófilos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 4B. estudio MAD

	Grupo III 100 mg BID (N=4) n (%)	Grupo IV 200 mg BID (N=4) n (%)	Grupo V 400 mg BID (N=4) n (%)	Placebo (N=6) n (%)
Cualquier AADT	3 (75,0 %)	3 (75,0 %)	4 (100,0 %)	5 (83,3 %)
Infecciones e infestaciones	1 (25,0 %)	0	0	0
Nasofaringitis	1 (25,0 %)	0	0	0
Trastornos psiquiátricos	0	0	1 (25,0 %)	0
Pesadilla	0	0	1 (25,0 %)	0
Trastornos del sistema nervioso	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)	3 (50,0 %)
Mareo	0	0	0	1 (16,7 %)
Molestias en la cabeza	0	1 (25,0 %)	0	1 (16,7 %)
Dolor de cabeza	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	3 (50,0 %)
Trastornos oculares	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	0	0

Hemorragia conjuntival	1 (25,0 %)	0	0	0	0
Iritación ocular	1 (25,0 %)	0	0	0	0
Visión borrosa	0	1 (25,0 %)	0	0	0
Trastornos gastrointestinales	1 (25,0 %)	0	2 (50,0 %)	2 (33,3 %)	
Dolor abdominal	1 (25,0 %)	0	0	0	0
Diarrea	0	0	1 (25,0 %)	0	0
Náuseas	0	0	1 (25,0 %)	2 (33,3 %)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	0	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)	2 (33,3 %)	
Erupción macular	0	1 (25,0 %)	0	0	0
Iritación de la piel	0	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)	2 (33,3 %)	
Trastornos renales y urinarios	0	0	1 (25,0 %)	0	0
Poliuria	0	0	1 (25,0 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración	1 (25,0 %)	0	0	1 (16,7 %)	
Sensación de frío	0	0	0	1 (16,7 %)	
Sensación de calor	1 (25,0 %)	0	0	0	0
Análisis	0	0	4 (100,0 %)	0	
aumento de					
Creatina	0	0	1 (25,0 %)	0	
fosfocinasa en sangre					
Electrocardiograma	0	0	1 (25,0 %)	0	
QT prolongado					
Aumento de la lipasa	0	0	2 (50,0 %)	0	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	0	0	1 (25,0 %)	1 (16,7 %)	
Herida	0	0	1 (25,0 %)	1 (16,7 %)	
<i>n</i> = número de sujetos; AADT = acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento					

[0213] La concentración de di-22:6-BMP fue variable al inicio del estudio. No hubo aumento en di-22:6-BMP para los grupos de tratamiento frente a placebo (cambio del Día 1 al Día 7 0,74-2,50; -1,44-1,32 y - 0,69-1,46 ng/mg de creatinina para el grupo III, IV y V respectivamente y -0,92-4,31 ng/mg de creatinina para el placebo). No hubo un aumento de la prevalencia de la presencia de fosfolipidosis en granulocitos o monocitos evaluados por microscopía electrónica en el grupo tratado con KH176 frente al grupo tratado con placebo. Por lo tanto, a diferencia de los estudios preclínicos en ratas, no se observó una mayor prevalencia de la presencia de fosfolipidosis.

Análisis farmacocinético

[0214] *Estudio SAD:* Los perfiles de concentración plasmática-tiempo de KH176 (Figura 4A) mostraron que el t_{max} mediano estuvo entre 0,75 y 1,5 h después de la administración y varió poco con la dosis. Posteriormente, las concentraciones de KH176 disminuyeron de forma bifásica. El $t_{1/2}$ fue de aproximadamente 10 h y varió poco entre los grupos de dosis (Tabla 5). La fase de eliminación tras la administración de una dosis de 10 mg no estaba bien caracterizada y, por tanto, $t_{1/2}$ no se pudo estimar para esta dosis solamente.

[0215] La forma de los perfiles de concentración plasmática-tiempo de KH176m (Figura 4B) se asemejaba a la del compuesto original, pero las concentraciones eran más bajas. C_{max} se alcanzó al mismo tiempo o un poco más tarde en comparación con KH176 (tabla 6). Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de KH176m disminuyeron de forma bifásica y la eliminación se caracterizó por un $t_{1/2}$ de aproximadamente 16 h sin ningún efecto notable de la dosis.

[0216] En presencia de alimentos, la absorción de KH176 fue más lenta, como lo indica un t_{max} mediano que pasó de aproximadamente 1 h en ayunas a 2,5 h en condiciones de alimentación para ambos analitos (Tabla 5). La exposición en condiciones de alimentación en términos de AUC_{0-inf} aumentó ligeramente para KH176, mientras que para KH176m disminuyó ligeramente (AUC_{0-inf} 1,28 (90 %CI 1,12-1,45) para KH176 y 0,90 (90 %CI 0,57-1,41) para KH176m). El $t_{1/2}$ no se vio afectado por la comida.

[0217] Una exploración gráfica de la proporcionalidad de la dosis de la farmacocinética de KH176 indicó que con el aumento de la dosis única hubo un aumento más que proporcional en C_{max} y AUC_{0-inf} (Figura 5).

[0218] Independientemente de la dosis y al combinar KH176 y KH176m, aproximadamente el 16 % de la dosis administrada se excretó en la orina. El KH176 sin cambios representó aproximadamente el 12 %.

Tabla 5. Resumen de las variables farmacocinéticas plasmáticas de KH176.

Tabla 5A. Estudio SAD

Dosis alimentación	Estado de	(ng/mL)	Estudio SAD							
			10 mg (N = 4) en ayunas	30 mg (N = 4) en ayunas	100 mg (N = 4) en ayunas	100 mg (N = 4) alimentado	300 mg (N = 4) en ayunas	800 mg (N = 4) en ayunas	2000 mg (N = 4) en ayunas	
C_{max}		Media geo.	12,9	56,2	167	165	766	2170	5990	
		Media geo. del CV%	21,3	21,0	27,2	7,40	53,9	27,9	20,9	
t_{max}*		Media geo.	1,25	1,25	1,00	2,50	0,992	1,50	0,750	
		Media geo. del CV%	(0,500-1,50)	(0,500-1,50)	(0,500-2,00)	(2,00-3,00)	(0,500-3,00)	(1,00-1,50)	(0,500-3,00)	
AUC_{ult}		Media geo.	75,0	389	1310	1650	6320	21000	61200	
		Media geo. del CV%	14,8	8,16	16,7	1,67	20,2	27,5	9,07	
AUC_{0-inf}		Media geo.		474	1540	1970	7500	25800	79100	
		Media geo. del CV%		8,39	13,1	1,04	19,1	33,9	8,82	
t_{1/2}		Media geo.	N / E	10,3	9,10	9,09	9,64	9,80	11,5	
		Media geo. del CV%		14,6	15,2	3,83	4,29	19,1	4,73	

Tabla 5B. estudio MAD

Dosis Día			Estudio MAD					
			100 mg dos veces al día (n = 4)	100 mg dos veces al día (n = 4)	200 mg dos veces al día (n = 4)	400 mg dos veces al día (n = 4)	400 mg dos veces al día (n = 4)	400 mg dos veces al día (n = 4)
C_{max}		Media geo.	184	353	748	1330	2100	2100
		Media geo. del CV%	57,0	19,1	29,3	27,3	27,2	27,2
t_{max}*		Media geo.	1,25	1,00	2,00	1,00	1,50	1,50
		Media geo. del CV%	(0,500-8,00)	(0,500-1,50)	(1,50-2,00)	(0,500-1,50)	(0,500-3,00)	(0,500-3,00)
AUC_{Tau}		Media geo.	1090	2760	5960	6890	14900	14900
		Media geo. del CV%	49,3	22,6	26,8	19,2	28,2	28,2
Raza		Media geo.		2,52	2,65		2,17	2,17
		Media geo. del CV%		31,2	2,5		14,4	14,4

Media geo. = media geométrica; h = hora; N / E = no evaluable; R = relación de acumulación; * mediana (rango)

Media geo. = media geométrica; h = hora; R = relación de acumulación; * mediana (rango)

Tabla 6. Resumen de las variables farmacocinéticas plasmáticas de KH176m

Tabla 6A. Estudio SAD		Estudio SAD							
Dosis Estado de alimentación	(ng/mL)	10 mg (N = 4)		30 mg (N = 4)		100 mg (N = 4)		100 mg (N = 4)	
		en ayunas		en ayunas		en ayunas		alimentado	
C_{max}	Media geo.	14,2	49,4	168	117	497	1100	800 mg (N = 4) en ayunas	2000 mg (N = 4) en ayunas
	Media geo. del CV%	49,5	9,00	29,6	20,0	17,6	9,58		
t_{max}	Media geo.	1,25	1,50	1,25	2,50	1,24	1,50		
	Media geo. del CV%	(1,00-2,00)	(1,00-2,00)	(1,00-2,00)	(2,00-3,00)	(1,00-2,00)	(1,50-2,00)		
AUC_{0-∞}	Media geo.	151	547	1810	1590	4830	11700		
	Media geo. del CV%	26,7	12,4	37,4	26,1	11,8	20,2		
AUC_{0-inf}	Media geo.	234	881	2690	2410	6890	18700		
	Media geo. del CV%	26,7	19,6	38,4	29,1	11,0	26,7		
t_{1/2}	Media geo.	16,6	17,8	15,4	14,9	14,3	17,2		
	Media geo. del CV%	5,86	19,0	8,44	7,86	18,9	18,5		
Tabla 6B, estudio MAD		Estudio MAD							
Día de la dosis	(ng/mL)	100 mg dos veces al día (n = 4)		200 mg dos veces al día (n = 4)		400 mg dos veces al día (n = 4)		800 mg dos veces al día (n = 4)	
		1		1		1		7	
C_{max}	Media geo.	99,4	152	251	250	550	450		
	Media geo. del CV%	20,9	37,5	18,0	10,6	14,1	28,3		
t_{max}	Media geo.	1,50	1,00	1,75	1,50	1,25	1,50		
	Media geo. del CV%	(1,00-8,00)	(1,00-2,03)	(1,00-2,00)	(1,00-2,00)	(1,00-1,50)	(1,00-3,00)		
AUC_{0-∞}	Media geo.	702	1310	1680	2220	3600	4270		
Raza	Media geo. del CV%	29,2	29,5	21,0	12,7	11,1	30,5		
	Media geo.		1,86		1,32		1,19		
	Media geo. del CV%		46,7		13,1		24,7		
Media geo. = media geométrica; h = hora; R = relación de acumulación; * mediana (rango)									

[0219] *Estudio MAD*: La inspección visual de las curvas medias de concentración mínima-tiempo indicó que se alcanzaron concentraciones constantes de KH176 el día 4 de administración (nota: el día 4 fue el primer punto temporal de medición de los valores mínimos; Figura 4C).

[0220] Los perfiles de concentración plasmática-tiempo de KH176 después de la administración de dosis únicas y múltiples fueron similares. Las concentraciones máximas se alcanzaron entre 1 y 2 h después de la administración del fármaco (Tabla 5). Después de alcanzar la C_{max} , las concentraciones plasmáticas de KH176 disminuyeron rápidamente. KH176 se acumuló como muestran los valores del índice de acumulación entre dosis que varían de 2,17 a 2,65.

[0221] Después de dosis múltiples, la forma de los perfiles de concentración plasmática-tiempo de KH176m se asemejaba a la del compuesto original, pero las concentraciones eran más bajas (Figura 4D). El día 7, la C_{max} se alcanzó aproximadamente al mismo tiempo en comparación con KH176. Después de dosis múltiples, la acumulación del metabolito KH176m fue menos pronunciada en comparación con la de KH176, como lo indican los valores del índice de acumulación que varían de 1,19 a 1,86.

[0222] Una exploración gráfica de la proporcionalidad de la dosis de la farmacocinética de KH176 después de dosis múltiples indicó que con el aumento de dosis múltiples hubo un aumento más que proporcional en C_{max} y AUC_{Tau} , que fue más pronunciado con la dosis de 400 mg (Figura 5).

[0223] El día 7 y al combinar KH176 y KH176m, el % de la dosis excretada en la orina varió del 18,0 al 25,1 % entre dosis. El KH176 sin cambios representó del 14,0 al 18,1 %.

