

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 823 728**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/122</b>	(2006.01)	<b>C07C 41/30</b>	(2006.01)
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)	<b>C07C 46/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)	<b>C07C 46/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/055</b>	(2006.01)	<b>C07C 46/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/05</b>	(2006.01)	<b>C07C 50/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/12</b>	(2006.01)	<b>C07C 50/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/275</b>	(2006.01)		
<b>C07C 37/07</b>	(2006.01)		
<b>C07C 39/08</b>	(2006.01)		
<b>C07C 41/16</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2006 PCT/US2006/036052**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.0007 WO07035496**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2006 E 06814749 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 1933821**

54 Título: **Variantes de cola de agentes terapéuticos con actividad redox para el tratamiento de enfermedades mitocondriales y otras afecciones y la modulación de biomarcadores de energía**

30 Prioridad:

**15.09.2005 US 717678 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.05.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MILLER, GUY, M. y  
HECHT, SIDNEY, M.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 823 728 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

Variantes de cola de agentes terapéuticos con actividad redox para el tratamiento de enfermedades mitocondriales y otras afecciones y la modulación de biomarcadores de energía

5

**Campo técnico**

La solicitud divulga compuestos y composiciones útiles para el tratamiento o la supresión de enfermedades a causa de trastornos mitocondriales, seleccionadas entre el grupo que consiste en ataxia de Friedreich, neuropatía óptica hereditaria de Leber, síndrome de Leigh, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Huntington.

10

**Antecedentes**

15 Las mitocondrias son orgánulos en las células eucariotas, popularmente denominadas la "planta energética" de la célula. La molécula de adenosina trifosfato (ATP) funciona como "moneda de cambio" energética o como portador de la energía en la célula y las células eucariotas obtienen la mayoría de su ATP a partir de procesos bioquímicos llevados a cabo por las mitocondrias. Estos procesos bioquímicos incluyen el ciclo del ácido cítrico (el ciclo de los ácidos tricarbóxicos o ciclo de Krebs), que genera nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH + H<sup>+</sup>) a partir de nicotinamida adenina dinucleótido oxidado (NAD<sup>+</sup>) y la fosforilación oxidativa, durante la que el NADH + H<sup>+</sup> se vuelve a oxidar en NAD<sup>+</sup>. (El ciclo del ácido cítrico también reduce la flavina adenina dinucleótido o FAD, en FADH<sub>2</sub>; el FADH<sub>2</sub> también participa en la fosforilación oxidativa).

20

25 Los electrones liberados por la oxidación del NADH + H<sup>+</sup> son transportados a lo largo de una serie de complejos de proteínas (complejo I, complejo II, complejo III y complejo IV) conocida como la cadena respiratoria. Estos complejos están incluidos en la membrana interna de la mitocondria. El complejo IV, al final de la cadena, transfiere los electrones a oxígeno, que se reduce formando agua. La energía liberada a medida que estos electrones atraviesan los complejos se emplea para generar un gradiente de protones a través de la membrana interna de la mitocondria, lo que crea un potencial electroquímico a través de la membrana interna. Otro complejo de proteínas, el complejo V (que no está asociado directamente con los complejos I, II, III y IV) usa la energía almacenada por el gradiente electroquímico para convertir el ADP en ATP.

25

30

35 El ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa van precedidos por la glucólisis, en la que una molécula de glucosa se degrada en dos moléculas de piruvato, con la generación neta de dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. Las moléculas de piruvato entran en las mitocondrias, donde se oxidan completamente en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O por medio de fosforilación oxidativa (el proceso general se conoce como la respiración aeróbica). La oxidación completa de las dos moléculas de piruvato en dióxido de carbono y agua proporciona al menos aproximadamente 28-29 moléculas de ATP, además de las 2 moléculas de ATP generadas mediante la transformación de la glucosa en dos moléculas de piruvato. En caso de que no se disponga de oxígeno, la molécula de piruvato no entra en las mitocondrias, y en cambio se convierte en lactato, en el proceso de la respiración anaeróbica.

35

40

45 El rendimiento neto general por molécula de glucosa es por tanto de al menos aproximadamente 30-31 moléculas de ATP. El ATP se usa para proporcionar energía, directa o indirectamente, prácticamente a cada una de las reacciones bioquímicas en la célula. Por tanto, las (aproximadamente) 28 o 29 moléculas de ATP adicionales aportadas por la fosforilación oxidativa durante la respiración aeróbica son fundamentales para el funcionamiento adecuado de la célula. La ausencia de oxígeno bloquea la respiración aeróbica y dará como resultado la eventual muerte de prácticamente todos los organismos aerobios; unos cuantos organismos, tales como las levaduras, tienen la capacidad de sobrevivir usando respiración aeróbica o anaeróbica.

45

50 Cuando las células en un organismo son privadas temporalmente de oxígeno, se usa la respiración anaeróbica hasta que se vuelve a disponer de oxígeno o la célula muere. El piruvato generado durante la glucólisis se convierte en lactato durante la respiración anaeróbica. Se cree que la acumulación de ácido láctico es responsable de la fatiga muscular durante los periodos de actividad intensa, cuando no puede suministrarse oxígeno a las células musculares. Cuando se vuelve a disponer de oxígeno, el lactato se vuelve a convertir en piruvato para su uso en la fosforilación oxidativa.

55

60 Los defectos genéticos en las proteínas que forman la cadena respiratoria causan graves patologías. Una de dichas enfermedades es la ataxia de Friedreich (FRDA o FA). La ataxia de Friedreich es un trastorno neurodegenerativo y cardiod degenerativo autosómico recesivo causado por niveles reducidos de la proteína frataxina. La frataxina es importante para el ensamblaje de cúmulos de hierro-azufre en los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Se estima que la prevalencia de la FRDA en los Estados Unidos es de 1 por cada 22.000-29.000 personas (véase la dirección de Internet [www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001411.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001411.htm)) a 1 por cada 50.000 personas (dirección de Internet [www.unc-cares.org/health\\_info/ADAM/Articles/001411.asp](http://www.unc-cares.org/health_info/ADAM/Articles/001411.asp)). La enfermedad provoca la pérdida progresiva de la coordinación motora voluntaria (ataxia) y complicaciones cardíacas. Los síntomas normalmente comienzan en la infancia y la enfermedad empeora progresivamente a medida que los pacientes envejecen; en última instancia, los pacientes quedan postrados en una silla de ruedas debido a las discapacidades motoras.

65

Otra enfermedad relacionada con la disfunción motora es la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON). La enfermedad se caracteriza por ceguera, que se produce de media entre los 27 y los 34 años de edad (dirección de Internet [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=535000](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=535000)); la ceguera puede desarrollarse simultáneamente en ambos ojos o secuencialmente (un ojo desarrollará ceguera seguido del otro una media de dos meses después). También pueden producirse otros síntomas, tales como anomalías cardíacas y complicaciones neurológicas.

Otro síndrome devastador más causado por defectos mitocondriales es la miopatía mitocondrial, encefalopatía, lactacidosis e ictus (MELAS). La enfermedad puede manifestarse en bebés, niños o adultos jóvenes. Los ictus, acompañados por vómitos y convulsiones, son uno de los síntomas más graves; se ha especulado con que el deterioro metabólico de las mitocondrias en ciertas áreas del cerebro es responsable de la muerte celular y las lesiones neurológicas, en lugar del deterioro del flujo sanguíneo que se produce en el ictus isquémico. Normalmente hay presencia de otras complicaciones graves, incluyendo síntomas neurológicos y se producen niveles elevados de ácido láctico en la sangre.

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

Las cuatro enfermedades anteriores parecen estar causadas por defectos en el complejo I de la cadena respiratoria. La transferencia de electrones del complejo I al resto de la cadena respiratoria está mediada por el componente de coenzima Q (también conocido como ubiquinona). La coenzima Q oxidada (CoQ<sup>ox</sup> o ubiquinona) se reduce por el complejo I en coenzima Q reducida (CoQ<sup>red</sup> o ubiquinol). La coenzima Q reducida transfiere posteriormente sus electrones al complejo III de la cadena respiratoria (saltándose el complejo II), donde se vuelve a oxidar en CoQ<sup>ox</sup> (ubiquinona). Entonces, CoQ<sup>ox</sup> puede participar en iteraciones adicionales de la transferencia de electrones.

Hay muy pocos tratamientos disponibles para pacientes que padecen estas enfermedades. Recientemente, se ha propuesto el compuesto idebenona para el tratamiento de la ataxia de Friedreich. Aunque los efectos clínicos de la idebenona han sido relativamente modestos, las complicaciones de las enfermedades mitocondriales pueden ser tan graves que las terapias con una eficacia tan solo marginal son preferibles al transcurso no tratado de la enfermedad. Otro compuesto, MitoQ, se ha propuesto para el tratamiento de trastornos mitocondriales (véase la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2005/0043553); aún no se han comunicado los resultados clínicos para MitoQ. Para el KSS, se ha demostrado que la administración de coenzima Q10 (CoQ10) y de suplementos vitamínicos tiene efectos beneficiosos transitorios en casos individuales.

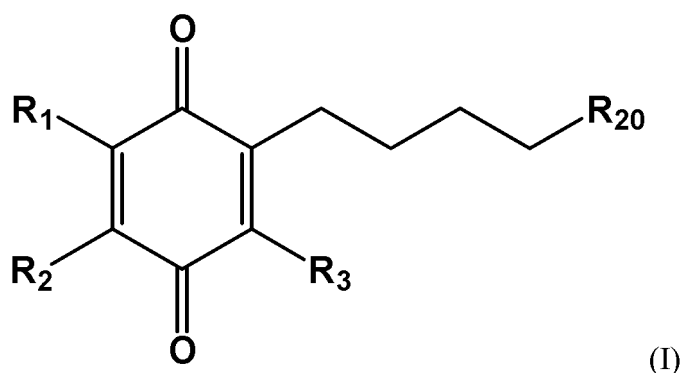
Por consiguiente, hay una necesidad urgente no satisfecha de tratamientos eficaces para trastornos mitocondriales, tales como la ataxia de Friedreich, la neuropatía óptica hereditaria de Leber, MELAS y el síndrome de Kearns-Sayre.

La capacidad para ajustar la producción biológica de energía tiene implicaciones más allá de las enfermedades descritas anteriormente. Diversos trastornos diferentes pueden dar como resultado niveles subóptimos de biomarcadores de energía (también denominados en ocasiones indicadores de la función energética), tales como los niveles de ATP. También se necesitan tratamientos para estos trastornos, para modular uno o más biomarcadores de energía para mejorar la salud del paciente. En otras aplicaciones, puede ser deseable modular ciertos biomarcadores de energía fuera de sus valores normales en un individuo que no padece una enfermedad. Por ejemplo, en caso de que un individuo se someta a una tarea extremadamente agotadora, puede ser deseable aumentar el nivel de ATP en dicho individuo.

El documento WO 2005/032544 se refiere a un método de tratamiento o mejora de trastornos mitocondriales. El documento WO 00/50043 se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno mitocondrial usando un nucleósido a base de piridina.

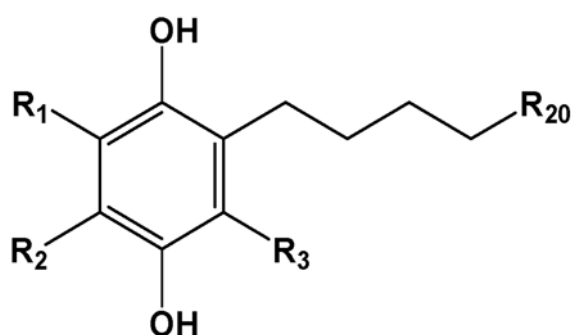
## Divulgación de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que es de fórmula:



(I)

o



(I-red)

5

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; t-butilo; ciclobutilo; -ciclopropil-metilo; -metil-ciclopropilo; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde la porción de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; -CN; y -F; y R<sub>20</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> y -alquino C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;

10

o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato o hidrato del mismo para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mitocondrial seleccionado entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; ataxia de Friedreich (FA); enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); y enfermedad de Huntington; en un sujeto, en donde el sujeto es un mamífero. Todos los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Los grupos R<sub>20</sub> pueden ser lineales o ramificados. El alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> contiene al menos un doble enlace. El alquino C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> contiene al menos un triple enlace.

15

En una realización de los compuestos anteriormente citados de fórmula I, se añade la condición de que R<sub>20</sub> no puede ser n-alquilo C<sub>6</sub>, n-alquilo C<sub>7</sub> o n-alquilo C<sub>11</sub>. En otra realización de los compuestos anteriormente citados de fórmula I, se añade la condición de que cuando R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son todos metilo, R<sub>20</sub> no puede ser n-alquilo C<sub>6</sub>, n-alquilo C<sub>7</sub> o n-alquilo C<sub>11</sub>. También pueden añadirse una o ambas condiciones a cualquier realización de fórmula I descrita en el presente documento.