Análisis farmacodinámico

[0224] No se observaron alteraciones significativas en la relación GSH/GSSG.

Prolongación de QT en análisis posthoc

[0225] Hubo una prolongación de QTcF después de la administración de una dosis única de 800 y 2000 mg de KH176 (véase la Figura 8 para ver un ejemplo representativo). El superior aumento basal medio observado fue de 46,8 ms (1 hora después de la dosis), mientras que el cambio individual más grande fue de 64,7 ms (grupo de 2000 mg; figura 6). Esta prolongación del QTcF se asoció con cambios moderados pero claros de morfología, a saber, una reducción de la amplitud de la onda T, una prolongación del intervalo TpTe (tanto en términos absolutos como en relación con el intervalo QT) y la simetría (forma) de la onda T. En dosis más bajas, KH176 no parece afectar a la repolarización. También se observaron cambios en otros intervalos cardíacos: el intervalo QRS aumentó pero solo con una dosis de 2000 mg, mientras que el intervalo PR aumentó progresivamente también con dosis más bajas de KH176.

[0226] La parte MAD del estudio mostró los mismos efectos, particularmente para el grupo de dosis de 400 mg (Figura 6). Una dosis de 100 mg b.i.d. no tuvo ningún efecto sobre QTcF y la curva de tiempo para esta dosis fue indistinguible del placebo. El día 4 y posteriores, la administración de 200 mg b.i.d. QTcF aumentó y se observó un cambio máximo medio desde el inicio en el Día 5 de 13 mseg. Se observó un aumento adicional en QTcF con una dosis de 400 mg b.i.d. y el cambio máximo medio desde el inicio en el punto mínimo de 29 mseg se observó el día 6. En la Tabla 7 se muestra la mediana más grande y el aumento individual más grande en los parámetros de ECG para el estudio SAD y MAD.

[0227] Se observaron cambios clínicamente relevantes en las concentraciones máximas en 2 individuos en el subgrupo de 2000 mg y no incluyeron la aparición de muescas o protuberancias en ninguna de las ondas T (todas las derivaciones).

[0228] Cuando el cambio en el intervalo TpTe se correlaciona con la exposición a KH176, se observa una clara dependencia de la dosis (Figura 7). En exposiciones inferiores a 500 ng/ml, no se observó una prolongación significativa del intervalo TpTe en comparación con el placebo. Al aumentar la dosis y la concentración plasmática, aumenta el intervalo TpTe. Cuando se administró la dosis más alta (no tolerada) (2000 mg), todos los sujetos tuvieron un intervalo prolongado de TpTe.

Tabla 7. Mayor aumento de la mediana y mayor aumento individual en los parámetros de ECG para el estudio SAD y MAD

	Estudio ORB				Estudio IRAD			
	800 mg		2000 mg		200 mg		400 mg	
	Mayor aumento de la mediana respecto al inicio	Mayor aumento individual	Mayor aumento de la mediana respecto al inicio	Mayor aumento individual	Mayor aumento de la mediana respecto al inicio	Mayor aumento individual	Mayor aumento de la mediana respecto al inicio	Mayor aumento individual
QTcF	9	26	46,8	64,7	13,3	28,3	29,2	43,7
HR			10,3	23,3				
Intervalo PR	10,3	19,3	15,3	20,7	12		19	
Intervalo QRS	5,3	8	25,7	30			9,7	15,3
Intervalo TpTe	21,7	36,7	58,7	76	24	46	42,3	62,7
Amplitud de onda T	600	706	734	994				
Índice de simetría de onda T	0,42	0,85	0,87	1,1	0,45	0,6	0,63	0,99

Conclusiones

[0229] Los trastornos mitocondriales son un grupo devastador de trastornos para los que existe una necesidad urgente de desarrollar un tratamiento. Demostramos que el compuesto KH176 mostró propiedades prometedoras para mejorar la viabilidad y el fenotipo de las células y los ratones afectados por la enfermedad mitocondrial. En particular, los ensayos *in vitro* con KH176 y KH176m demostraron una CE_{50} baja de 182 nM (alrededor de 60 ng/mL) para KH176 y 16 nM (alrededor de 5,8 ng/mL) para KH176m. En el mismo entorno *in vitro*, la CE_{50} del conocido fármaco idebenona (una CoQ₁₀ variante) fue de 1470 nM.

[0230] Además, evaluamos la tolerabilidad, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de dosis únicas y múltiples ascendentes de KH176 en sujetos masculinos sanos. KH176 se toleró bien en dosis de hasta 800 mg en una única dosis y 400 mg b.i.d. El dolor de cabeza fue el AA notificado con mayor frecuencia en los grupos tratados con KH176 y con placebo. Aunque no hubo una relación dosis-respuesta clara para ninguno de los acontecimientos adversos después de la administración de dosis únicas y múltiples, se notificaron acontecimientos adversos imprevistos marcadamente más graves después de una dosis única de 2000 mg. A esta dosis se notificaron náuseas, vómitos, mareos y trastornos psiquiátricos, junto con un tiempo QT corregido prolongado.

[0231] La forma de los perfiles de concentración plasmática-tiempo de KH176 y su metabolito KH176m fueron similares después de la administración de dosis únicas y múltiples. La farmacocinética de KH176 mostró varios aspectos sorprendentes. En particular, la farmacodinámica de KH176 se caracterizó por i) una mediana de t_{max} entre 0,75 y 2,0 h, ii) $t_{1/2}$ terminal de aproximadamente 10 h, iii) eliminación bifásica, y a iv) aumentos más que proporcionales a la dosis tanto en C_{max} como en AUC. Esta farmacodinámica no podría haberse predicho. En particular, los inesperados aumentos más que proporcionales a la dosis tanto en C_{max} como en AUC deben tenerse en cuenta al administrar el compuesto. Descubrimos que, cuando se alcanza una concentración umbral del compuesto, una cantidad cada vez mayor del compuesto pasa a estar disponible en el torrente sanguíneo, lo que puede causar efectos secundarios como se describe en este documento. Por lo tanto, una dosis segura particular del compuesto es una dosis que no muestra un aumento más que proporcional a la dosis en al menos una de C_{max} y AUC (véase la Figura 5), por ejemplo, una dosis única debe permanecer preferiblemente por debajo de 300 mg.

[0232] *In vitro*, KH176 es metabolizado por CYP3A4 y excretado por la bomba de eflujo de PgP. No observamos signos de autoinducción en este estudio, como una disminución en las concentraciones previas a la dosis. Sin querer ceñirnos a ninguna teoría, el aumento más que proporcional con la dosis podría deberse a la saturación de la bomba de eflujo de PgP para la cual el KH176 es un sustrato, como lo demuestra el hecho de que la semivida y la depuración no cambian con la dosis, sino que la disponibilidad parece cambiar con la dosis.

[0233] Hasta el 25,1 % de una dosis administrada se excreta por la orina después de dosis múltiples. Según los resultados de la administración de dosis múltiples, se alcanzó el estado estacionario en el primer momento de medición de las concentraciones mínimas (Día 4). Con base en el $t_{1/2}$ estimado, se espera que se alcance el estado estacionario después de 2 a 3 días de administración.

[0234] En condiciones de estado estacionario con una dosis de 100 mg dos veces al día, la concentración máxima alcanzada osciló entre 303 y 458 ng/ml para KH176 y entre 89,4 y 204 ng/ml para KH176m (por lo tanto, las concentraciones máximas de las fracciones activas oscilaron entre 392,4 y 662 ng/ml). El área bajo la curva (AUC) para un intervalo de administración (es decir, 12 horas) en estado estacionario (AUC_{tau}) osciló entre 2130 y 3680 h.ng/ml para KH176 y entre 851 y 1570 h.ng/ml para KH176m, lo que significa que las concentraciones promedio oscilaron entre 177,5 - 306,6 ng/ml para KH176 y 70,9 - 130,8 ng/ml para KH176m.

[0235] KH176 se toleró bien en presencia de alimentos, y el perfil de tolerabilidad y seguridad en presencia y ausencia de alimentos fue similar. Aunque las estimaciones puntuales (así como la covarianza muestral) para C_{max} y AUC_{0-inf} no permanecieron completamente dentro del rango generalmente aceptado de 0,8 a 1,25 (Tabla 5), no se justifican medidas especiales con respecto a la ingesta de KH176.

[0236] KH176 modifica claramente la repolarización cardíaca de forma dependiente de la dosis. La prolongación de QTcF estuvo presente después de la administración de una dosis única de 800 y 2000 mg y después de dosis múltiples de 400 mg de KH176 dos veces al día. Los estudios post-hoc mostraron que esta prolongación de QTcF estaba asociada con cambios en la morfología y otros intervalos cardíacos. El análisis detallado de los ECG durante la administración de dosis únicas de 200, 100, 30 y 10 mg y dosis orales múltiples de 100 y 200 mg b.i.d. no mostró anomalías electrofisiológicas cardíacas. Los cambios relacionados con KH176 en la repolarización cardíaca incluyen una reducción de la amplitud de la onda T, una prolongación del intervalo TpTe y una reducción del índice de simetría de la onda T. La reducción en la amplitud de la onda T se explica en gran medida por los cambios en la frecuencia cardíaca y también se observa en el grupo de placebo. La prolongación del intervalo TpTe y la reducción del índice de simetría indican una prolongación de la fase descendente de la onda T. Con el bloqueo puro de hERG, existe una relación directa entre el aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco y el riesgo de torsades. Es importante destacar que, aunque los cambios específicos de

la morfología de la onda T observados en este estudio se han asociado con el bloqueo del canal de potasio hERG (Johannesen L, et al. Clin Pharmacol Ther 2014, 96:549-558), la CI_{50} del bloqueo de hERG para KH176 fue 3 veces mayor que la C_{max} para la dosis más alta.

5 [0237] En particular, hubo 2 sujetos con un cambio con potencial de ser clínicamente relevante (>60 ms) en la
concentración máxima después de la administración de 2000 mg, pero no se observaron signos de arritmias o
cambios morfológicos graves (como protuberancias en la onda T, muescas, etc.). Dado que la sensibilidad a las
10 torsades de pointes también depende de factores que incluyen enfermedades cardiovasculares, enfermedad
hepática alcohólica, obesidad, hipertensión y/o alteraciones electrolíticas (Drew BJ et al, Circulation 2010,
121:1047-1060; Isbister GK et al. BrJ Clin Pharmacol 2013, 76:48-57), es preferible no administrar
concentraciones altas (por ejemplo, más de una dosis diaria total de 1000 mg) de KH176 a pacientes con
cualquiera de estos factores de riesgo. Además, hasta que se determinen los ajustes de dosis para pacientes
con medicación concomitante (también metabolizada por CYP3A4), es preferible no administrar concentraciones
15 altas (por ejemplo, más de una dosis diaria total de 1000 mg) de KH176 a estos pacientes, ya que la
farmacocinética impredecible llevará posiblemente a concentraciones plasmáticas de KH176 por encima del
umbral de seguridad definido actualmente.

[0238] Dado que el mecanismo de KH176 se basa en la corrección de un equilibrio redox anormal, como era de
esperar, no se observó ningún cambio farmacodinámico en los voluntarios masculinos sanos.

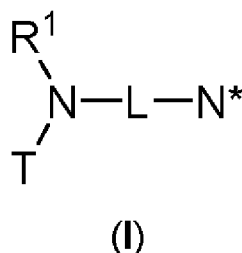
20 [0239] La evaluación comparativa de la exposición humana a la actividad *in vitro* de KH176 y sus metabolitos
indica que la administración de 100 mg b.i.d. da como resultado una exposición eficaz.

[0240] Llegamos a la conclusión de que la administración de dosis únicas de hasta 800 mg inclusive o dosis
25 múltiples de hasta 400 mg b.i.d. durante 7 días de KH176, una nueva molécula pequeña moduladora de redox
desarrollada para tratar enfermedades y afecciones mitocondriales (relacionadas), es segura y se tolera bien. Si
bien las dosis por encima de la dosis eficaz prevista para humanos podrían provocar una prolongación del
intervalo QTc con anomalías de la onda T, la administración de las dosis eficaces previstas (100 mg dos veces al
día) no provocó cambios en la electrofisiología cardíaca. Más precisamente, un análisis de exposición-respuesta
30 demostró que hay un rango de concentración disponible sin efectos sobre la repolarización, y la dosis de 100 mg
dos veces al día con concentraciones máximas que oscilan entre 303 y 458 ng/mL está dentro de ese rango.
Además, los efectos sobre la repolarización parecen comenzar a concentraciones plasmáticas aproximadamente
un factor 2 más altas (500 - 1000 ng/ml, véase la figura 7).

35 [0241] En comparación con la ldebenona (aprobada para el tratamiento de la ataxia de Friedreich), mostramos
que KH176 tiene un perfil farmacocinético favorable con exposiciones más altas a 100 mg dos veces al día,
mientras que KH176 también es más activo en los ensayos en fibroblastos. En comparación con EPI-743
(100 mg tres veces al día en un estudio pediátrico en la enfermedad de Leigh), KH176 100 mg dos veces al día
tiene una exposición ligeramente mayor (debido a una semivida ligeramente más larga). Los ensayos en
40 fibroblastos (ensayo Redox) con KH176 y KH176m demuestran una CE_{50} de 182 nM (alrededor de 60 ng/ml)
para KH176 y de 16 nM (alrededor de 5,8 ng/ml) para KH176m. Por lo tanto, a 100 mg dos veces al día de
KH176, las concentraciones promedio del KH176 original están un factor de 3-5 por encima de CE_{50} y las
concentraciones promedio de KH176m están un factor de 10-20 por encima de CE_{50} . Cabe destacar que la
unión a proteínas de KH176 es limitada, de alrededor del 50-60 %, y tiene una influencia limitada en el cálculo;
45 sin embargo, las concentraciones libres son la mitad del total.

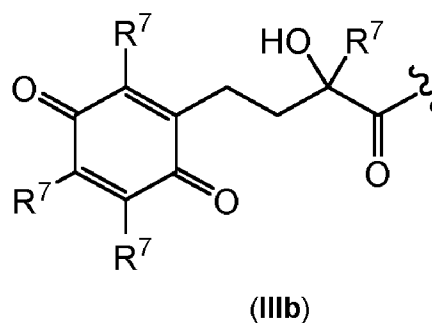
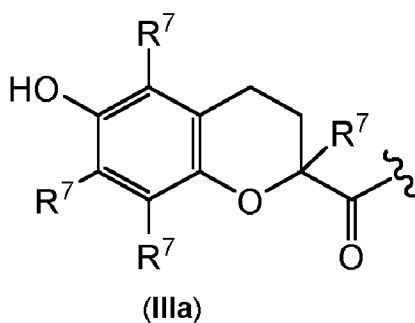
REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la estructura general (I):

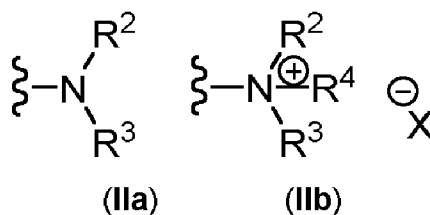


donde,

- T es un derivado de la vitamina E soluble en agua que tiene una estructura base de cromanilo o cromanil quinona y un resto de ácido carboxílico sustituido en la posición 2, donde T está conectado al nitrógeno a través del resto de ácido carboxílico, formando como tal un resto amida, donde T está representado por estructura (IIIa) o (IIIb):



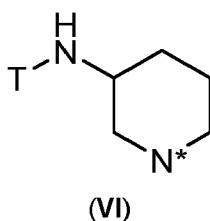
donde R⁷ es individualmente un resto alquilo C₁ - C₆;
- N* está representado por la estructura (IIa) o (IIb)



-R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno (H), alquilo C₁ - C₆ o alqueno C₁ - C₆, o R¹ y R² están unidos y, por lo tanto, forman una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R¹ está unido a un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica y/o R² está unido a un átomo de la estructura principal de la porción conectora L en una estructura cíclica;
-R³ se selecciona de hidrógeno (H), alquilo C₁ - C₆ o alqueno C₁ - C₆, donde el resto alquilo o alqueno puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, restos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, o R³ está ausente cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina; y
-R⁴ se selecciona de hidrógeno (H) o alquilo C₁ - C₆, donde el resto alquilo puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi;
- X es un anión, preferiblemente un anión aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

para su uso en el tratamiento, la prevención o la supresión de síntomas asociados con un trastorno mitocondrial o con una enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial mediante la administración de una dosis diaria total en el rango de 10 a 800 mg, donde el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe CYP3A4 y/o PgP.

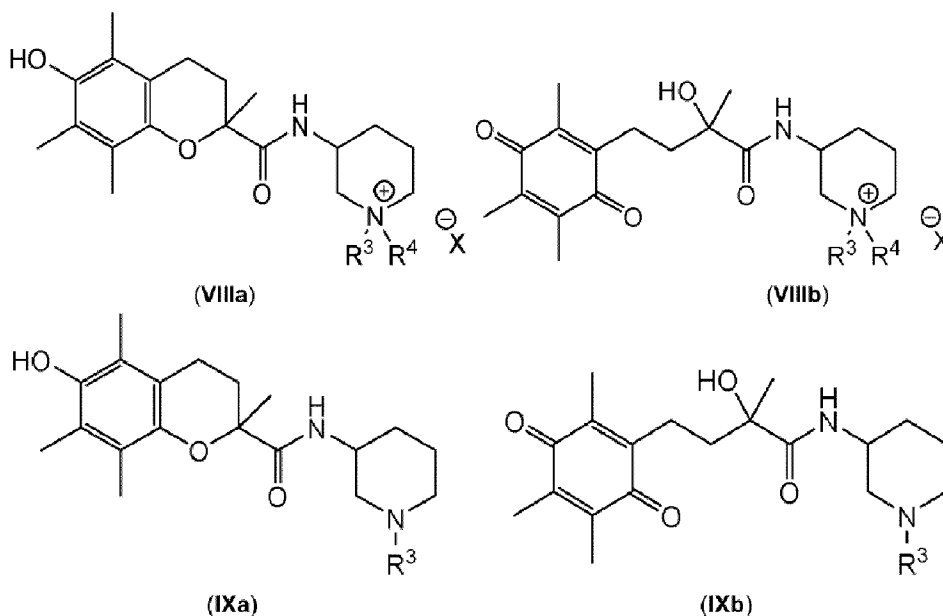
2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde el compuesto está representado por la estructura (VI):



donde, N* es -NR³ o -N⁺R³R⁴ X⁻.

5 3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde cada R⁷ es metilo.

4. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto está representado por una estructura (VIIIa), (VIIIb), (IXa) o (IXb):



donde R³ y R⁴ son H, y

donde X es un anión, preferiblemente un anión aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

5. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, donde la dosis diaria total que se administra está en el rango de 10 a 400 mg, donde preferiblemente la dosis diaria total está en el rango de 30 a 400 mg, donde más preferiblemente la dosis diaria total está en el rango de entre 30 y 300 mg y donde aún más preferiblemente la dosis diaria total está en el rango de 150 a 250 mg y donde, de la manera más preferible, la dosis diaria total que se administra es de 200 mg.

6. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, donde el trastorno mitocondrial es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: epilepsia mioclónica; epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares (MERRF); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS); síndrome de Leigh; síndrome similar al de Leigh; atrofia óptica dominante (DOA); síndrome de Kearns-Sayre (KSS); diabetes de herencia materna y sordera (MIDD); síndrome de Alpers-Huttenlocher; espectro de neuropatía atáxica; oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO); síndrome de Pearson; encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE); síndrome de Senger; aciduria 3-metilglutacónica, sordera neurosensorial, encefalopatía y hallazgos neuroradiológicos del síndrome similar a Leigh (MEGDEL); miopatía; miopatía mitocondrial; miocardiopatía; y encefalomiopatía, SURF1 (síndrome de Leigh por deficiencia de COX debido a la deficiencia de proteína Surfeit del complejo IV) y deficiencias de OXPHOS aisladas o combinadas con defectos genéticos hasta ahora no resueltos que incluyen oxidación de piruvato alterada y tasas de producción de ATP más PCr. Preferiblemente, el trastorno mitocondrial está asociado con una mutación m.3242A>G del gen tRNA(Leu) mitocondrial.

7. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, donde la enfermedad o afección asociada con la disfunción mitocondrial es preferiblemente una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en: Ataxia de Friedreich (FRDA); acidosis tubular renal; enfermedad de Parkinson; enfermedad de

Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedad de Huntington; trastornos generalizados del desarrollo; pérdida de la audición; sordera; diabetes; envejecimiento; y los efectos adversos de los medicamentos que dificultan la función mitocondrial.

- 5 8. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, donde se usa un biomarcador medible para evaluar la eficacia de la terapia, donde preferiblemente el biomarcador se selecciona del grupo que consiste en FGF21, GDF15, PRDX1 y la relación glutatión oxidado/glutatión reducido, donde el biomarcador se mide preferiblemente *ex vivo* en suero.
- 10 9. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, donde el compuesto se administra por vía oral.
- 15 10. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, donde el compuesto se administra en forma sólida o en forma líquida, donde el compuesto se mezcla preferiblemente con una solución acuosa antes de la administración, donde más preferiblemente la solución acuosa es una solución acuosa isotónica y donde aún más preferiblemente la solución acuosa isotónica es una solución salina.
- 20 11. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, donde el compuesto se administra al menos dos veces al día, preferiblemente donde el compuesto se administra dos veces al día, donde más preferiblemente el compuesto se administra dos veces al día en dos dosis similares o iguales.
- 25 12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, donde el intervalo entre dos administraciones es de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas.
- 30 13. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, donde el sujeto que se va a tratar es un primate, donde preferiblemente el sujeto es un ser humano, más preferiblemente un ser humano de 17 años o menos.
- 35 14. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, donde el sujeto que se va a tratar tiene un ECG normal clínicamente relevante y/o un funcionamiento cardíaco normal, donde preferiblemente el sujeto que se va a tratar no tiene un QTc anormal de más de 500 ms y/o una morfología anormal de la onda T y/o donde preferiblemente el sujeto que se va a tratar no tiene una afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática alcohólica, obesidad, hipertensión y alteraciones electrolíticas.
15. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, donde el sujeto que se va a tratar no toma una medicación concomitante que se sepa que inhibe CYP3A4 y PgP.