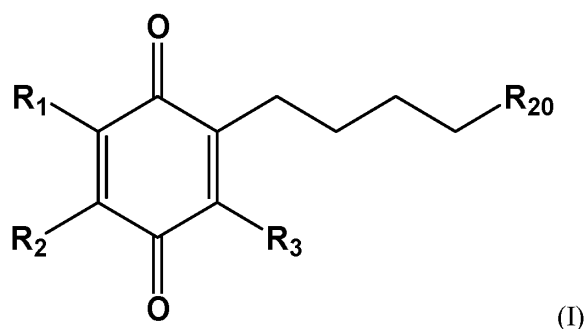
20

En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I, con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no es metilo; y todos los estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

25

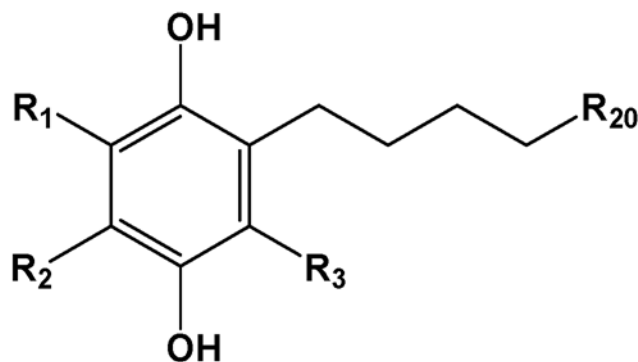
En otra realización, la invención abarca un compuesto que es de fórmula:

30



(I)

o



(I-red)

5

en donde R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; en donde R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; en donde R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; y R<sub>20</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> y -alquino C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; con la condición de que R<sub>20</sub> excluye n-alquilo C<sub>6</sub>, n-alquilo C<sub>7</sub> y n-alquilo C<sub>11</sub> cuando R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son todos metilo; o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato o hidrato del mismo.

10

15

En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; en donde R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; y en donde R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropilmetilo y -metil-ciclopropilo; con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no es metilo; y todos los estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

20

25

En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, n-propilo y n-butilo, con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no es metilo; y todos los estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

30

En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>; y todos los estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

35

En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; en donde R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; y en donde R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y metilciclopropilo; y todos los estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

40

45

En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I en donde uno cualquiera de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es metilo y los grupos restantes se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>; y todos los estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos e hidratos de los mismos. Los grupos alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo.

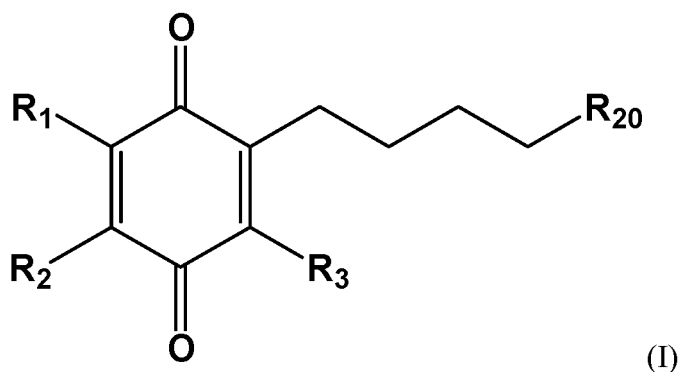
50

En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I en donde cualesquiera dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo y el grupo restante se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>; y todos los estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, solvatos e hidratos de los mismos. El grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo.

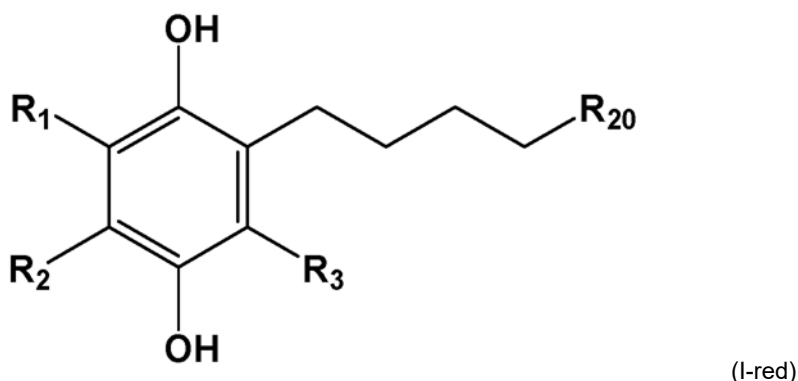
En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son todos metilo, a condición de que R<sub>20</sub> no puede ser n-alquilo C<sub>6</sub>, n-alquilo C<sub>7</sub> o n-alquilo C<sub>11</sub>. En una realización adicional con esta condición, uno y solo uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es metilo. En una realización adicional con esta condición, dos y solo dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo. En una realización adicional con esta condición, los tres de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo.

En otra variación, en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula I, el alquenilo puede incluir sitios adyacentes de insaturación (por ejemplo, alenilo, de la forma -C=C=C-). En otra variación, en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula I, el alquenilo excluye sitios adyacentes de insaturación, tales como alenilo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula



15 o

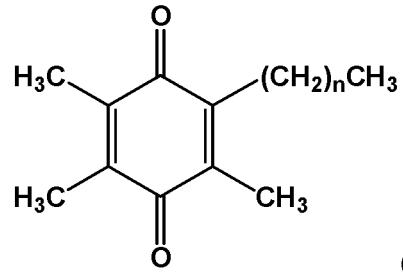


20 en donde R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo;  
 en donde R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo;  
 25 en donde R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; y  
 R<sub>20</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> y -alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;  
 con la condición de que R<sub>20</sub> excluye n-alquilo C<sub>6</sub>, n-alquilo C<sub>7</sub> y n-alquilo C<sub>11</sub> cuando R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son todos metilo;  
 o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato o hidrato del mismo.

30 La invención también proporciona este compuesto para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mitocondrial seleccionado entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; ataxia de Friedreich (FA); enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); y enfermedad de Huntington.

35 En otra realización, el compuesto o el compuesto para su uso de acuerdo con la invención es el compuesto de fórmula (I).

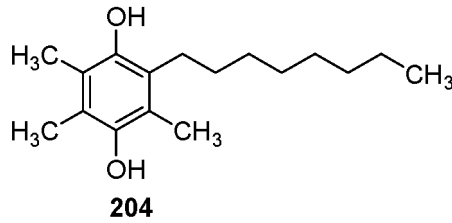
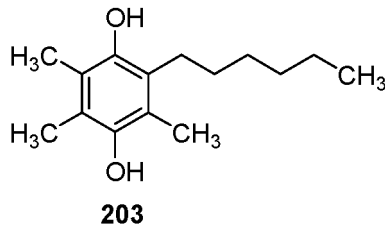
En otra realización, el compuesto o el compuesto para su uso de acuerdo con la invención es el compuesto de fórmula:



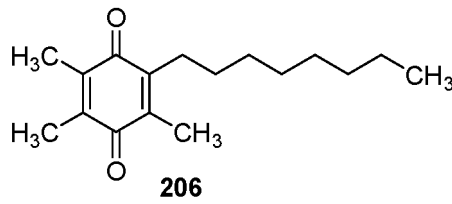
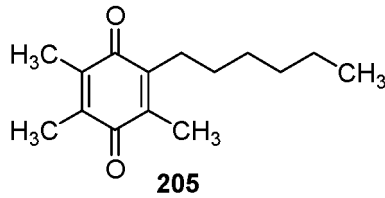
(105),

en donde n es un número entero de 4 a 23.

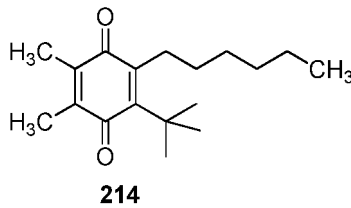
- 5 En otra realización, el compuesto para su uso de acuerdo con la invención se selecciona entre el grupo que consiste en



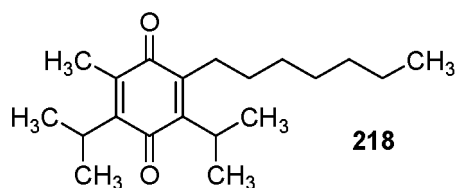
10



15



y



5 En cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial se selecciona entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; ataxia de Friedreich (FA); enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); y enfermedad de Huntington.

10 En otra realización, que incluye cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial se selecciona entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; y ataxia de Friedreich (FA).

En otra realización de la invención, que incluye cualquiera de las realizaciones anteriores, el trastorno mitocondrial es ataxia de Friedreich (FRDA). En otra realización de la invención, el trastorno mitocondrial es neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON). En otra realización de la invención, el trastorno mitocondrial es enfermedad de Parkinson.

15 Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a sujetos que padecen un trastorno mitocondrial para modular uno o más de los diversos biomarcadores de energía, incluyendo, pero sin limitación, los niveles de ácido láctico (lactato), ya sea en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo o líquido ventricular cerebral; los niveles de ácido pirúvico (piruvato), ya sea en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo o líquido ventricular cerebral; las relaciones de lactato/piruvato, ya sea en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo o líquido ventricular cerebral; los niveles de fosfocreatina, los niveles de NADH (NADH +H<sup>+</sup>) o NADPH (NADPH+H<sup>+</sup>); los niveles de NAD o NADP; los niveles de ATP; los niveles de coenzima Q reducida (CoQ<sup>red</sup>); los niveles de coenzima Q oxidada (CoQ<sup>ox</sup>); los niveles de coenzima Q total (CoQ<sup>tot</sup>); los niveles de citocromo C oxidado; los niveles de citocromo C reducido; la relación de citocromo C oxidado/citocromo C reducido; los niveles de acetoacetato; los niveles de beta-hidroxi butirato; la relación de acetoacetato/beta-hidroxi butirato; los niveles de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG); los niveles de especies de oxígeno reactivo; el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>), la producción de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), el cociente respiratorio (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>) y para modular la intolerancia al ejercicio (o por el contrario, modular la tolerancia al ejercicio) y para modular el umbral anaeróbico. Los biomarcadores de energía pueden medirse en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo, líquido cerebroventricular, sangre arterial, sangre venosa o cualquier otro fluido corporal, gas corporal u otra muestra biológica útil para dicha medición. En un aspecto de la presente divulgación, se modulan los niveles hasta un valor a menos de 2 desviaciones típicas del valor en un sujeto sano. En otro aspecto, se modulan los niveles hasta un valor a menos de 1 desviación típica del valor en un sujeto sano. En otro aspecto, los niveles en un sujeto cambian en al menos aproximadamente un 10 % por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro aspecto, los niveles cambian en al menos aproximadamente un 20 % por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro aspecto, los niveles cambian en al menos aproximadamente un 30 % por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro aspecto, los niveles cambian en al menos aproximadamente un 40 % por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro aspecto, los niveles cambian en al menos aproximadamente un 50 % por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro aspecto, los niveles cambian en al menos aproximadamente un 75 % por encima o por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación. En otro aspecto, los niveles cambian en al menos aproximadamente un 100 % por encima o al menos un 90 % por debajo del nivel en el sujeto antes de la modulación.

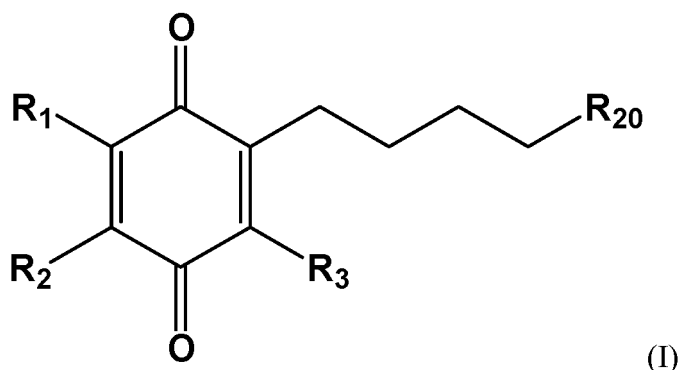
45 En otra realización, que incluye cualquiera de las realizaciones anteriores, el sujeto o los sujetos en los que se lleva a cabo el tratamiento o la supresión de un trastorno mitocondrial se selecciona entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; ataxia de Friedreich (FA); enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); y enfermedad de Huntington se seleccionan entre el grupo que consiste en sujetos que se someten a actividad física extenuante o prolongada; sujetos con problemas crónicos de energía; sujetos con problemas respiratorios crónicos; mujeres gestantes; mujeres gestantes durante el parto; neonatos; neonatos prematuros; sujetos expuestos a ambientes extremos; sujetos expuestos a ambientes cálidos; sujetos expuestos a ambientes fríos; sujetos expuestos a ambientes con un contenido de dióxido de carbono mayor que la media; sujetos expuestos a ambientes con niveles de contaminación ambiental mayores que la media; viajeros de líneas aéreas; asistentes de vuelo; sujetos a altitudes elevadas; sujetos que viven en ciudades con una calidad del aire inferior a la media; sujetos que trabajan en ambientes donde se degrada la calidad del aire; sujetos con enfermedades pulmonares; sujetos con una capacidad pulmonar inferior a la media; pacientes con tuberculosis; pacientes con cáncer de pulmón; pacientes con enfisema; pacientes con fibrosis quística; sujetos que se recuperan de una cirugía; sujetos que se recuperan de una enfermedad; sujetos ancianos; sujetos ancianos que experimentan una vitalidad reducida; sujetos que padecen fatiga crónica; sujetos que padecen síndrome de fatiga crónica; sujetos que sufren traumatismo agudo; sujetos en estado de shock; sujetos que requieren administración aguda de oxígeno; sujetos que requieren administración crónica de oxígeno; u otros sujetos con demandas de energía agudas, crónicas o continuas que pueden beneficiarse del potenciamiento de los

biomarcadores de energía.