Fig. 1

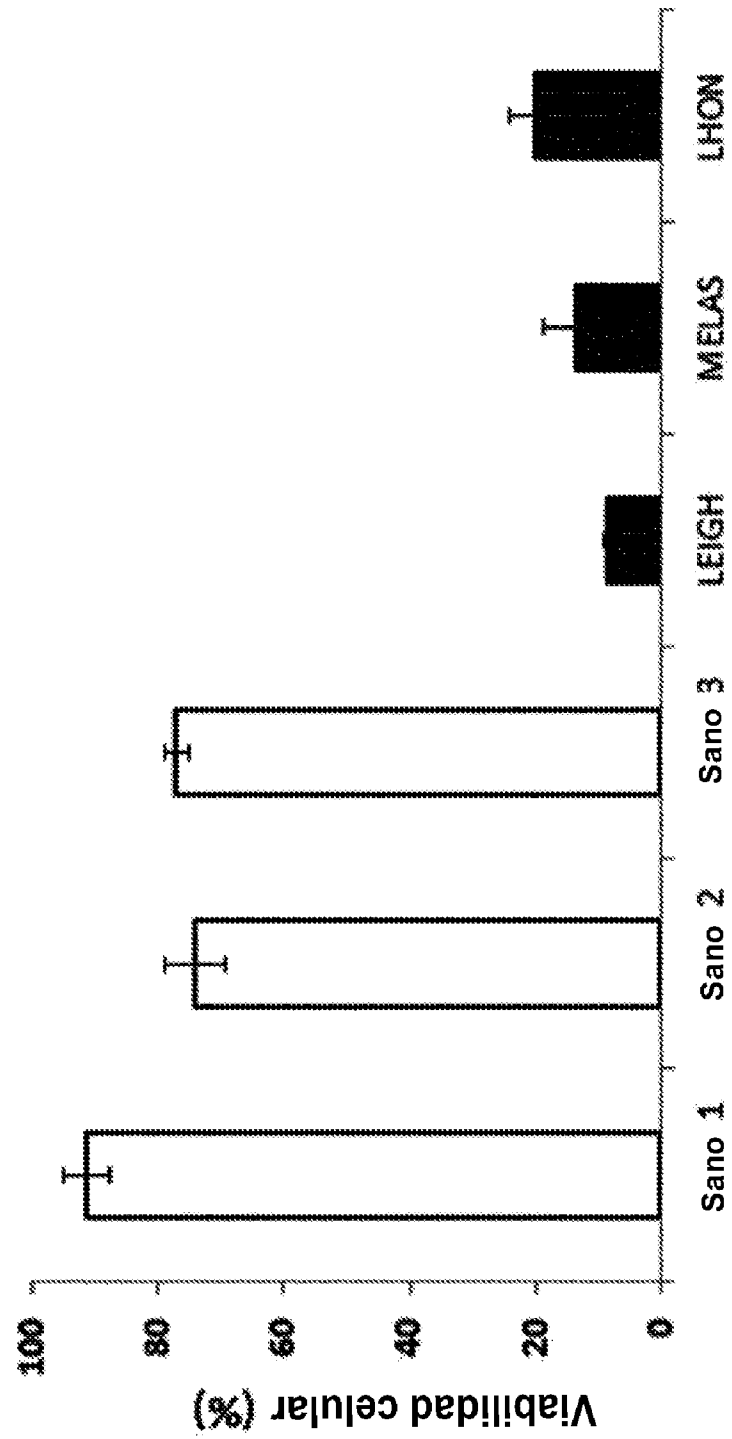


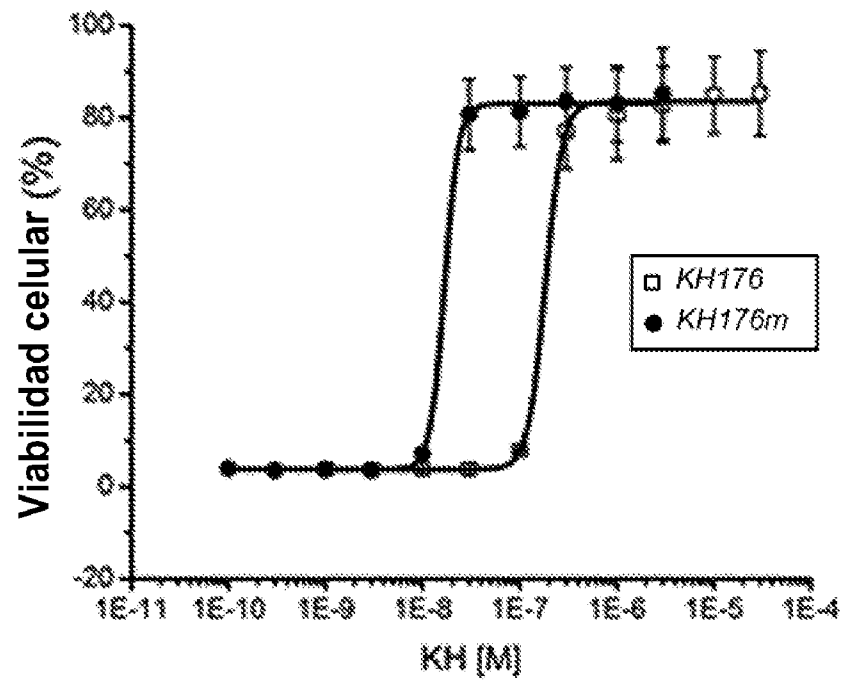
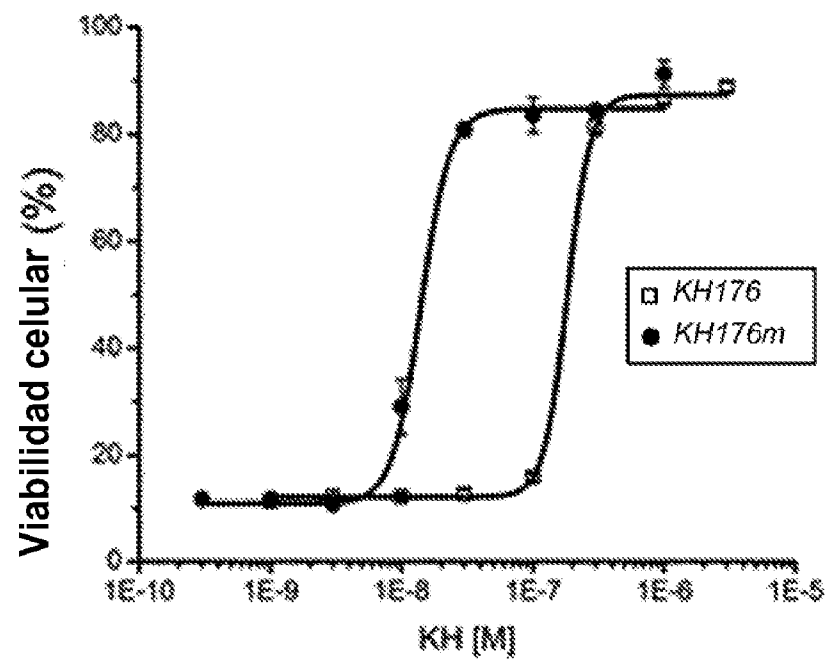
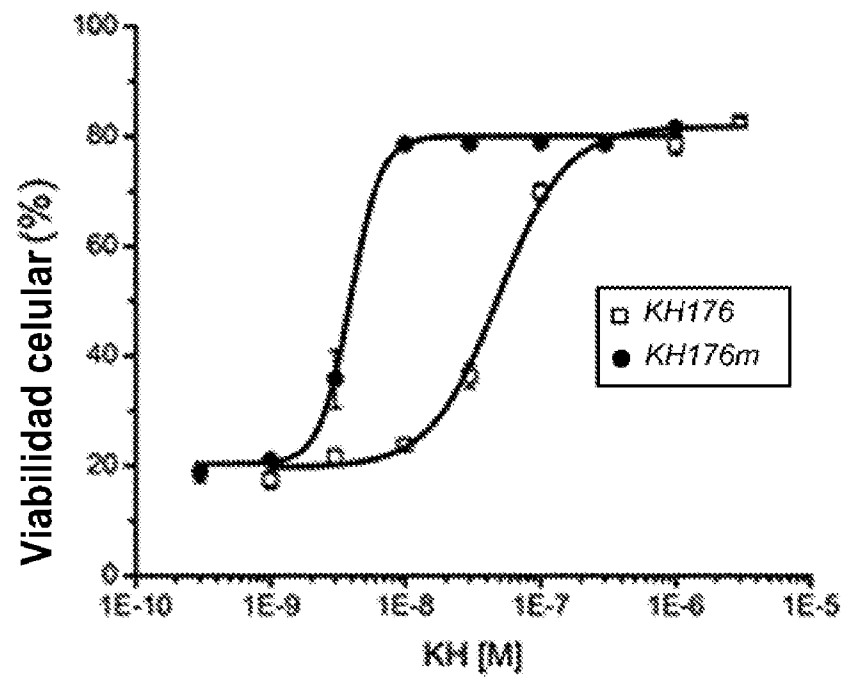
Fig. 2A*Fig. 2B*

Fig. 2C

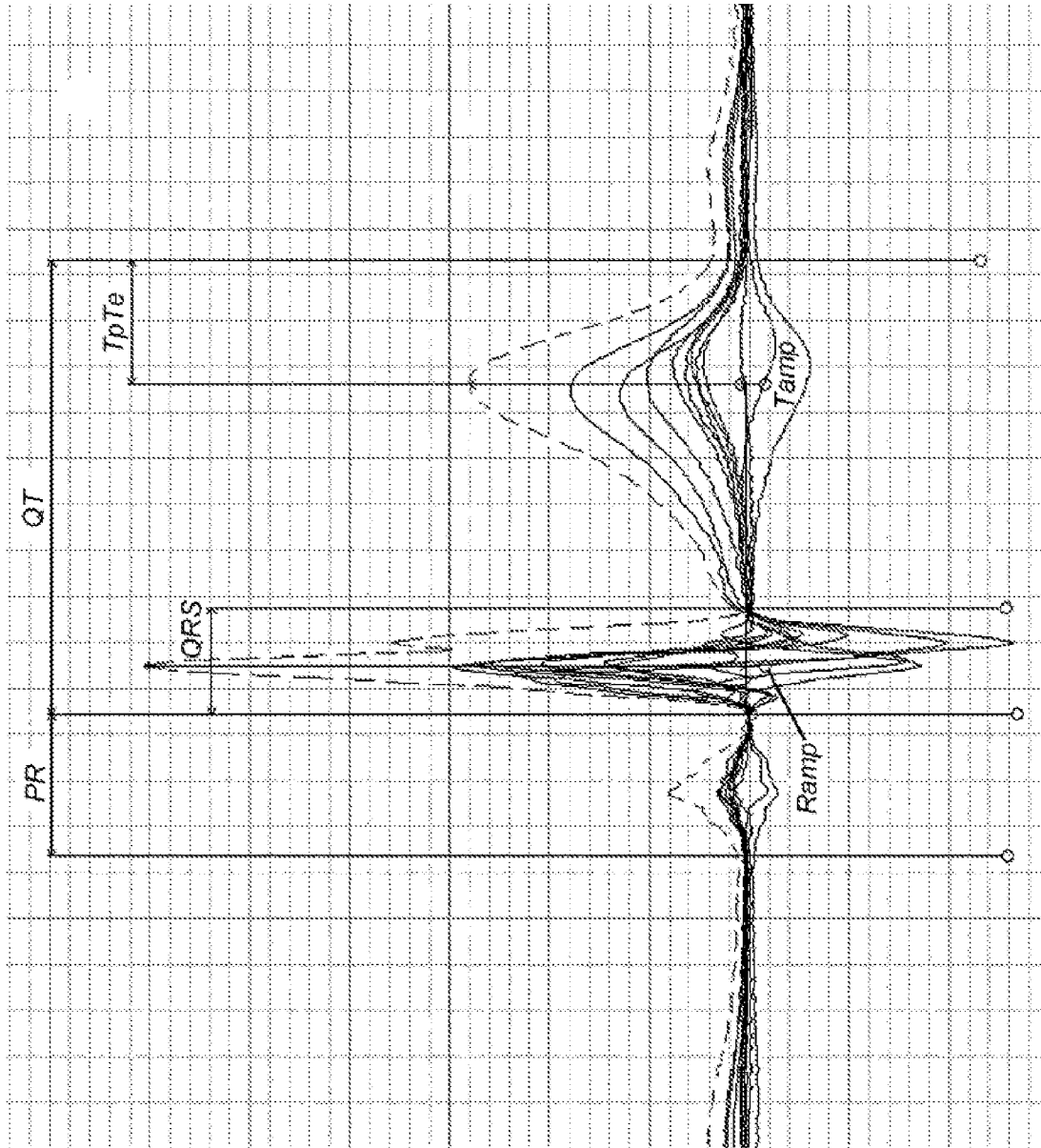


Fig. 3

Fig. 4A

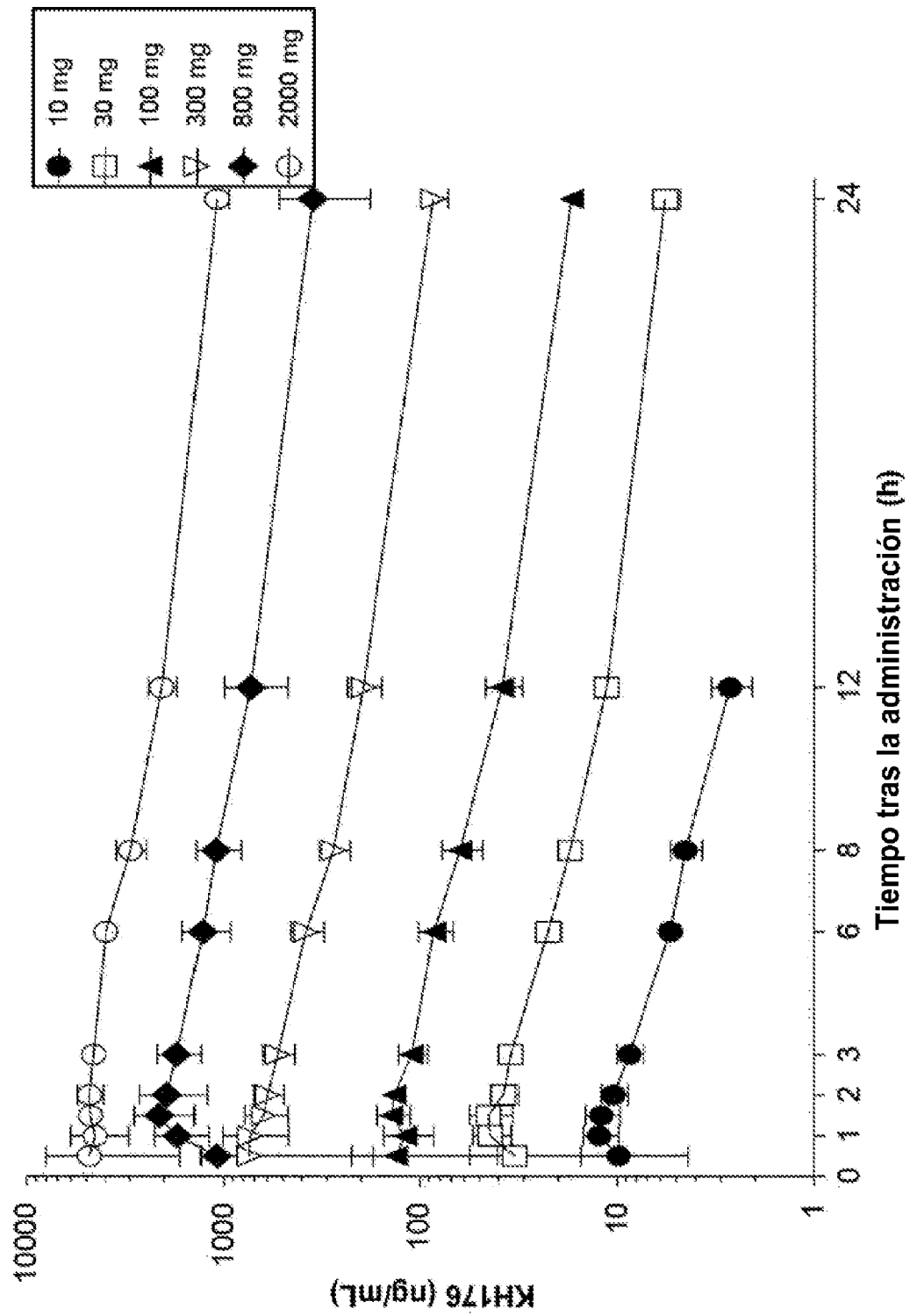
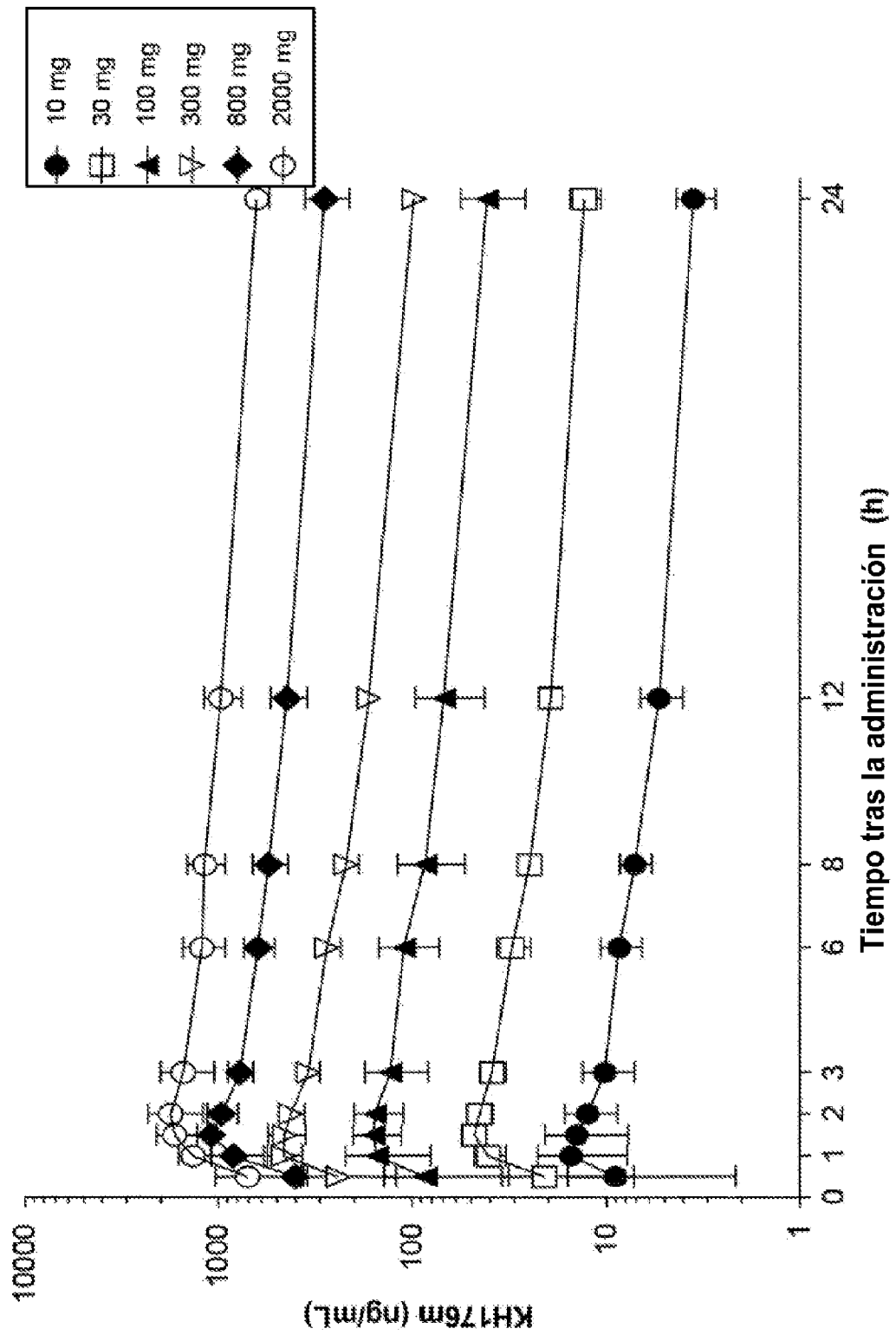