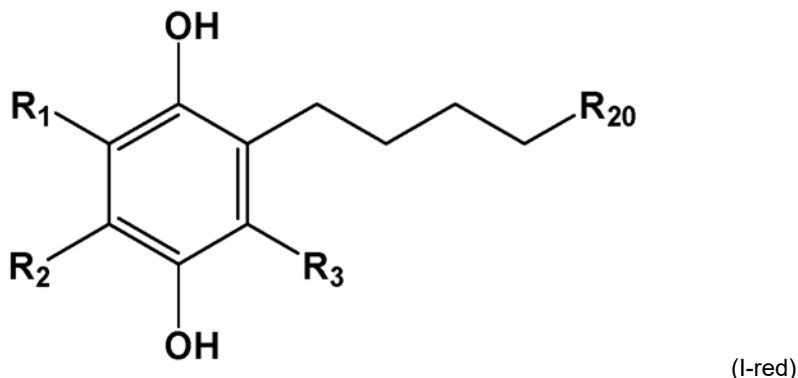
En otra realización, la invención abarca uno o más compuestos de fórmula I en combinación con un excipiente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En otra realización, la invención abarca el uso de uno o más compuestos de fórmula I o de fórmula I-red en terapia. En otra realización, la invención abarca el uso de uno o más compuestos de fórmula I en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad mitocondrial seleccionada entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; ataxia de Friedreich (FA); enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); y enfermedad de Huntington.

La presente invención abarca el uso de un compuesto que es de fórmula



15 o



20 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan entre el grupo que consiste en metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; t-butilo; ciclobutilo; -ciclopropil-metilo; -metil-ciclopropilo; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde la porción de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; -CN; y -F; y R<sub>20</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> y -alquino C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato o hidrato del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mitocondrial seleccionada entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; ataxia de Friedreich (FA); enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); y enfermedad de Huntington; en un sujeto, en donde el sujeto es un mamífero.

30 Para todos los compuestos, usos y métodos descritos anteriormente, también puede usarse la forma de quinona en su forma reducida (hidroquinona) cuando se desee. Asimismo, la forma de hidroquinona también puede usarse en su forma oxidada (quinona) cuando se desee. La frase "compuestos de fórmula (I)" pretende incluir la forma tanto oxidada como reducida de los compuestos, a menos que se especifique otra cosa. La invención se define en las reivindicaciones.

35 **Modos para llevar a cabo la invención**

La invención abarca compuestos útiles para tratar o suprimir enfermedades mitocondriales seleccionadas entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; ataxia de Friedreich (FA); enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); y enfermedad de Huntington. Los agentes terapéuticos con actividad redox para el tratamiento o la supresión de enfermedades mitocondriales y aspectos relacionados de la

invención se describen con más detalle en el presente documento.

Por "sujeto", "individuo" o "paciente" se entiende un organismo individual, preferentemente un vertebrado, más preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano.

5 El "tratamiento" de una enfermedad con los compuestos y métodos analizados en el presente documento se define como la administración de uno o más de los compuestos analizados en el presente documento, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para reducir o eliminar o bien la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad o para retrasar 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 analizados en el presente documento se define como la administración de uno o más de los compuestos analizados en el presente 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 los síntomas adversos de la enfermedad en un sujeto, mientras que la supresión se produce antes de que se manifiesten los síntomas adversos de la enfermedad en un sujeto. La supresión puede ser parcial, sustancialmente total o total. Debido a que muchos de los trastornos mitocondriales son hereditarios, puede usarse detección sistemática genética para identificar pacientes en riesgo de la enfermedad. Los compuestos divulgados en el presente documento y los usos de la invención pueden administrarse o practicarse en pacientes asintomáticos en riesgo de desarrollar los síntomas clínicos de la enfermedad, para suprimir la aparición de cualquier síntoma adverso. El "uso terapéutico" de los compuestos analizados 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, como se ha definido anteriormente. Una "cantidad eficaz" de un compuesto es una cantidad del compuesto suficiente para modular, normalizar o potenciar uno o más biomarcadores de energía (donde la modulación, normalización y potenciación se definen más adelante). Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad del compuesto, que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para reducir o eliminar una enfermedad o uno o más síntomas de una enfermedad o para retardar la progresión de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad o para reducir la gravedad de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad o para suprimir la manifestación clínica de una enfermedad o para suprimir la manifestación de los síntomas adversos de una enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Una "cantidad eficaz" de un compuesto abarca tanto una cantidad terapéuticamente eficaz, así como una cantidad eficaz para modular, normalizar o potenciar uno o más biomarcadores de energía en un sujeto.

La "modulación" de o "modular", un biomarcador de energía significa cambiar el nivel del biomarcador de energía hacia un valor deseado o cambiar el nivel del biomarcador de energía en una dirección deseada (por ejemplo, aumentar o reducir). La modulación puede incluir, pero sin limitación, normalización y potenciación como se definen a continuación.

"Normalización" de o "normalizar", un biomarcador de energía se define como cambiar el nivel del biomarcador de energía de un valor patológico hacia un valor normal, donde el valor normal del biomarcador de energía puede ser 1) el nivel del biomarcador de energía en una persona o un sujeto sano o 2) un nivel del biomarcador de energía que alivia uno o más síntomas no deseables en la persona o sujeto. Es decir, normalizar un biomarcador de energía que está reducido en una patología significa aumentar el nivel del biomarcador de energía hacia el valor normal (sano) o hacia un valor que alivia un síntoma no deseable; normalizar un biomarcador de energía que está elevado en una patología significa reducir el nivel del biomarcador de energía hacia el valor normal (sano) o hacia un valor que alivia un síntoma no deseable.

"Potenciación" de o "potenciar", biomarcadores de energía significa cambiar intencionadamente el nivel de uno o más biomarcadores de energía fuera de su valor normal o el valor antes de la potenciación, para lograr un efecto beneficioso o deseado. Por ejemplo, en una situación donde se impone una demanda de energía significativa en un sujeto, puede ser deseable aumentar el nivel de ATP en dicho sujeto hasta un nivel por encima del nivel normal de ATP en dicho sujeto. La potenciación también puede tener un efecto beneficioso en un sujeto que padece una enfermedad o patología, tal como una enfermedad mitocondrial, en que la normalización de un biomarcador de energía puede no lograr el resultado óptimo para el sujeto; en dichos casos, la potenciación de uno o más biomarcadores de energía puede ser beneficiosa, por ejemplo, los niveles de ATP por encima de lo normal o los niveles de ácido láctico (lactato) menores de lo normal pueden ser beneficiosos para dicho sujeto.

Por modular, normalizar o potenciar el biomarcador de energía de coenzima Q se entiende modular, normalizar o potenciar la variante o las variantes de la coenzima Q que es predominante en la especie de interés. Por ejemplo, la variante de la coenzima Q que predomina en los seres humanos es la coenzima Q10. Si una especie o sujeto tiene más de una variante de coenzima Q presente en cantidades significativas (es decir, presente en cantidades que, cuando se modulan, normalizan o potencian, pueden tener un efecto beneficioso en la especie o el sujeto), modular, normalizar o potenciar la coenzima Q puede referirse a modular, normalizar o potenciar cualquiera o todas las variantes de coenzima Q presentes en la especie o el sujeto.

Aunque los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en forma del compuesto neutro (no de sal), la descripción pretende abarcar todas las sales de los compuestos descritos en el presente documento, además de los compuestos no de sal, así como métodos de uso de dichas sales de los compuestos. En una realización, las

sales de los compuestos comprenden sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que pueden administrarse como fármacos o agentes farmacéuticos a seres humanos y/o animales y que, tras su administración, conservan al menos parte de la actividad biológica del compuesto libre (compuesto neutro o compuesto no de sal). Puede prepararse la sal deseada de un compuesto básico mediante métodos conocidos por los expertos en la materia tratando el compuesto con un ácido. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero sin limitación, 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. También pueden prepararse sales de compuestos básicos con aminoácidos, tales como sales de aspartato y sales de glutamato. Puede prepararse la sal deseada de un compuesto ácido mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, tratando el compuesto con una base. Los ejemplos de sales inorgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero sin limitación, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio; sales de amonio; y sales de aluminio. Los ejemplos de sales orgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero sin limitación, procaína, dibencilamina, N-etilpiperidina, N,N'-dibenciletildiamina y sales de trietilamina. También pueden prepararse sales de compuestos ácidos con aminoácidos, tales como sales de lisina.

La invención también incluye todos los estereoisómeros de los compuestos, incluyendo diastereómeros y enantiómeros. La invención también incluye mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, incluyendo, pero sin limitación, mezclas racémicas. A menos que se indique explícitamente la estereoquímica en una estructura, se pretende que la estructura abarque todos los estereoisómeros posibles del compuesto ilustrado. En caso de que la estereoquímica se indique específicamente para una porción o porciones de una molécula, pero no para otra porción o porciones de una molécula, se pretende que la estructura abarque todos los estereoisómeros posibles para la porción o porciones donde la estereoquímica no se indica explícitamente.

Los profármacos son derivados de los compuestos que por sí mismos son relativamente inactivos, pero que se convierten en el compuesto activo cuando se introduce en el sujeto en el que se usan, por un proceso químico o biológico *in vivo*, tal como una conversión enzimática. Las formulaciones de profármaco adecuadas incluyen, pero sin limitación, conjugados peptídicos de los compuestos divulgados en el presente documento y ésteres de los compuestos divulgados en el presente documento. Se proporciona un análisis adicional de los profármacos adecuados en H. Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Nueva York: Elsevier, 1985; en R. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Boston: Elsevier, 2004; en R.L. Juliano (ed.), *Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs (Annals of the New York Academy of Sciences, v. 507)*, Nueva York: New York Academy of Sciences, 1987; y en E.B. Roche (ed.), *Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs (Symposium sponsored by Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, reunión anual de noviembre de 1976, Orlando, Florida)*, Washington: The Academy, 1977.

Los diversos compuestos divulgados en el presente documento pueden administrarse o bien como agentes terapéuticos por sí mismos o como profármacos que se convertirán en otras sustancias terapéuticamente eficaces o eficaces en el organismo.

También se contemplan metabolitos de los compuestos. Sin embargo, los metabolitos de sustancias que se producen de manera natural en sujetos se excluyen de los compuestos reivindicados de la invención.

Por "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se pretende abarcar metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr), n-propilo (nPr), isopropilo (iPr), butilo (Bu), n-butilo (nBu), isobutilo (iBu), sec-butilo (sBu), t-butilo (tBu), ciclopropilo (ciclPr), ciclobutilo (ciclBu), -ciclopropilmetilo (ciclPr-Me) y -metil-ciclopropilo (Me-ciclPr), donde los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> pueden unirse por medio de cualquier valencia en los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

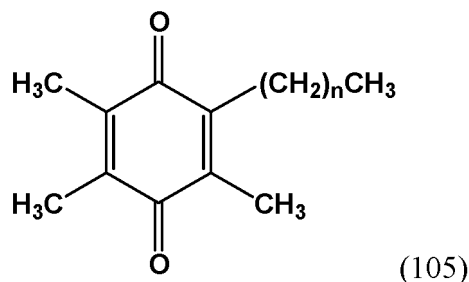
Los sustituyentes "halógeno" o "halo" indican flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

Por "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se pretende abarcar cualquier sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tenga al menos un sustituyente de halógeno; el halógeno puede unirse por medio de cualquier valencia en el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Un subconjunto de haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub> y -Cl<sub>3</sub>. Otro subconjunto de haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es el subconjunto con exactamente un sustituyente de halógeno. Otro subconjunto de haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es el subconjunto de perhaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> con todas las valencias disponibles reemplazadas por halógenos. Otro subconjunto de haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es el subconjunto de perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> con todas las valencias disponibles reemplazadas por flúor. Otro subconjunto de haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es el subconjunto de percloroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> con todas las valencias disponibles reemplazadas por cloro.