Fig. 4B



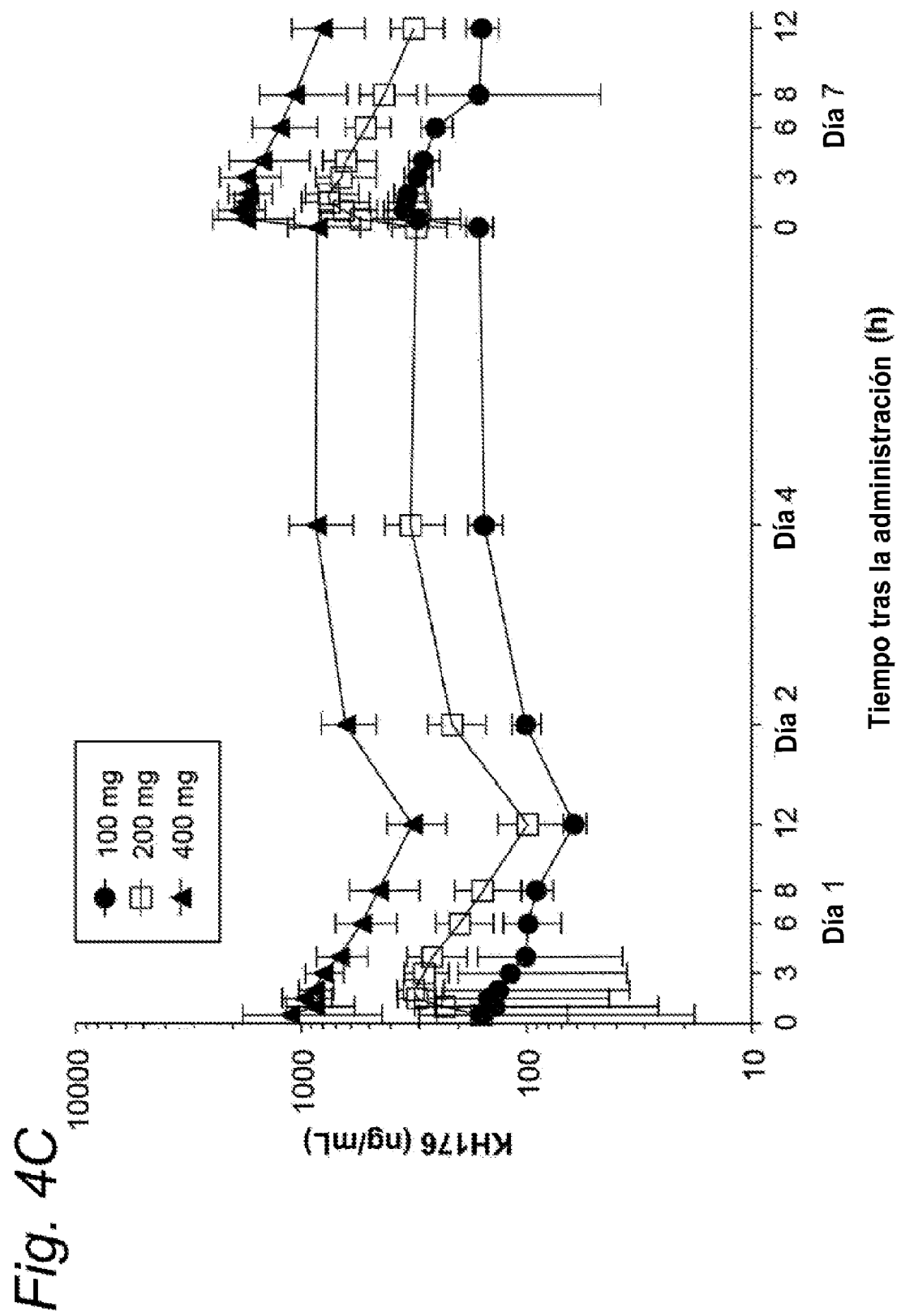


Fig. 4D

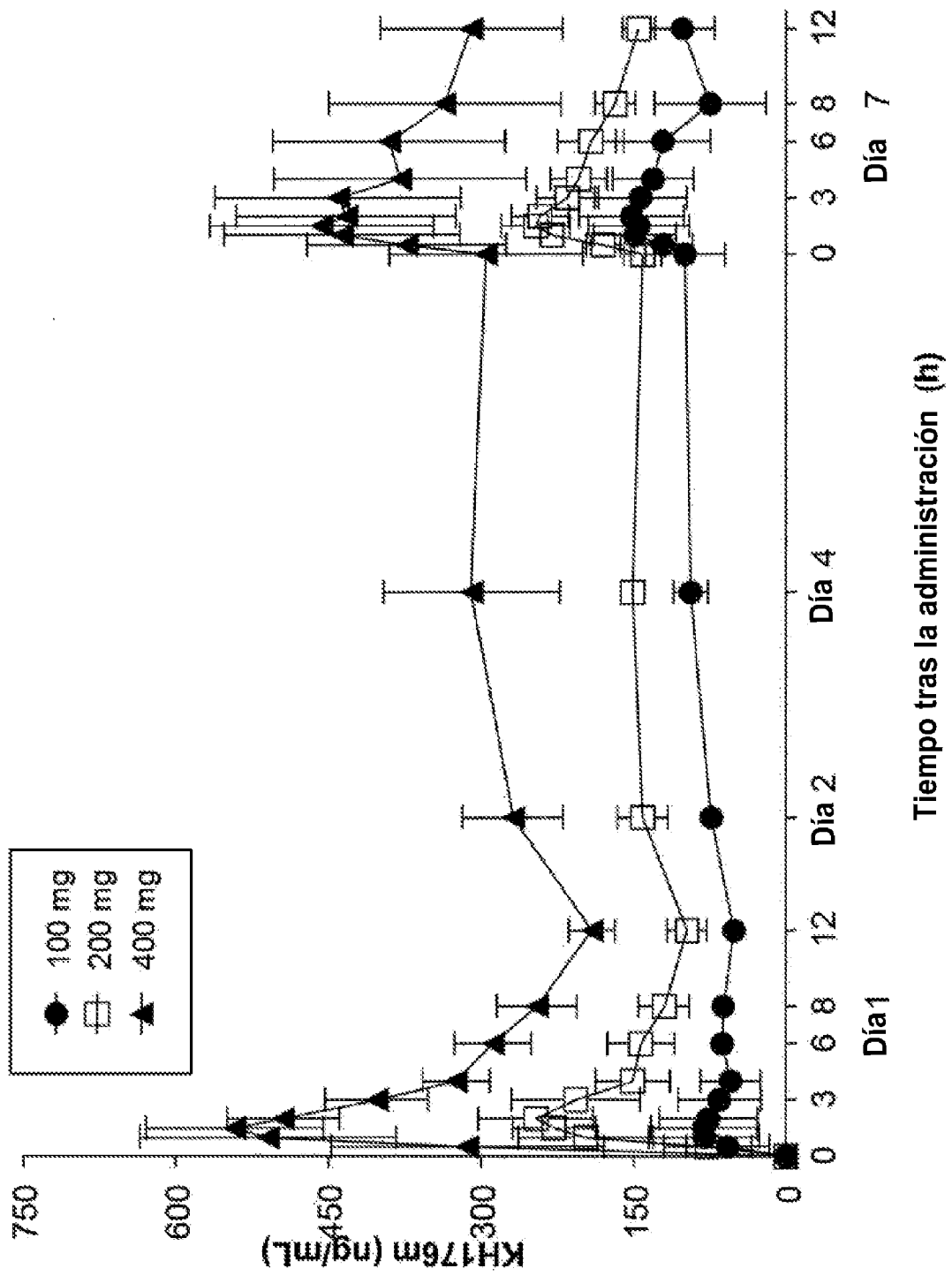


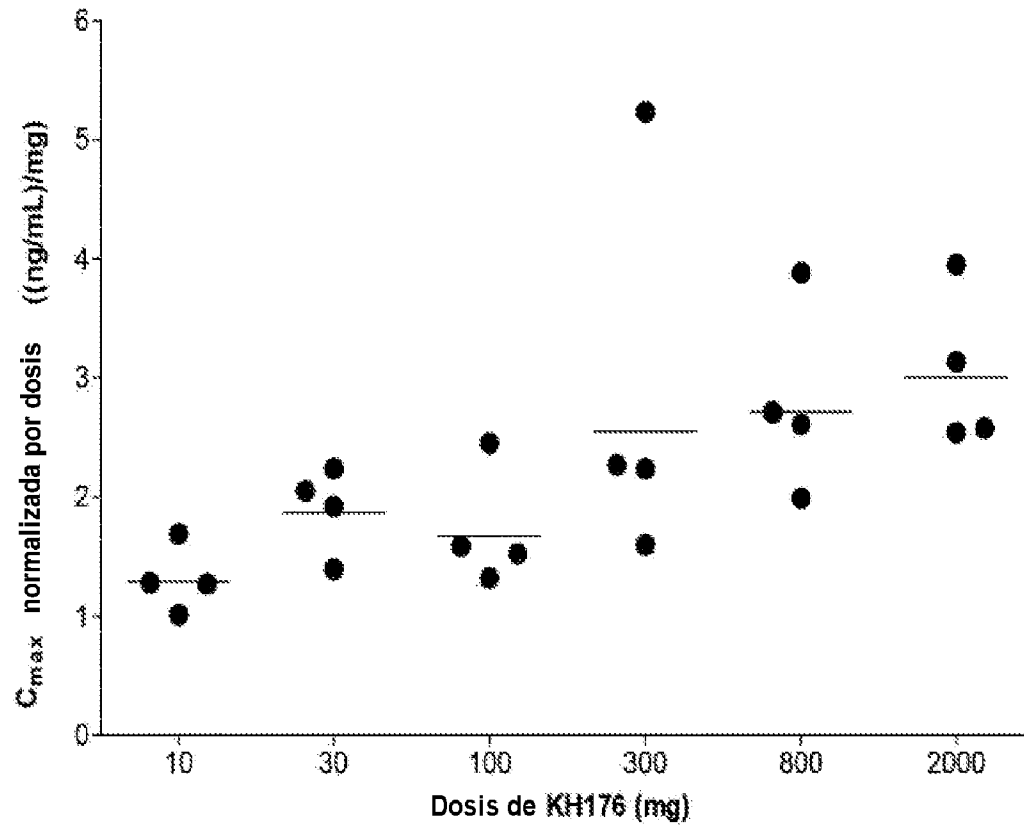
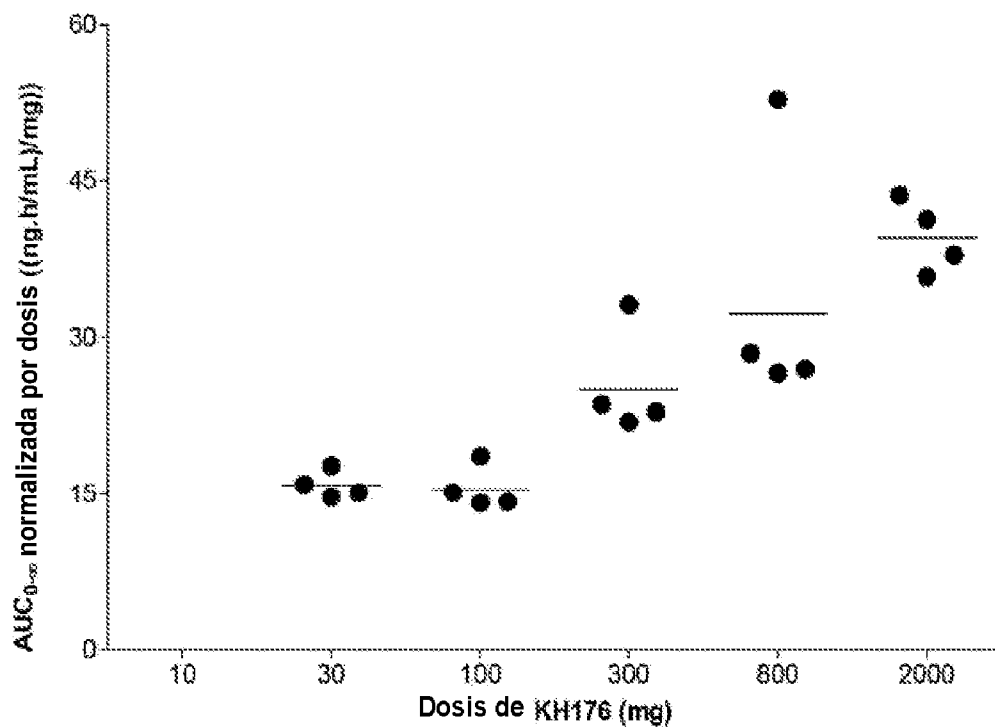
Fig. 5A*Fig. 5B*

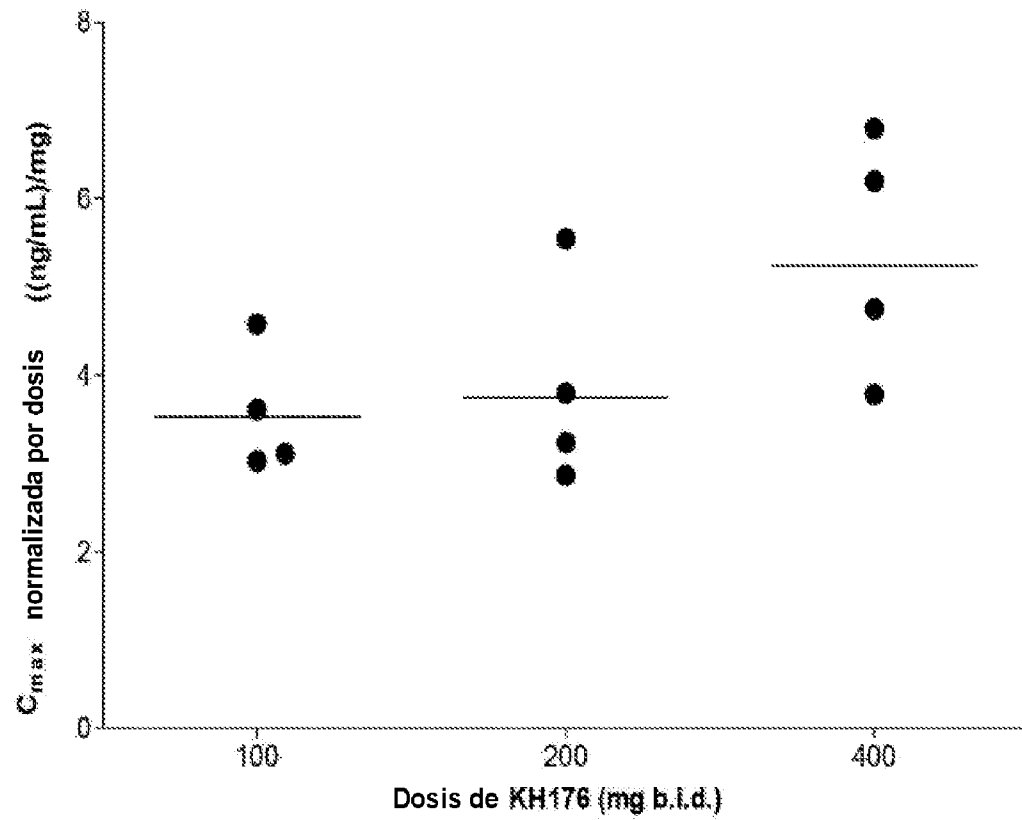
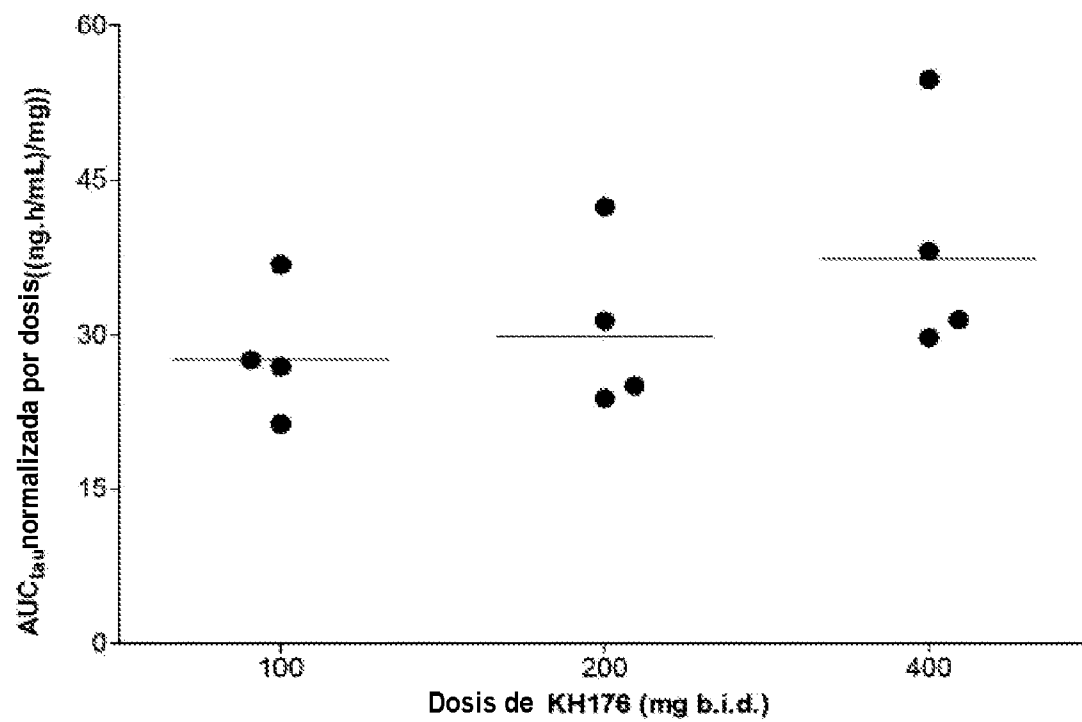
Fig. 5C*Fig. 5D*

Fig. 6A

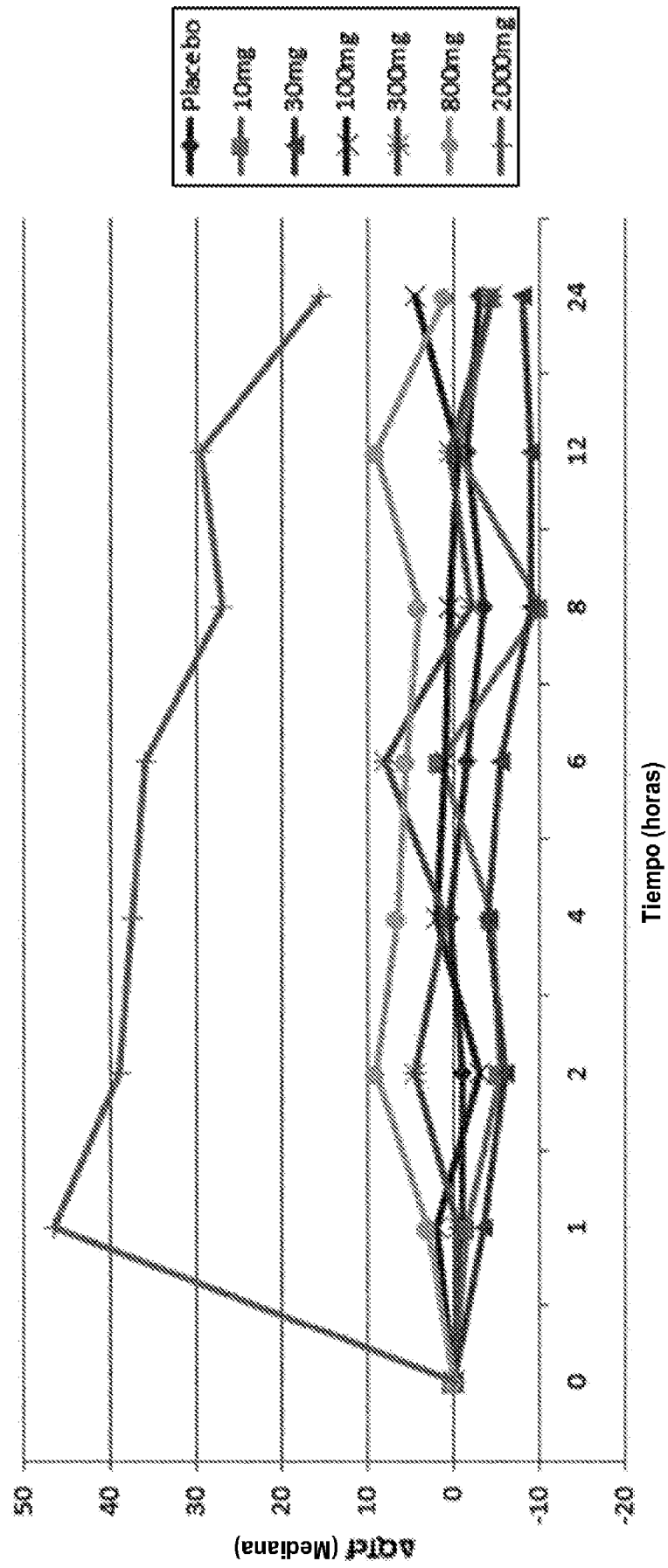


Fig. 6B

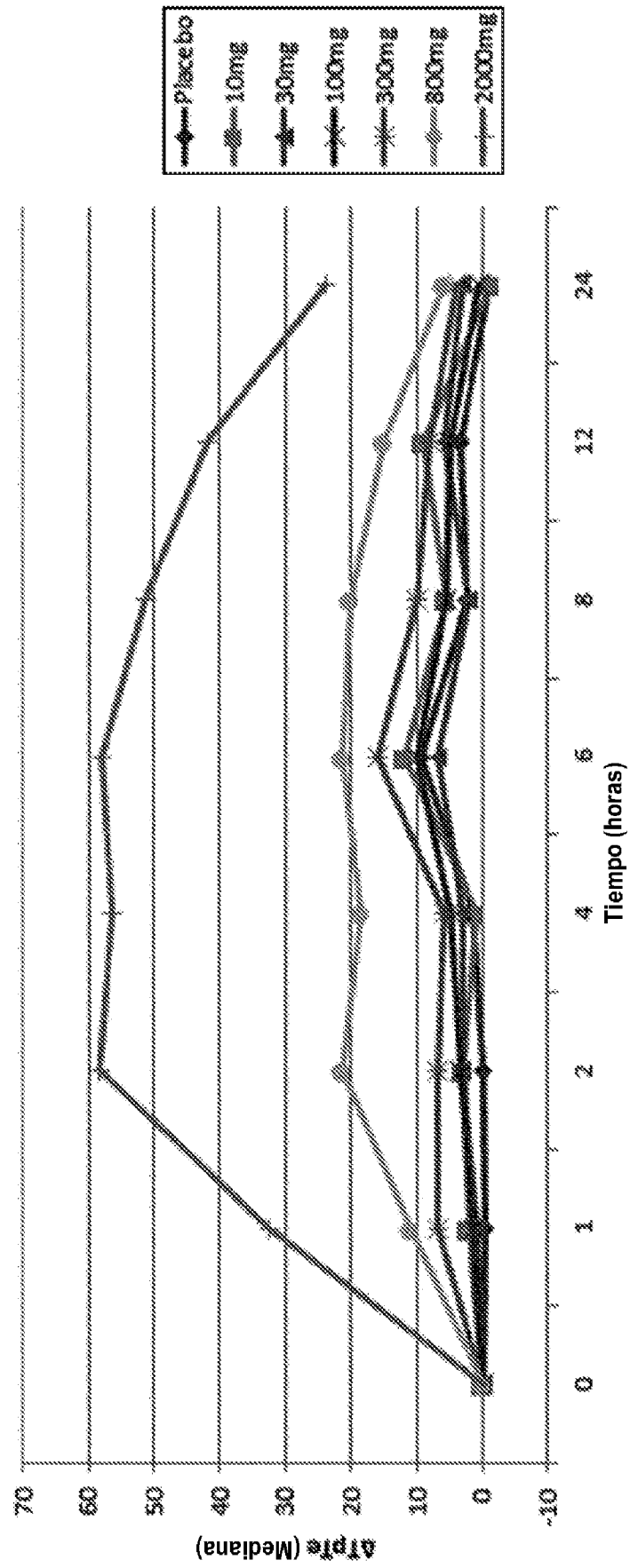


Fig. 6C

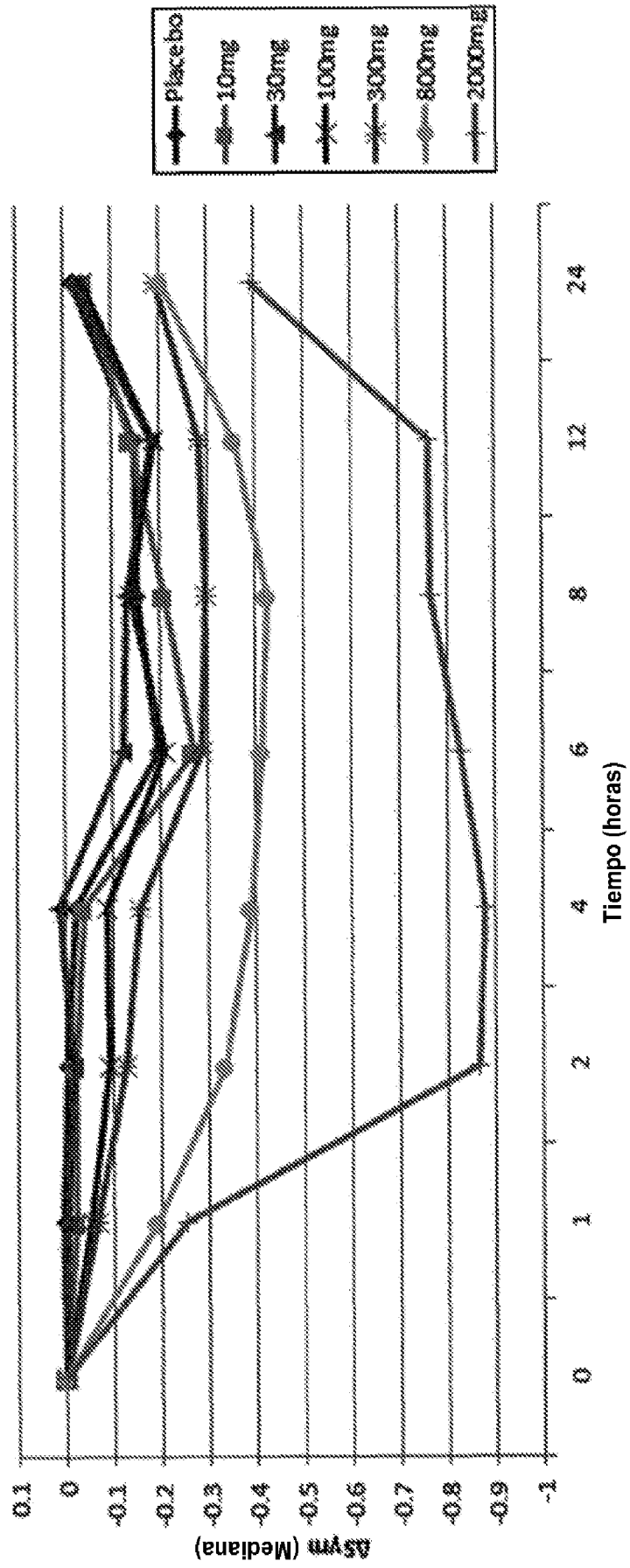


Fig. 6D