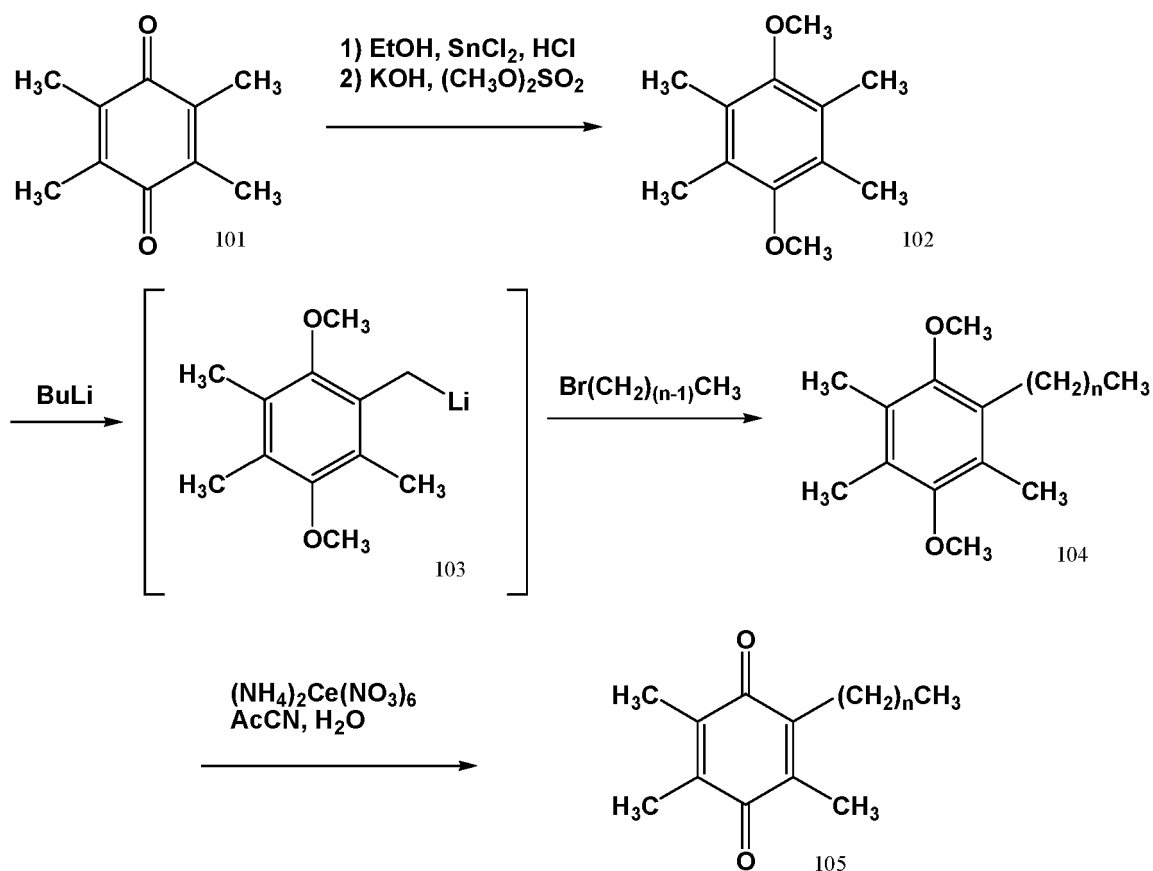
#### Síntesis de compuestos de fórmula I

La síntesis de los compuestos divulgados en el presente documento se logra fácilmente por un experto en la materia. En el documento US 4.393.075 se divulga una síntesis de compuestos de tipo benzoquinona. Pueden encontrarse otros métodos de interés en los documentos US 5.229.385 y US 4.310.465.

Un método para sintetizar compuestos de fórmula I es adaptando la siguiente síntesis para el compuesto (105):



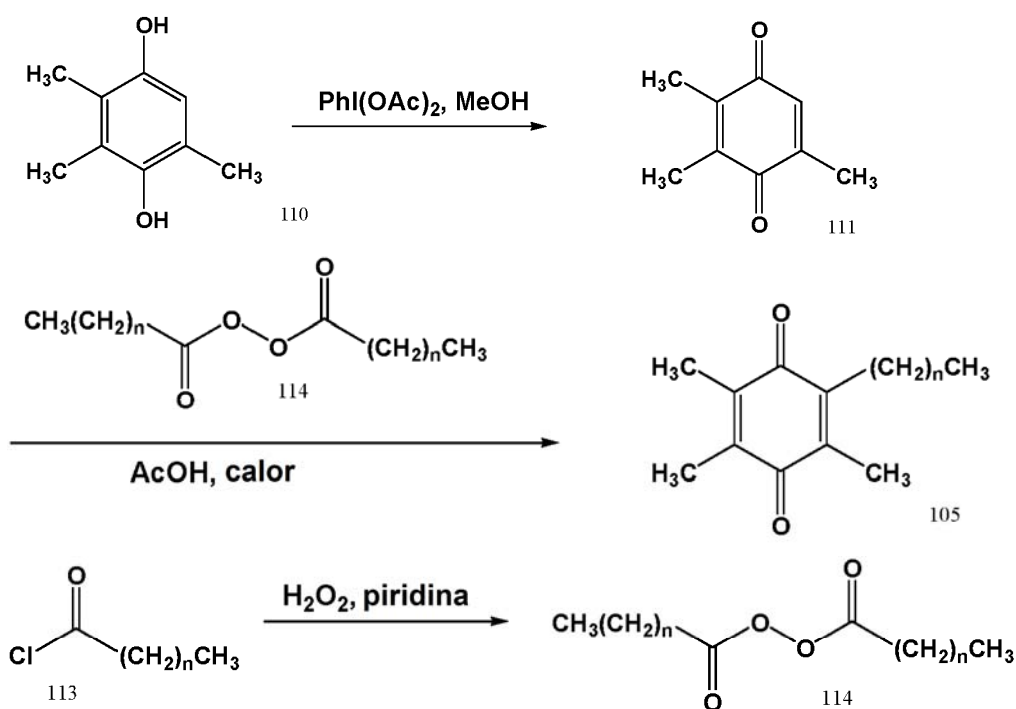
5 que es como se indica a continuación:



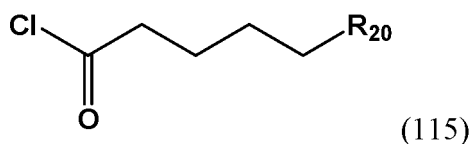
10 donde la química para la conversión de la duroquinona (101) en 3,6-dimetoxi-1,2,4,5-tetrametil-1,4-ciclohexadieno (102) se describe en Thomas *et al.*, *Journal of Organic Chemistry* 51(22):4160 (1986); la química para la conversión de 3,6-dimetoxi-1,2,4,5-tetrametil-1,4-ciclohexadieno (102) en el intermedio de 3,6-dimetoxi-1-metilen litio-2,4,5-trimetil-1,4-ciclohexadieno (103) se describe en Hubscher *et al.*, *Helvetica Chimica Acta* 73(4): 1068 (1990); y la química para la conversión del 3,6-dimetoxi-1-alkil-2,4,5-trimetil-1,4-ciclohexadieno (104) en la 2-alkil-3,5,6-trimetil-1,4-benzoquinona (105) se describe en Shiraishi *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 32(9):2214 (1989). Cabe destacar que, aunque la reacción se ilustra como metilo como R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, pueden usarse otros sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> en las posiciones sustituidas con metilo en el anillo.

20 Esta síntesis puede modificarse fácilmente para producir compuestos con cualquier combinación de cadenas de hidrocarburo saturadas, insaturadas y/o ramificadas usando el compuesto de bromo adecuado, es decir, usando un compuesto de fórmula Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-R<sub>20</sub> para la reacción que convierte 103 en 104, donde R<sub>20</sub> se selecciona independientemente entre -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alquino C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> y -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

25 Otro método para producir compuestos de fórmula I es adaptando la siguiente síntesis:

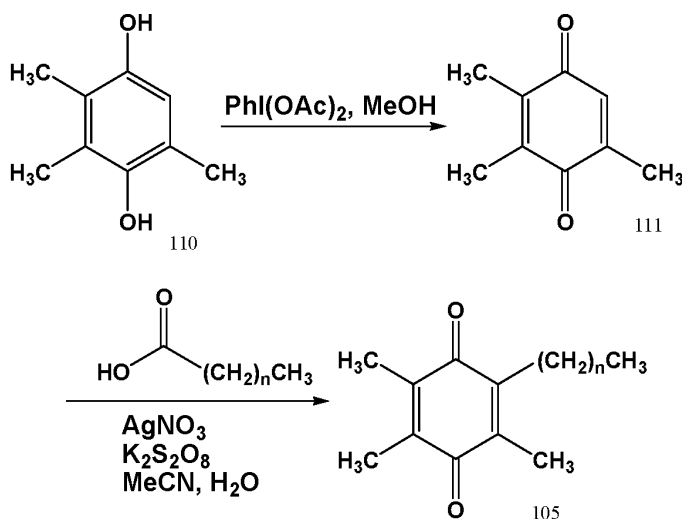


- 5 donde la química para convertir el 1,4-hidroxi-2,3,5-trimetilbenceno (110) en 2,3,5-trimetil-1,4-benzoquinona (111) se describe en Pelter *et al.*, *J. Chem. Soc.*, Perkin Trans. 1, (16), 1891 (1993), la química para convertir el compuesto de benzoquinona (111) en la 2-alkil-3,5,6-trimetil-1,4-benzoquinona (105) se describe en Fieser *et al.*, *Journal of the American Chemical Society* 64(9):2060 (1942) y la química para convertir el cloruro de alcanoilo (113) en el peróxido de dialcanoilo (114) se describe en Silbert *et al.*, *Journal of the American Chemical Society* 81(10):2364 (1959). EL
- 10 siguiente compuesto (115)



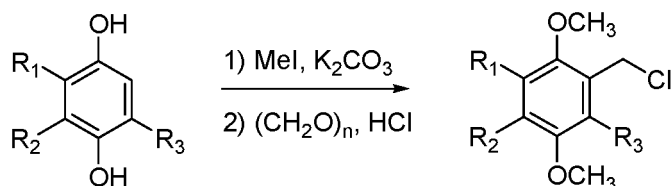
- 15 puede usarse para preparar compuestos de fórmula I por esta vía, comenzando con la 1,4-dihidroxi-2,3,5-sustituida-1,4-benzoquinona adecuada y usando el intermedio (115) adecuado. Nuevamente, aunque la reacción se ilustra como metilo como R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, pueden usarse otros sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> en las posiciones sustituidas con metilo en el anillo.

- 20 Otro método para producir compuestos de fórmula I es mediante el siguiente método sintético de acoplamiento descarboxilante:

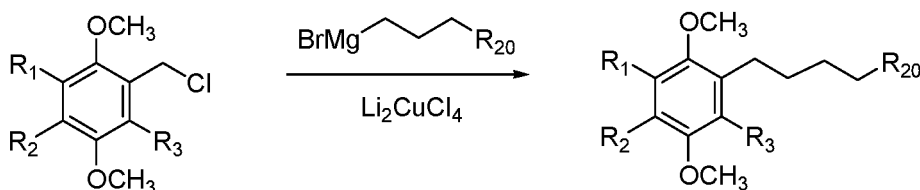


donde la química para convertir el 1,4-hidroxi-2,3,5-trimetilbenceno (110) en 2,3,5-trimetil-1,4-benzoquinona (111) se describe en Pelter *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (16), 1891 (1993) y la química para convertir el compuesto de benzoquinona (111) en la 2-alquil-3,5,6-trimetil-1,4-benzoquinona (105) se describe en Asin-Cayueta *et al.*, *FEBS Letters* 571:9 (2004). Como en el caso anterior, aunque la reacción se ilustra como metilo como R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, pueden usarse otros sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> en las posiciones sustituidas con metilo en el anillo.

Otro método más para producir compuestos de fórmula I usa la química adaptada de Monte, W.T. y Lindbeck, A.C., *Organic Process Research & Development* 5:267-269 (2001), como se indica a continuación. El benzenodiol sustituido en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> se protege con grupos metilo y después se sustituye un hidrógeno por un grupo clorometilo en la valencia en el anillo de benceno ocupada por hidrógeno.



Después, se hace reaccionar el compuesto de clorometilo con un reactivo de Grignard con la forma R<sub>20</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MgX (en donde X es un precursor formador de Grignard, tal como un halógeno o metal que puede transmetalarse con magnesio, tal como litio) para formar el compuesto de fórmula I (reducido) con dioles protegidos.

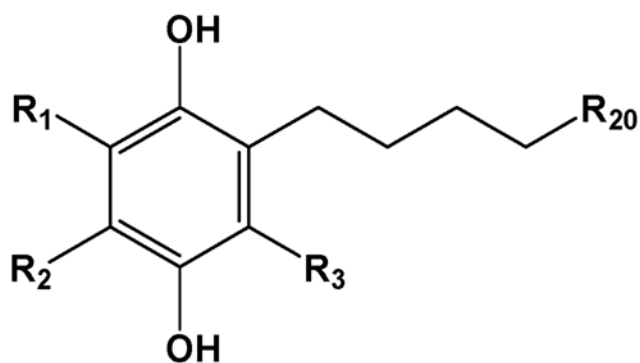


El producto puede oxidarse con la eliminación concomitante de los éteres de metilo para dar compuestos de quinona de fórmula I; posteriormente puede reducirse dicho compuesto con un reactivo adecuado (tal como ditionita de sodio Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) para dar los compuestos de diquinona de fórmula I.

#### 25 Interconvertibilidad de la quinona, formas de dihidroquinona

Las formas de quinona y dihidroquinona de los compuestos divulgados en el presente documento se interconvierten fácilmente con reactivos adecuados. Por ejemplo, la forma de quinona de un compuesto puede reducirse en la forma de dihidroquinona con agentes reductores, tales como ditionita de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>). La forma de hidroquinona puede oxidarse en la forma de quinona con agentes oxidantes, tales como nitrato cérico de amonio o cloruro férrico. Las formas de quinona e hidroquinona también se convierten fácilmente por medios electroquímicos, como se sabe bien en la técnica. Véase, por ejemplo, la sección 33.4 de Streitweiser y Heathcock, *Introduction to Organic Chemistry*, Nueva York: Macmillan, 1976.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula I también pueden prepararse en forma reducida, es decir, donde el "grupo de cabeza" es un resto de benceno-1,4-diol en lugar de una 1,4-benzoquinona. Estos compuestos son de la siguiente fórmula I-Red:



(I-Red)

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>20</sub> son como se describen para la fórmula I y todas las sales, estereoisómeros, solvatos e

hidratos de los mismos.

5 Cuando se comenta la forma de quinona y va seguida de la frase "homólogo reducido de la misma" o "forma reducida" o similares, se pretende que la estructura y la frase posterior abarquen tanto la quinona como la hidroquinona. De manera similar, cuando se comenta la forma de hidroquinona y va seguida de la frase "homólogo oxidado de la misma" o "forma oxidada de la misma" o similares, se pretende que la estructura y la frase posterior abarquen tanto la hidroquinona como la quinona.

10 *Enfermedades susceptibles de ser tratadas o suprimidas con los compuestos y usos divulgados en el presente documento*

15 Se cree que una variedad de enfermedades están causadas o agravadas por trastornos mitocondriales y un procesamiento de la energía alterado y pueden tratarse o suprimirse usando los compuestos y los usos divulgados en el presente documento. Dichas enfermedades incluyen neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, también denominada enfermedad de Leber), atrofia óptica de Leber (LOA) o neuropatía óptica de Leber (LON)), enfermedad de Leigh o síndrome de Leigh, ataxia de Friedreich (FA), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig) y enfermedad de Huntington (que es una enfermedad genética y también una enfermedad neurológica).

20 *Evaluación clínica de la disfunción mitocondrial y eficacia de la terapia*

25 Se usan varios marcadores fácilmente medibles clínicamente para evaluar el estado metabólico de los pacientes con trastornos mitocondriales. Estos marcadores también pueden usarse como indicadores de la eficacia de una terapia determinada, a medida que se mueve el nivel de un marcador del valor patológico al valor sano. Estos marcadores clínicos incluyen, pero sin limitación, uno o más de los biomarcadores de energía previamente analizados, tales como los niveles de ácido láctico (lactato), ya sea en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo o líquido ventricular cerebral; los niveles de ácido pirúvico (piruvato), ya sea en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo o líquido ventricular cerebral; las relaciones de lactato/piruvato, ya sea en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo o líquido ventricular cerebral; los niveles de fosfocreatinina, los niveles de NADH (NADH +H<sup>+</sup>) o NADPH (NADPH+H<sup>+</sup>); los niveles de NAD o NADP; los niveles de ATP; umbral anaeróbico; los niveles de coenzima Q reducida (CoQ<sup>red</sup>); los niveles de coenzima Q oxidada (CoQ<sup>ox</sup>); los niveles de coenzima Q total (CoQ<sup>tot</sup>); los niveles de citocromo C oxidado; los niveles de citocromo C reducido; la relación de citocromo C oxidado/citocromo C reducido; los niveles de acetoacetato, los niveles de β-hidroxi butirato, la relación de acetoacetato/β-hidroxi butirato, los niveles de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG); los niveles de especies de oxígeno reactivo; y los niveles de consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>), los niveles de producción de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>) y el cociente respiratorio (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>). Varios de estos marcadores clínicos se miden rutinariamente en la práctica de los laboratorios de fisiología y proporcionan evaluaciones convenientes del estado metabólico de un sujeto. En un aspecto de la divulgación, el nivel de uno o más biomarcadores de energía en un paciente que padece una enfermedad mitocondrial, tal como ataxia de Friedreich o neuropatía óptica hereditaria de Leber, se mejora en dos desviaciones estándar del nivel medio en un sujeto sano. En otro aspecto de la divulgación, el nivel de uno o más de estos biomarcadores de energía en un paciente que padece una enfermedad mitocondrial, tal como ataxia de Friedreich o neuropatía óptica hereditaria de Leber, se mejora en una desviación típica del nivel medio en un sujeto sano. También puede usarse la intolerancia al ejercicio como indicador de la eficacia de una terapia determinada, donde una mejora en la tolerancia al ejercicio (es decir, una reducción en la intolerancia al ejercicio) indica eficacia de una terapia determinada.

45 Ya se han utilizado varios biomarcadores metabólicos para evaluar la eficacia de la CoQ10 y estos biomarcadores metabólicos pueden monitorizarse como biomarcadores de energía para su uso en los métodos divulgados en el presente documento y para los usos de la presente invención. El piruvato, un producto del metabolismo anaeróbico de la glucosa, se elimina mediante reducción a ácido láctico en una situación anaeróbica o mediante el metabolismo oxidativo, que depende de una cadena respiratoria mitocondrial funcional. La disfunción en la cadena respiratoria puede causar la eliminación inadecuada de lactato y piruvato de la circulación y se observan relaciones elevadas de lactato/piruvato en las citopatías mitocondriales (véase Scriver CR, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7.<sup>a</sup> ed., Nueva York: McGraw-Hill, *Health Professions Division*, 1995; y Munnich *et al.*, *J. Inherit. Metab. Dis.* 15(4):448-55 (1992)). La relación de lactato/piruvato en sangre (Chariot *et al.*, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 118(7):695-7 (1994)) por tanto, se usa ampliamente como prueba no invasiva para la detección de citopatías mitocondriales (véase nuevamente Scriver CR, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7.<sup>a</sup> ed., Nueva York: McGraw-Hill, *Health Professions Division*, 1995; y Munnich *et al.*, *J. Inherit. Metab. Dis.* 15(4):448-55 (1992)) y miopatías mitocondriales tóxicas (Chariot *et al.*, *Arthritis Rheum.* 37(4):583-6 (1994)). Pueden investigarse los cambios en el estado redox de las mitocondrias hepáticas midiendo la relación de cuerpos cetónicos arteriales (acetoacetato/3-hidroxi-butirato: AKBR) (Ueda *et al.*, *J. Cardiol.* 29(2):95-102 (1997)). La excreción urinaria de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) se ha usado normalmente como biomarcador para evaluar el alcance de la reparación del daño en el ADN inducido por ROS en situaciones tanto clínicas como ocupacionales (Erhola *et al.*, *FEBS Lett.* 409(2):287-91 (1997); Honda *et al.*, *Leuk. Res.* 24(6):461-8 (2000); Pilger *et al.*, *Free Radic. Res.* 35(3):273-80 (2001); Kim *et al.* *Environ Health Perspect* 112(6):666-71 (2004)).

65 La espectroscopía por resonancia magnética (RMN) ha sido útil en el diagnóstico de citopatías mitocondriales

demostrando elevaciones en el lactato en el líquido cefalorraquídeo (CSF) y la materia blanca cortical usando RMN de protones ( $^1\text{H}$ -RMN) (Kaufmann *et al.*, *Neurology* 62(8): 1297-302 (2004)). Se ha usado RMN de fósforo ( $^{31}\text{P}$ -RMN) para demostrar los bajos niveles corticales de fosfocreatina (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 baja PCr en músculo esquelético en pacientes con citopatía mitocondrial mediante mediciones bioquímicas directas.

Resulta particularmente útil la prueba de ejercicio como una herramienta de evaluación y de detección sistemática en las miopatías mitocondriales. Una de las características distintivas de las miopatías mitocondriales es una reducción en el consumo de oxígeno máximo en todo el organismo ( $\text{VO}_{2\text{máx}}$ ) (Taivassalo *et al.*, *Brain* 126(Pt 2):413-23 (2003)). Dado que el  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  se determina por el gasto cardíaco (Qc) y la diferencia de extracción de oxígeno periférico (contenido de oxígeno arteriovenoso total), algunas citopatías mitocondriales afectan a la función cardíaca, donde puede alterarse el suministro; sin embargo, la mayoría de las miopatías mitocondriales muestran un déficit característico en la extracción de oxígeno periférico (diferencia de A- $\text{VO}_2$ ) y un suministro de oxígeno potenciado (circulación hiperkinética) (Taivassalo *et al.*, *Brain* 126(Pt 2):413-23 (2003)). Esto puede demostrarse por la falta de desoxigenación inducida por ejercicio de la sangre venosa con mediciones del equilibrio AV directo (Taivassalo *et al.*, *Ann. Neurol.* 51(1):38-44 (2002)) y de manera no invasiva mediante espectroscopía de infrarrojo cercano (Lynch *et al.*, *Muscle Nerve* 25(5):664-73 (2002); van Beekvelt *et al.*, *Ann. Neurol.* 46(4):667-70 (1999)).

Varios de estos biomarcadores se analizan con más detalle a continuación. Debe hacerse hincapié en que, aunque ciertos biomarcadores de energía se analizan y enumeran en el presente documento, los biomarcadores de energía no se limitan a la modulación, la normalización o la potenciación de únicamente estos biomarcadores de energía indicados.

*Niveles de ácido láctico (lactato):* La disfunción mitocondrial normalmente da como resultado niveles anormales de ácido láctico, ya que aumentan los niveles de piruvato y el piruvato se convierte en lactato para mantener la capacidad de glucólisis. La disfunción mitocondrial también puede dar como resultado niveles anormales de  $\text{NADH}+\text{H}^+$ ,  $\text{NADPH}+\text{H}^+$ ,  $\text{NAD}$  o  $\text{NADP}$ , ya que los dinucleótidos de nicotinamida adenina no se procesan eficazmente por la cadena respiratoria. Los niveles de lactato pueden medirse tomando muestras de fluidos corporales adecuados, tales como sangre completa, plasma o líquido cefalorraquídeo. Usando resonancia magnética, pueden medirse los niveles de lactato en prácticamente cualquier volumen del cuerpo deseado, tal como el cerebro.

La medición de la acidosis láctica cerebral usando resonancia magnética en pacientes de MELAS se describe en Kaufmann *et al.*, *Neurology* 62(8): 1297 (2004). Los valores de los niveles de ácido láctico en los ventrículos laterales del cerebro se presentan para dos mutaciones que dan como resultado MELAS, A3243G y A8344G. Los niveles de lactato en sangre completa, plasma y líquido cefalorraquídeo pueden medirse mediante equipos comerciales, tales como el analizador de glucosa y lactato YSI2300 STAT Plus (YSI Life Sciences, Ohio).

*Niveles de NAD, NADP, NADH y NADPH:* La medición de  $\text{NAD}$ ,  $\text{NADP}$ ,  $\text{NADH}$  ( $\text{NADH}+\text{H}^+$ ) o  $\text{NADPH}$  ( $\text{NADPH}+\text{H}^+$ ) puede medirse en diversas técnicas fluorescentes, enzimáticas o electroquímicas, por ejemplo, el ensayo electroquímico descrito en el documento US 2005/0067303.

*Consumo de oxígeno ( $\text{vO}_2$  o  $\text{VO}_2$ ), producción de dióxido de carbono ( $\text{vCO}_2$  o  $\text{VCO}_2$ ) y cociente respiratorio ( $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ):* El  $\text{vO}_2$  normalmente se mide en reposo ( $\text{vO}_2$  en reposo) o con intensidad máxima de ejercicio ( $\text{vO}_2$  máx). De manera óptima, se medirán ambos valores. Sin embargo, para los pacientes gravemente discapacitados, la medición del  $\text{vO}_2$  máx puede ser impráctica. La medición de ambas formas de  $\text{vO}_2$  se logra fácilmente usando equipos estándar de diversos proveedores, por ejemplo, Korr Medical Technologies, Inc. (Salt Lake City, Utah). También puede medirse fácilmente el  $\text{VCO}_2$  y la relación de  $\text{VCO}_2$  a  $\text{VO}_2$  en las mismas condiciones ( $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ , ya sea en reposo como en máxima intensidad de ejercicio) proporciona el cociente respiratorio (RQ).