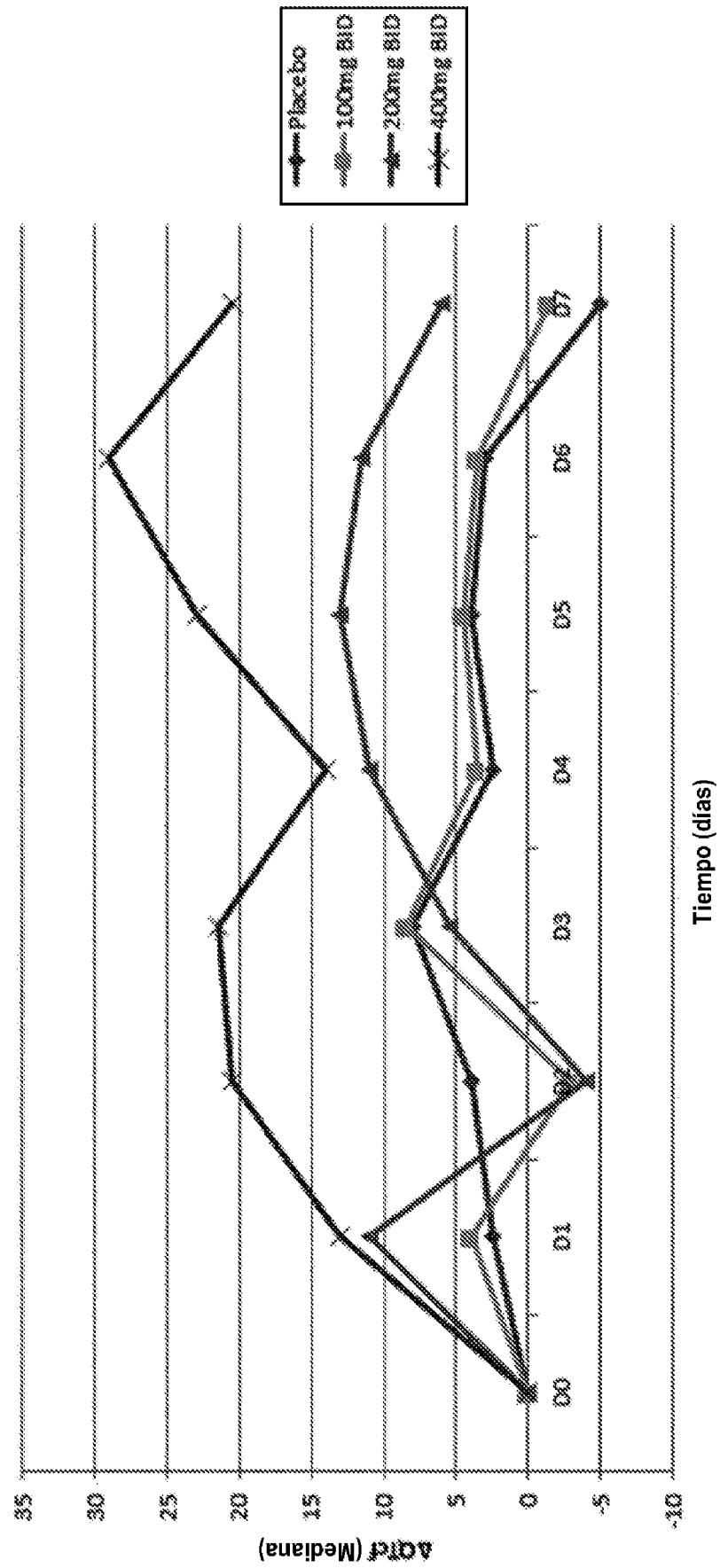


Fig. 6E

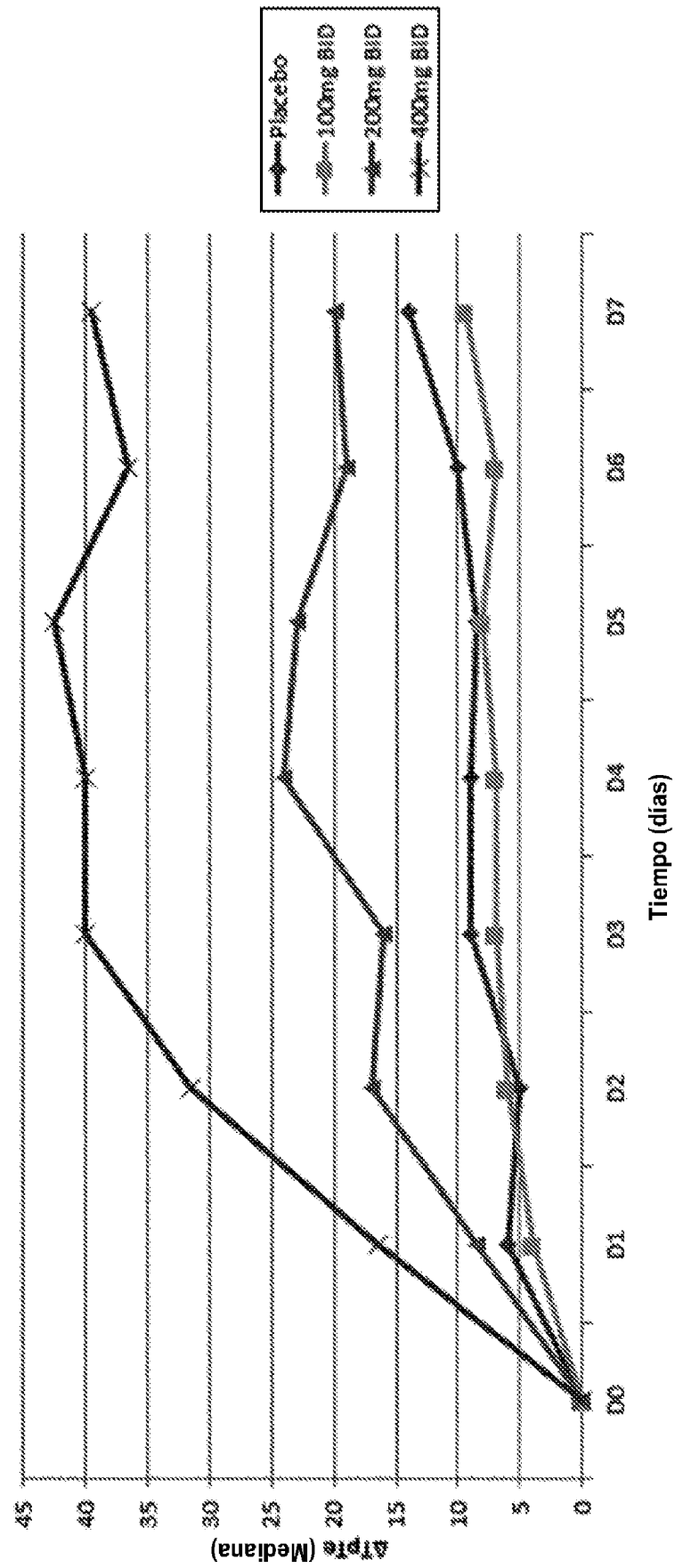
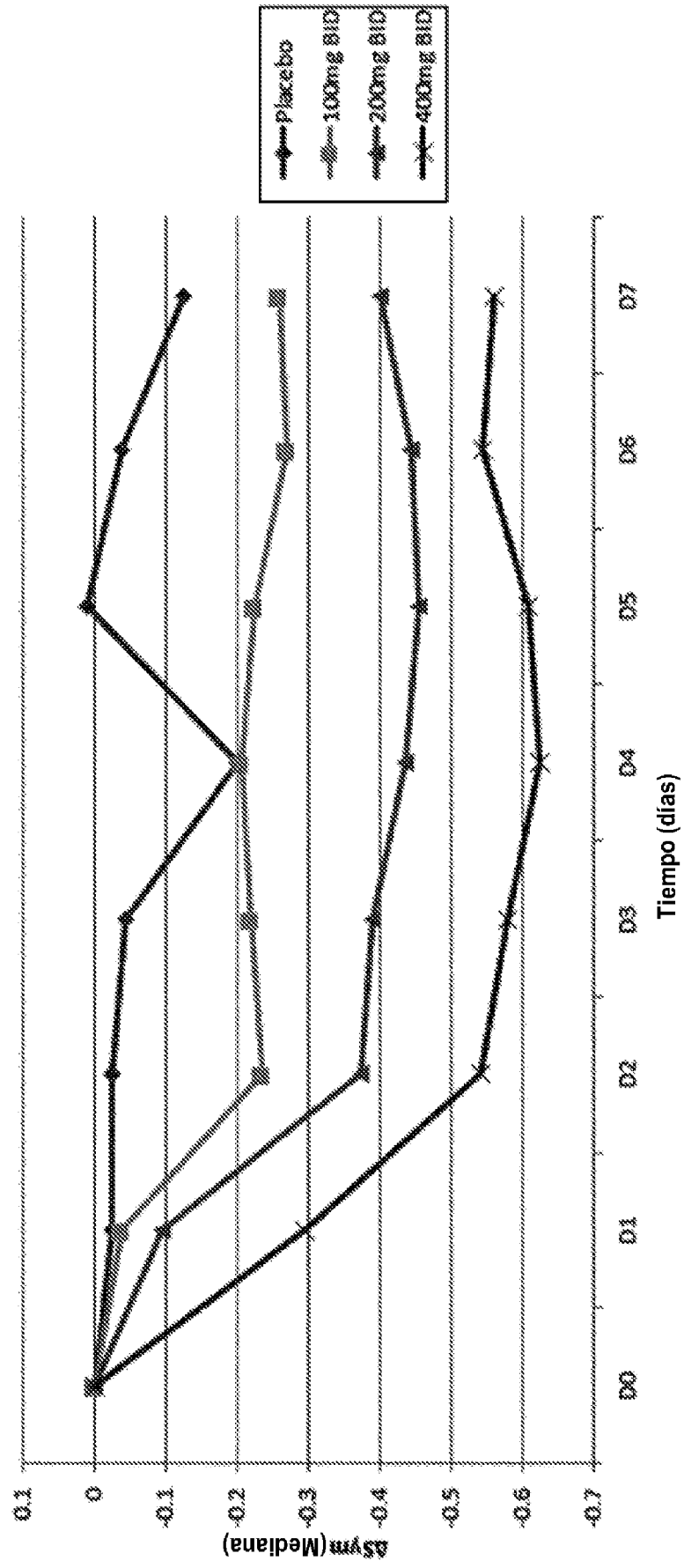


Fig. 6F



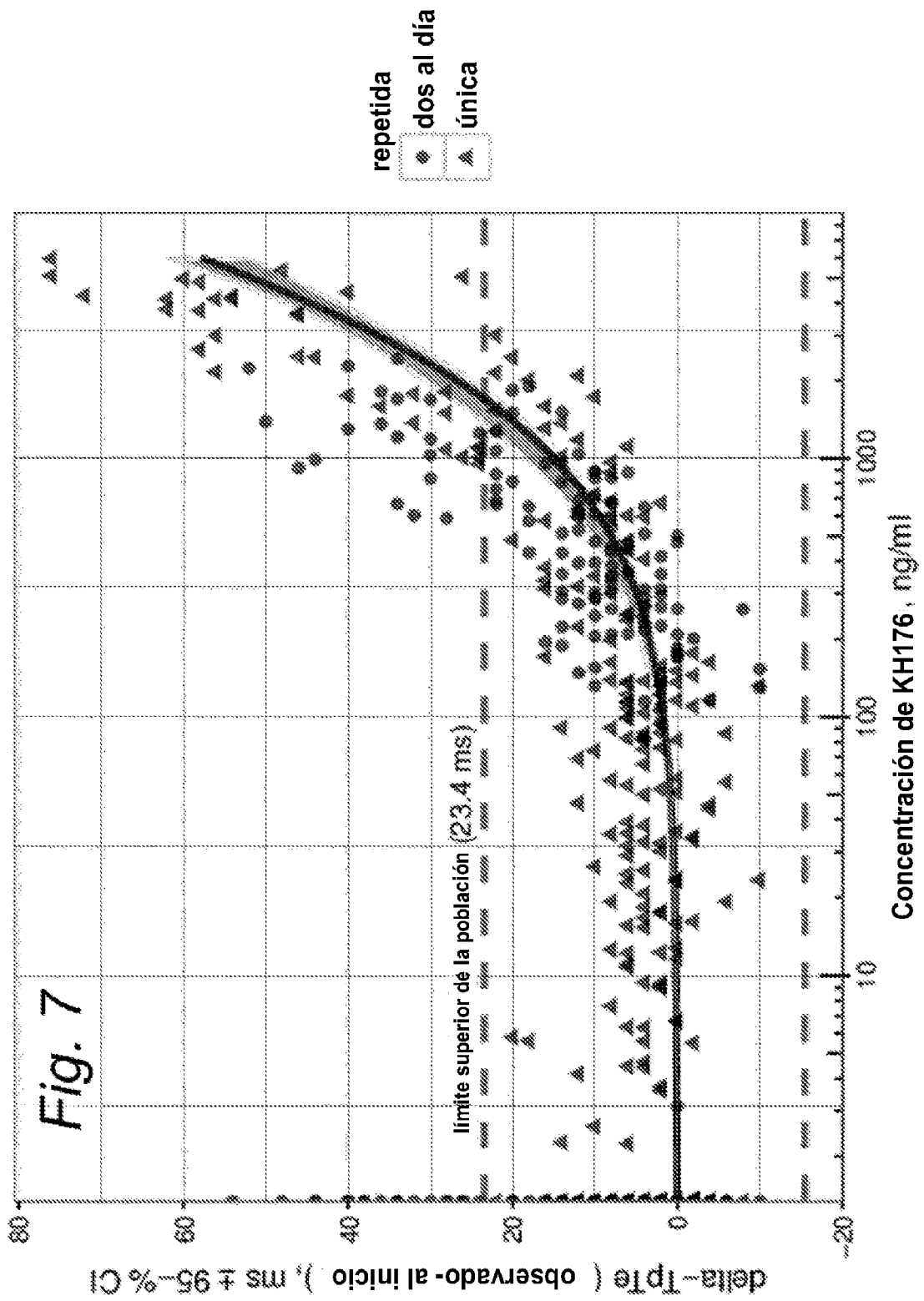


Fig. 8