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

*Tolerancia al ejercicio/intolerancia al ejercicio:* La intolerancia al ejercicio se define como "la capacidad reducida para llevar a cabo actividades que implican movimiento dinámico de los músculos esqueléticos grandes debido a síntomas de disnea o fatiga" (Piña *et al.*, *Circulation* 107:1210 (2003)). La intolerancia al ejercicio normalmente va acompañada de mioglobulinuria, causada por la degradación del tejido muscular y la posterior excreción de mioglobina muscular en la orina. Pueden usarse varias medidas de intolerancia al ejercicio, tales como el tiempo empleado en caminar o correr en una cinta de correr antes del agotamiento, el tiempo empleado en una bicicleta de ejercicio (bicicleta estática) antes del agotamiento y similares. El tratamiento con los compuestos divulgados en el presente documento y los usos de la invención puede dar como resultado una mejora de aproximadamente un 10 % o más en la tolerancia al ejercicio (por

- ejemplo, un aumento de aproximadamente un 10 % o más en el tiempo hasta el agotamiento, por ejemplo, de 10 minutos a 11 minutos), una mejora de aproximadamente un 20 % o más en la tolerancia al ejercicio, una mejora de aproximadamente un 30 % o más en la tolerancia al ejercicio, una mejora de aproximadamente un 40 % o más en la tolerancia al ejercicio, una mejora de aproximadamente un 50 % o más en la tolerancia al ejercicio, una mejora de aproximadamente un 75 % o más en la tolerancia al ejercicio o una mejora de aproximadamente un 100 % o más en la tolerancia al ejercicio. Aunque en rigor la tolerancia al ejercicio no es un biomarcador de energía, la modulación, normalización o potenciación de los biomarcadores de energía incluye la modulación, normalización o potenciación de la tolerancia al ejercicio.
- De manera similar, las pruebas para los valores normales y anormales de los niveles de ácido pirúvico (piruvato), la relación de lactato/piruvato, los niveles de ATP, el umbral anaeróbico, los niveles de coenzima Q reducida (CoQ<sup>red</sup>), los niveles de coenzima Q oxidada (CoQ<sup>ox</sup>), los niveles de coenzima Q total (CoQ<sup>tot</sup>), los niveles de citocromo C oxidado, los niveles de citocromo C reducido, la relación de citocromo C oxidado/citocromo C reducido, los niveles de acetoacetato, los niveles de β-hidroxi butirato, la relación de acetoacetato/β-hidroxi butirato, los niveles de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG); y los niveles de especies de oxígeno reactivas se conocen en la técnica y pueden usarse para evaluar la eficacia de los compuestos divulgados en el presente documento y los usos de la invención. (La modulación, normalización o potenciación de los biomarcadores de energía incluye la modulación, normalización o potenciación del umbral anaeróbico).
- La tabla 1, a continuación, ilustra el efecto que pueden tener varias disfunciones en la bioquímica y los biomarcadores de energía. También indica el efecto físico (tal como un síntoma de enfermedad u otro efecto de la disfunción) normalmente asociado con una disfunción determinada. Obsérvese que cualquiera de los biomarcadores de energía listados en la tabla, además de los biomarcadores de energía indicados en otras partes, también pueden modularse, potenciarse o normalizarse mediante los compuestos divulgados en el presente documento y los usos de la invención.
- RQ = cociente respiratorio; BMR = tasa metabólica basal; HR (CO) = frecuencia cardíaca (gasto cardíaco); T = temperatura corporal (medida preferentemente como temperatura central); AT = umbral anaeróbico; pH = pH sanguíneo (venoso y/o arterial).

Tabla 1

Sitio de disfunción	Evento bioquímico	Biomarcador de energía medible	Efecto físico
Cadena respiratoria	↑ NADH	Δ lactato, Δ de la relación lactato:piruvato; y Δ de la relación de acetoacetato:β-hidroxi butirato	Discrasia metabólica y fatiga
Cadena respiratoria	↓ del gradiente de H <sup>+</sup>	Δ ATP	Disfunción dependiente de órganos
Cadena respiratoria	↓ Flujo de electrones	Δ VO <sub>2</sub> , RQ, BMR, ΔT, AT, pH	Discrasia metabólica y fatiga
Mitocondrias y citosol	↓ ATP, ↓ VO <sub>2</sub>	Δ Trabajo ΔHR (CO)	Intolerancia al ejercicio
Mitocondrias y citosol	↓ ATP	Δ PCr	Intolerancia al ejercicio
Cadena respiratoria	↓ Cit C <sub>Ox/Red</sub>	Δ λ ~700 - 900 nM (espectroscopía de infrarrojo cercano)	Intolerancia al ejercicio
Metabolismo intermediario	↓ <i>Catabolismo</i>	Δ de sustratos marcados con C <sup>14</sup>	Discrasia metabólica y fatiga
Cadena respiratoria	↓ Flujo de electrones	Δ vO <sub>2</sub> venoso mixto	Discrasia metabólica y fatiga
Mitocondrias y citosol	↑ Estrés oxidativo	Δ Tocoferol y tocotrienoles, CoQ10 ácido docosahexanoico	Dudoso
Mitocondrias y citosol	↑ Estrés oxidativo	Δ Glutatión <sub>red</sub>	Dudoso
Mitocondrias y citosol	Oxidación de ácidos nucleicos	8-hidroxi 2-desoxi guanosina	Dudoso
Mitocondrias y citosol	Oxidación de lípidos	ΔIsprostano(s), eicosanoides	Dudoso
Membranas celulares	Oxidación de lípidos	ΔEtano (aliento)	Dudoso
Membranas celulares	Oxidación de lípidos	ΔMalondialdehído	Dudoso

- El tratamiento de un sujeto afectado por una enfermedad mitocondrial de acuerdo con los usos de la invención puede dar como resultado la inducción de una reducción o alivio de los síntomas en el sujeto, por ejemplo, para detener la progresión adicional del trastorno.
- La supresión parcial o completa de la enfermedad mitocondrial puede dar como resultado una reducción de la

gravedad de uno o más de los síntomas que de lo contrario experimentaría el sujeto. Por ejemplo, la supresión parcial de MELAS podría dar como resultado una reducción en el número de episodios similares a ictus o de convulsiones padecidos.

- 5 Uno cualquiera o una combinación de los biomarcadores de energía descritos en el presente documento proporcionan puntos de referencia convenientemente medibles con los que calibrar la eficacia del tratamiento o la terapia supresora. Además, los expertos en la materia conocen otros biomarcadores de energía y pueden monitorizarse para evaluar la eficacia del tratamiento o la terapia supresora.

10 *Uso de los compuestos para la modulación de biomarcadores de energía*

Además de monitorizar los biomarcadores de energía para evaluar el estado del tratamiento o la supresión de enfermedades mitocondriales, los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en sujetos o pacientes para modular uno o más biomarcadores de energía. La modulación de los biomarcadores de energía puede efectuarse para normalizar los biomarcadores de energía en un sujeto o para potenciar los biomarcadores de energía en un sujeto.

La normalización de uno o más biomarcadores de energía se define como restaurar el nivel de uno o más de dichos biomarcadores de energía a niveles normales o prácticamente normales en un sujeto cuyos niveles de uno o más biomarcadores de energía muestran diferencias patológicas respecto de los niveles normales (es decir, niveles en un sujeto sano) o como el cambio de los niveles de uno o más biomarcadores de energía para aliviar los síntomas patológicos en un sujeto. Dependiendo de la naturaleza del biomarcador de energía, dichos niveles pueden mostrar los valores medidos o bien por encima o por debajo de un valor normal. Por ejemplo, un nivel patológico de lactato es normalmente mayor que el nivel de lactato en una persona normal (es decir, sana) y puede ser deseable una reducción del nivel. Un nivel patológico de ATP es normalmente menor que el nivel de ATP en una persona normal (es decir, sana) y puede ser deseable un aumento en el nivel de ATP. Por consiguiente, la normalización de los biomarcadores de energía puede implicar restaurar el nivel de los biomarcadores de energía a dentro de aproximadamente al menos dos desviaciones estándar de la normalidad en un sujeto, más preferentemente a dentro de aproximadamente al menos una desviación típica de la normalidad en un sujeto, a dentro de aproximadamente al menos media desviación típica de la normalidad o a dentro de aproximadamente al menos un cuarto de desviación típica de la normalidad.

Cuando se desea un aumento en el nivel de un biomarcador de energía para normalizar dicho biomarcador de energía, puede aumentarse el nivel del biomarcador de energía a dentro de aproximadamente al menos dos desviaciones típicas de la normalidad en un sujeto, más preferentemente, aumentarse a dentro de aproximadamente al menos una desviación típica de la normalidad en un sujeto, aumentarse a dentro de aproximadamente al menos media desviación típica de la normalidad o aumentarse a dentro de aproximadamente al menos un cuarto de desviación típica de la normalidad, mediante la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la invención. Como alternativa, puede aumentarse el nivel de uno o más de los biomarcadores de energía en al menos aproximadamente un 10 % por encima del nivel del sujeto de los uno o más biomarcadores de energía respectivos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 20 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración, en aproximadamente al menos un 30 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración, en aproximadamente al menos un 40 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración, en aproximadamente al menos un 50 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración, en aproximadamente al menos un 75 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración o en aproximadamente al menos un 100 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración.

Cuando se desea una reducción en un nivel de uno o más biomarcadores de energía para normalizar los uno o más biomarcadores de energía, puede reducirse el nivel de los uno o más biomarcadores de energía hasta un nivel dentro de aproximadamente al menos dos desviaciones típicas de la normalidad en un sujeto, más preferentemente, reducirse a dentro de aproximadamente al menos una desviación típica de la normalidad en un sujeto, reducirse a dentro de aproximadamente al menos media desviación típica de la normalidad o reducirse a dentro de aproximadamente al menos un cuarto de desviación típica de la normalidad, mediante la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la invención. Como alternativa, puede reducirse el nivel de los uno o más biomarcadores de energía en aproximadamente al menos un 10 % por debajo del nivel del sujeto de los uno o más biomarcadores de energía respectivos antes de la administración, en aproximadamente al menos un 20 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración, en aproximadamente al menos un 30 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración, en aproximadamente al menos un 40 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración, en aproximadamente al menos un 50 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración, en aproximadamente al menos un 75 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración o en aproximadamente al menos un 90 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la administración.

La potenciación del nivel de uno o más biomarcadores de energía se define como el cambio de los niveles existentes de uno o más biomarcadores de energía en un sujeto hasta un nivel que proporciona efectos beneficiosos o deseados para el sujeto. Por ejemplo, una persona que se somete a un esfuerzo agotador o a una actividad física vigorosa prolongada, tal como montañismo, podría beneficiarse de niveles aumentados de ATP o de niveles reducidos de lactato. Como se ha descrito anteriormente, la normalización de los biomarcadores de energía puede no lograr el estado óptimo para un sujeto con una enfermedad mitocondrial y dichos sujetos también pueden beneficiarse de la potenciación de los biomarcadores de energía. Los ejemplos de sujetos que pueden beneficiarse de los niveles potenciados de uno o más biomarcadores de energía incluyen, pero sin limitación, sujetos que se someten a actividad física agotadora o prolongada, sujetos con problemas crónicos de energía o sujetos con problemas respiratorios crónicos. Dichos sujetos incluyen, pero sin limitación, mujeres gestantes, en particular, mujeres gestantes durante el parto; neonatos, en particular, neonatos prematuros; sujetos expuestos a ambientes extremos, tales como ambientes cálidos (temperaturas que habitualmente superan aproximadamente 85-86 grados Fahrenheit o aproximadamente 30 grados Celsius durante aproximadamente 4 horas al día o más), ambientes fríos (temperaturas habitualmente inferiores a aproximadamente 32 grados Fahrenheit o aproximadamente 0 grados Celsius durante aproximadamente 4 horas al día o más) o ambientes con un contenido de oxígeno inferior a la media, un contenido de dióxido de carbono superior a la media o niveles de contaminación ambiental superiores a la media (viajeros de líneas aéreas, asistentes de vuelo, sujetos a altitudes elevadas, sujetos que viven en ciudades con una calidad del aire inferior a la media, sujetos que trabajan en ambientes donde se degrada la calidad del aire); sujetos con enfermedades pulmonares o una capacidad pulmonar inferior a la media, tales como pacientes con tuberculosis, pacientes con cáncer de pulmón, pacientes con enfisema y pacientes con fibrosis quística; sujetos que se recuperan de una cirugía o enfermedad; sujetos ancianos, incluyendo sujetos ancianos que experimentan una vitalidad reducida; sujetos que padecen fatiga crónica, incluyendo síndrome de fatiga crónica; sujetos que sufren traumatismo agudo; sujetos en estado de shock; sujetos que requieren administración aguda de oxígeno; sujetos que requieren administración crónica de oxígeno; u otros sujetos con demandas de energía agudas, crónicas o continuas que pueden beneficiarse del potenciamiento de los biomarcadores de energía.

Por consiguiente, cuando un aumento en un nivel de uno o más biomarcadores de energía es beneficioso para un sujeto, la potenciación de los uno o más biomarcadores de energía puede implicar aumentar el nivel del biomarcador de energía o de los biomarcadores de energía hasta aproximadamente al menos un cuarto de desviación típica por encima de la normalidad, aproximadamente al menos media desviación típica por encima de la normalidad, aproximadamente al menos una desviación típica por encima de la normalidad o aproximadamente al menos dos desviaciones típicas por encima de la normalidad. Como alternativa, puede aumentarse el nivel de los uno o más biomarcadores de energía en aproximadamente al menos un 10 % por encima del nivel del sujeto de los uno o más biomarcadores de energía respectivos antes de la potenciación, en aproximadamente al menos un 20 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación, en aproximadamente al menos un 30 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación, en aproximadamente al menos un 40 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación, en aproximadamente al menos un 50 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación, en aproximadamente al menos un 75 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación o en aproximadamente al menos un 100 % por encima del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación.

Cuando se desea una reducción en un nivel de uno o más biomarcadores de energía para potenciar uno o más biomarcadores de energía, puede reducirse el nivel de los uno o más biomarcadores de energía en una cantidad de al menos aproximadamente un cuarto de desviación típica de la normalidad en un sujeto, reducirse en aproximadamente al menos media desviación típica de la normalidad en un sujeto, reducirse en aproximadamente al menos una desviación típica de la normalidad en un sujeto o reducirse en al menos dos desviaciones típicas de la normalidad en un sujeto. Como alternativa, puede reducirse el nivel de los uno o más biomarcadores de energía en aproximadamente al menos un 10 % por debajo del nivel del sujeto de los uno o más biomarcadores de energía respectivos antes de la potenciación, en aproximadamente al menos un 20 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación, en aproximadamente al menos un 30 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación, en aproximadamente al menos un 40 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación, en aproximadamente al menos un 50 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación, en aproximadamente al menos un 75 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación o en aproximadamente al menos un 90 % por debajo del nivel del sujeto de los respectivos uno o más biomarcadores de energía antes de la potenciación.

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

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden usarse en aplicaciones de investigación. Por ejemplo, un compuesto divulgado en el presente documento puede usarse para experimentos *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo* para modular uno o más biomarcadores de energía en un sistema experimental. Dichos sistemas experimentales

pueden ser muestras de células, muestras de tejido, componentes celulares o mezclas de componentes celulares, órganos parciales, órganos completos u organismos. Puede usarse uno cualquiera o más de los compuestos divulgados en el presente documento en sistemas experimentales o en aplicaciones de investigación. Dichas aplicaciones de investigación pueden incluir, pero sin limitación, su uso como reactivos de ensayo, en la dilucidación de rutas bioquímicas o la evaluación de los efectos de otros agentes en el estado metabólico del sistema experimental en presencia/ausencia de uno o más compuestos divulgados en el presente documento.

Además, los compuestos pueden usarse en pruebas o ensayos bioquímicos. Dichas pruebas pueden incluir incubación de uno o más compuestos divulgados en el presente documento con una muestra de tejido o células de un sujeto para evaluar la potencial respuesta de un sujeto (o la respuesta de un subconjunto de sujetos específico) a la administración de dichos uno o más compuestos o para determinar qué compuesto produce el efecto óptimo en un sujeto o subconjunto de sujetos específico. Una prueba o ensayo de este tipo puede implicar 1) obtener una muestra de células o una muestra de tejido de un sujeto en el que se va a evaluar la modulación de uno o más biomarcadores de energía; 2) administrar uno o más compuestos divulgados en el presente documento a la muestra de células o la muestra de tejido; y 3) determinar la cantidad de modulación de los uno o más biomarcadores de energía después de la administración de los uno o más compuestos, en comparación con el estado del biomarcador de energía antes de la administración de los uno o más compuestos. Otra prueba o ensayo de este tipo puede implicar 1) obtener una muestra de células o una muestra de tejido de un sujeto en el que se va a evaluar la modulación de uno o más biomarcadores de energía; 2) administrar al menos dos compuestos divulgados en el presente documento a la muestra de células o la muestra de tejido; 3) determinar la cantidad de modulación de los uno o más biomarcadores de energía después de la administración de los al menos dos compuestos, en comparación con el estado del biomarcador de energía antes de la administración de los al menos dos compuestos y 4) seleccionar un compuesto para su uso en el tratamiento, la supresión o la modulación basándose en la cantidad de modulación determinada en la etapa 3).

#### 25 *Formulaciones farmacéuticas*

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse como composiciones farmacéuticas mediante formulación con aditivos, tales como excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores farmacéuticamente aceptables y vehículos farmacéuticamente aceptables. Los excipientes, portadores y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores del suministro de fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carmelosa sódica, dextrosa, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, polvinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico y similares, así como combinaciones de dos cualesquiera o más de los mismos. Se describen otros excipientes farmacéuticamente aceptables en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), y "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*", Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 20.<sup>a</sup> edición (2003) y 21.<sup>a</sup> edición (2005).

Una composición farmacéutica puede comprender una formulación en dosis unitaria, en donde la dosis unitaria es una dosis suficiente para que tenga un efecto terapéutico o supresor o una cantidad eficaz para modular, normalizar o potenciar el biomarcador de energía. La dosis unitaria puede ser suficiente como una sola dosis para tener un efecto terapéutico o supresor o una cantidad eficaz para modular, normalizar o potenciar el biomarcador de energía. Como alternativa, la dosis unitaria puede ser una dosis administrada periódicamente en un ciclo de tratamiento o de supresión de un trastorno o para modular, normalizar o potenciar el biomarcador de energía.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos divulgados en el presente documento pueden encontrarse en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto, incluyendo, por ejemplo, una solución, una dispersión o una emulsión. Los portadores líquidos se usan normalmente en la preparación de soluciones, suspensiones y emulsiones. Los portadores líquidos contemplados para su uso en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables, aceites o grasas farmacéuticamente aceptables y similares, así como mezclas de dos o más de los mismos. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, nutrientes, tampones, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes y similares. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, tales como etanol y alcoholes polihídricos, tales como glicoles. Los aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de algodón y similares. Para administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleoso, tal como oleato de etilo, miristato de isopropilo y similares. Las composiciones divulgadas en el presente documento también pueden estar en forma de micropartículas, microcápsulas, encapsulados liposomales y similares, así como combinaciones de dos cualesquiera o más de los mismos.

Pueden usarse sistemas de liberación temporizada o de liberación controlada, tales como un sistema de difusión controlado por matriz o un sistema erosionable, como se describe, por ejemplo, en: Lee, "*Diffusion-Controlled Matrix Systems*", págs. 155-198 y Ron y Langer, "*Erodible Systems*", págs. 199-224, en "*Treatise on Controlled Drug Delivery*", A. Kydonieus Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York 1992. La matriz puede ser, por ejemplo, un material biodegradable que puede degradarse espontáneamente *in situ* e *in vivo*, por ejemplo, mediante hidrólisis o escisión enzimática, por ejemplo, mediante proteasas. El sistema de administración puede ser, por ejemplo, un polímero o

copolímero de origen natural o sintético, por ejemplo, en forma de un hidrogel. Los polímeros ejemplares con enlaces escindibles incluyen poliésteres, polioctoésteres, polianhídridos, polisacáridos, poli(fosfoésteres), poliamidas, poliuretanos, poli(imidocarbonatos) y poli(fosfacenos).

5 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden administrarse por vía entérica, por vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual, por inhalación (por ejemplo, en forma de nieblas o pulverizaciones), por vía rectal o por vía tópica en formulaciones en dosis unitaria que contienen portadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales, según se desee. Por ejemplo, los modos de administración adecuados 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 específico o afectado. Para la administración al sistema nervioso central, pueden emplearse administración medular y epidural o administración a los ventrículos cerebrales. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Los compuestos se mezclan con portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la vía de administración deseada. La administración oral es una vía de administración preferida y las formulaciones adecuadas para administración oral son formulaciones preferidas. Los compuestos descritos para su uso en el presente documento pueden administrarse en forma sólida, en forma líquida, en forma de aerosol o en forma de comprimidos, píldoras, mezclas de polvos, cápsulas, gránulos, inyectables, cremas, soluciones, supositorios, enemas, irrigaciones colónicas, emulsiones, dispersiones, premezclas alimentarias y en otras formas adecuadas. Los compuestos también pueden administrarse en formulaciones en liposomas. Los compuestos también pueden administrarse como profármacos, donde el profármaco sufre transformación en el sujeto tratado en una forma que es terapéuticamente eficaz. Se conocen en la técnica métodos de administración adicionales.

25 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, 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 parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en propilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución salina isotónica. Además, normalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, son útiles en la preparación de los inyectables.

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

40 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Adicionalmente, pueden prepararse comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos.

45 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

50 Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se obtienen normalmente a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos monolamelares o multilamelares hidratados que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Se conocen en la técnica métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.W., p. 33 y siguientes (1976).

60 También se divulgan artículos de fabricación y kits que contienen materiales útiles para tratar o suprimir enfermedades mitocondriales. El artículo de fabricación comprende un envase con una etiqueta. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales y tubos de ensayo. Los envases pueden hacerse a partir de diversos materiales, tales como vidrio o plástico. El envase contiene una composición que tiene un agente activo que es eficaz para tratar o suprimir enfermedades mitocondriales. El agente activo en la composición es uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento. La etiqueta en el envase indica que la composición se usa para tratar o suprimir

enfermedades mitocondriales y también puede indicar instrucciones para su uso *in vivo* o *in vitro*, tales como los descritos anteriormente.

5 También se divulgan kits que comprenden uno cualquiera o más de los compuestos divulgados en el presente documento. En algunos aspectos, el kit comprende el envase descrito anteriormente. En otros aspectos, el kit comprende el envase descrito anteriormente y un segundo envase que comprende un tampón. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con instrucciones para llevar a cabo cualesquiera métodos y usos descritos en el presente documento.

10 En otros aspectos, los kits pueden usarse para cualquiera de los métodos y usos descritos en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, para tratar a un individuo con un trastorno mitocondrial o para suprimir un trastorno mitocondrial en un individuo.

15 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica individual variarán dependiendo del hospedador al que se administre el principio activo y del modo de administración particular. Se entenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el área corporal, el índice de masa corporal (IMC), el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el tipo, la progresión y la gravedad de la enfermedad particular que se someta a terapia (o del biomarcador de energía que se esté modulando). La dosis unitaria farmacéutica elegida se fabrica y administra normalmente para proporcionar una concentración final definida de fármaco en la sangre, tejidos, órganos y otra región diana del organismo. La cantidad terapéuticamente eficaz o la cantidad eficaz para una situación dada puede determinarse fácilmente mediante experimentos rutinarios y se encuentra dentro de las capacidades y el criterio del profesional médico habitual.

20 Los ejemplos de dosis que pueden usarse son una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 300 mg/kg o dentro de aproximadamente 1,0 µg/kg a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 1,0 µg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 1,0 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 10,0 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 100 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 150 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 200 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 250 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. Otras dosis que pueden usarse son aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 125 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 175 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 225 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 275 mg/kg de peso corporal o aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosis diaria total puede administrarse en una dosis dividida de dos, tres o cuatro veces al día.

50 Aunque los compuestos divulgados en el presente documento pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más agentes diferentes usados en el tratamiento o la supresión de trastornos. Los agentes representativos útiles en combinación con los compuestos divulgados en el presente documento para el tratamiento o la supresión de enfermedades mitocondriales incluyen, pero sin limitación, coenzima Q, vitamina E, idebenona, MitoQ, vitaminas y compuestos antioxidantes.

55 Cuando se usan agentes activos adicionales en combinación con los compuestos divulgados en el presente documento, los agentes activos adicionales pueden emplearse generalmente en cantidades terapéuticas indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) 53.<sup>a</sup> edición (1999) o cantidades terapéuticamente útiles de este tipo como sabrá un experto habitual en la materia.

60 Los compuestos divulgados en el presente documento y cualquier otro agente terapéuticamente activo pueden administrarse a la dosis clínica máxima recomendada o a dosis menores. Los niveles de dosis de los compuestos activos en las composiciones divulgadas en el presente documento pueden variarse a fin de 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 pueden formularse en forma de composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en tiempos diferentes o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una sola composición.

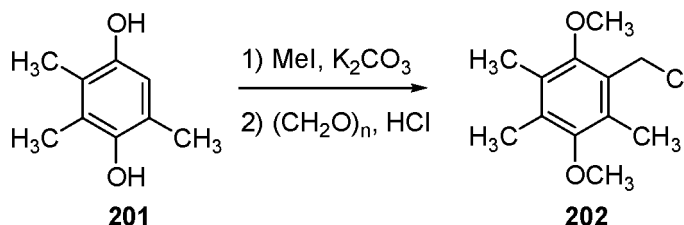
65

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

## Ejemplos

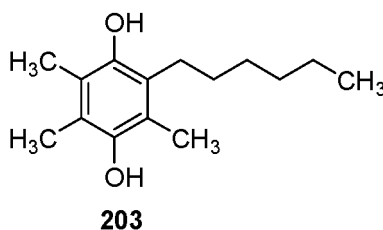
5

### Ejemplo 1

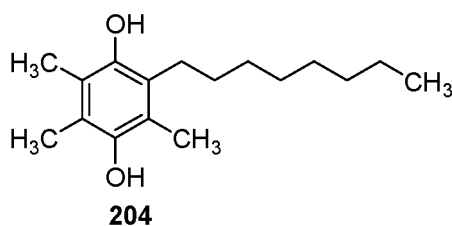


- 10 Etapa 1: Se cargó un matraz de 2 litros de 3 bocas con 2,3,5-trimetil-benceno-1,4-diol (**201**; 50 g, 0,33 mol) y MEK (750 ml) para dar una solución de color ámbar. Se cargó en la solución carbonato de potasio (210 g, 1,64 mol). Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió MeI (81,2 ml, 1,31 mol) a la suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 72 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad mediante evaporación rotatoria para dar una pasta de color blanco. La pasta se lavó con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos de EtOAc se combinaron y concentraron mediante evaporación rotatoria. El aceite de color amarillo-pardo resultante se sometió a cromatografía (80:20/heptanos:EtOAc) para dar 1,4-dimetoxi-2,3,5-trimetil-benceno (47,2 g, 80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; ppm): 6,55 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
- 15 Etapa 2: Se cargó un matraz con 1,4-dimetoxi-2,3,5-trimetilbenceno (47,2 g, 0,26 mol), ácido acético glacial (250 ml) y paraformaldehído (39,3 g, 1,31 mol) para dar una suspensión de color amarillo. Después, se burbujeó HCl gaseoso anhidro a través de la mezcla de reacción durante 1,5 h, produciendo una solución de color ámbar claro. Después, se diluyó la mezcla de reacción con agua (300 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 300 ml). Las capas de MTBE combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (95:5/heptanos:EtOAc) dio 1-clorometil-2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-benceno (**202**; 48,7 g, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; ppm): 4,76 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
- 20
- 25

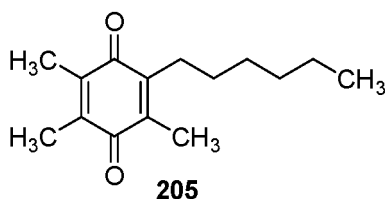
- Procedimiento típico para el acoplamiento de Kochi: Se inertizó un matraz de 100 ml de 3 bocas (A) y se cargó con 1-clorometil-2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-benceno (**202**; 3 g, 13,1 mmol) y THF desgasificado (30 ml). Después, el matraz se enfrió a 0 °C. Se inertizó un matraz de 100 ml de 3 bocas (B) y se cargó con el reactivo de alquil Grignard adecuado (17,1 mmol). Después, el matraz B se enfrió a 0 °C. Se inertizó un tercer matraz de 50 ml (C) y se cargó con cloruro de cobre(II) (88 mg, 0,66 mmol), cloruro de litio (56 mg, 1,32 mmol) y THF desgasificado (15 ml). Después de 5 min, la solución de color naranja óxido en el matraz C se transfirió a la solución de 1-clorometil-2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-benceno en el matraz A. Después, se transfirieron los contenidos del matraz A gota a gota por medio de una jeringa a la solución de Grignard en el matraz B a lo largo de 30 min (reacción exotérmica). La reacción se dejó en agitación durante 16 h. La reacción se inactivó con MTBE (20 ml) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (20 ml). Después de agitar durante 10 min, la suspensión resultante se filtró para retirar el producto secundario dimerizado. La capa acuosa se extrajo con MTBE (3 x 20 ml). Las capas de MTBE combinadas se concentraron mediante evaporación rotatoria para dar un residuo de color blanco. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (1:1/DCM:heptano) para dar los productos acoplados deseados (véase **203**, **204**).
- 30
- 35
- 40



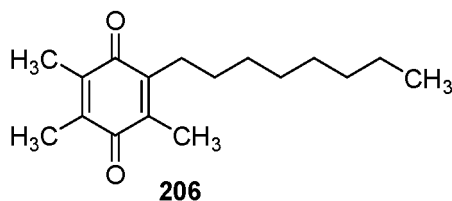
- 45 Usando un reactivo de *n*-pentil Grignard, se sintetizó 1-hexil-2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-benceno (**203**) (38 %, aceite incoloro transparente); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; ppm): 3,69 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,63-2,59 (m, 2 H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 6 H), 1,53-1,28 (m, 8H), 0,90 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).



Usando un reactivo de *n*-heptil Grignard, se sintetizó 1-octil-2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-benceno (**204**) (57 %, aceite incoloro transparente); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; ppm): 3,71 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,53-1,31 (m, 12H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).



Oxidación de CAN: Se cargó un matraz con 1-hexil-2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetil-benceno (**203**; 1,75 g, 7,5 mmol) y CAN (20 ml), después se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de CAN (8,4 g, 15,4 mmol) en agua (10 ml) al matraz. Después de 1 h, la reacción se había completado. La mezcla de reacción se extrajo con MTBE (3 x 20 ml). Las capas de MTBE combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria para dar 2-hexil-3,5,6-trimetil-[1,4]benzoquinona (**205**) en forma de un aceite de color amarillo anaranjado que se solidificó tras dejarla reposar (1,64 g, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; ppm) 2,49-2,46 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,44-1,22 (m, 8H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

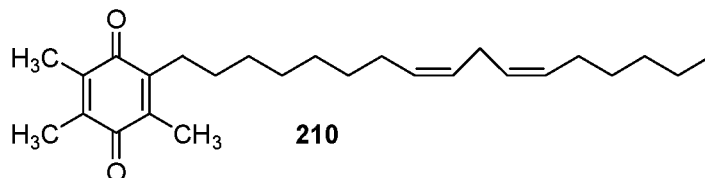


Se cargó un matraz con 1-octil-2,5-dimetoxi-3,4,6-trimetilbenceno (**204**; 1,75 g, 7,5 mmol) y CAN (20 ml), después se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de CAN (8,4 g, 15,4 mmol) en agua (10 ml) al matraz. Después de 1 h, la reacción se había completado. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y el precipitado de color amarillo se filtró y se lavó con agua (20 ml). Las agujas finas de color amarillo se secaron a alto vacío para dar 2-octil-3,5,6-trimetil-[1,4]benzoquinona pura (**206**; 1,69 g, 86 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; ppm): 2,49-2,45 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,45-1,19 (m, 12H), 0,89 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H).

## Ejemplo 2

### Acoplamiento de descarboxilación

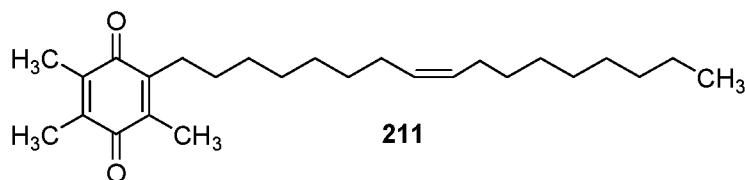
## 30 Ejemplo 2A



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió 2,3,5-trimetil-[1,4]benzoquinona (1,50 g, 9,98 mmol), ácido linolénico (2,94 g, 10,4 mmol) y nitrato de plata (1,83 g, 10,8 mmol) en una mezcla 1:1 de agua y acetonitrilo (100 ml). La solución se calentó a 70 °C en atmósfera de argón y se añadió gota a gota una solución acuosa de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (2,55 g, 11,5 mmol en 50 ml de agua) a la solución homogénea a lo largo de 2,5 horas usando una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se dejó en agitación 30 minutos adicionales a 70 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió MTBE (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y después salmuera (2 x 200 ml). La solución de MTBE se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró hasta dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto, que contenía quinona de partida sin reaccionar residual según la TLC, se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (120 g, 0 - 30 % EtOAc:heptano)

para dar 2-heptadeca-8,11-dienil-3,5,6-trimetil-[1,4]benzoquinona pura (**210**; 0,474 g, 12,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; ppm): 5,36 - 5,26 (m, 4H), 2,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,42 - 2,38 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,34 - 1,22 (m, 16H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

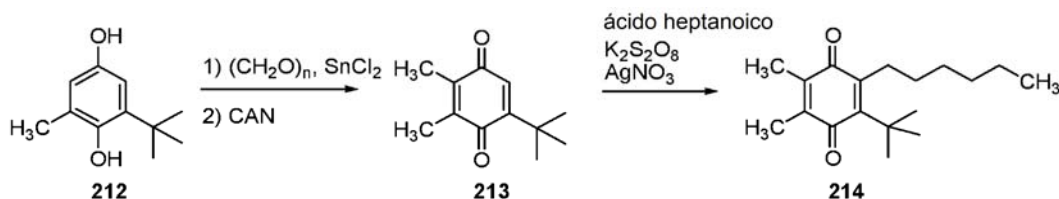
## 5 Ejemplo 2B



10 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió 2,3,5-trimetil-[1,4]benzoquinona (0,51 g, 3,4 mmol), ácido oleico (1,0 g, 3,5 mmol) y nitrato de plata (0,62 g, 3,6 mmol) en una mezcla 1:1 de agua y acetonitrilo (100 ml). La solución se calentó a 70 °C en atmósfera de argón y se añadió gota a gota una solución acuosa de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (0,86 g, 3,9 mmol en 50 ml de agua) a la mezcla homogénea a lo largo de 2,5 horas usando una bomba de jeringa. La reacción se agitó a 70 °C durante 30 minutos adicionales tras la adición, después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió MTBE (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 ml) y después con salmuera (2 x 100 ml). La solución se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta dar un aceite de color amarillo. EL producto en bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (120 g, 0 - 30 % EtOAc:heptano) para dar 2-heptadec-8-enil-3,5,6-trimetil-[1,4]benzoquinona pura (**211**; 25,2 mg, 2 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; ppm): 5,32 - 5,30 (m 2H), 2,42 - 2,38 (m, 2H), 1,98 - 1,93 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,40 - 1,22 (m, 22H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20

## Ejemplo 2C



25 Etapa 1: A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación se le añadió 2-*tert*-butil-6-metil-benceno-1,4-diol (**212**; 18 g, 100 mmol), paraformaldehído (3,0 g, 100 mmol), SnCl<sub>2</sub> (47,4 g, 250 mmol), DME (200 ml) y HCl concentrado (50 ml, 35 %). Se montó un condensador de reflujo en el matraz y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C. Después de 24 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió MTBE (300 ml). La fracción orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 500 ml) seguida de salmuera (2 x 200 ml). La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta dar una espuma de color rojo-pardo. El 5-*tert*-butil-2,3-dimetil-benceno-1,4-diol resultante en bruto se tomó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

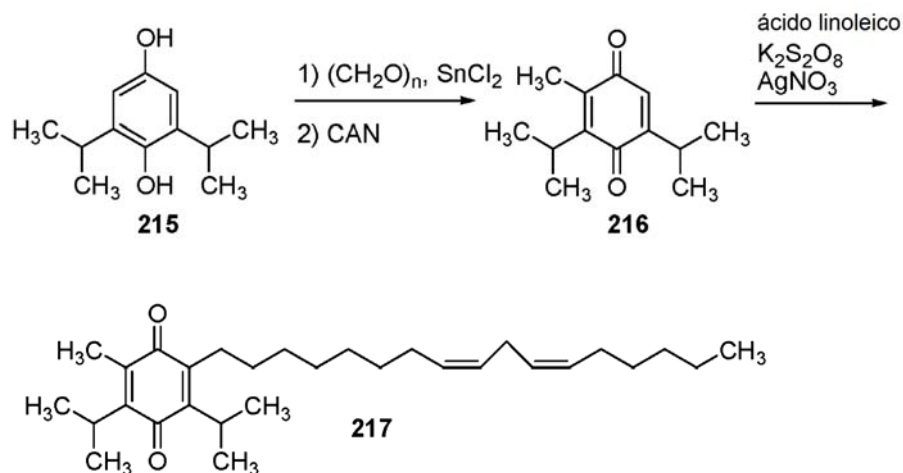
30 Etapa 2: A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación se le añadió 5-*tert*-butil-2,3-dimetil-benceno-1,4-diol en bruto en forma de una solución en MeCN (200 ml). A la solución en agitación a temperatura ambiente se le añadió CAN (114 g, 220 mmol) en forma de una solución en agua (200 ml) en una porción. La mezcla de reacción bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora, transcurrido este tiempo no se detectó reacción adicional mediante análisis de TLC (EtOAc al 20 %:heptano). La mezcla de reacción se vertió en MTBE (500 ml). Se separó la capa orgánica, después se lavó con agua hasta que la fase acuosa permaneció incolora (3 x 200 ml). Después, la solución se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta obtener un aceite de color rojo. Una porción del producto en bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (120 g, 0 - 20 % EtOAc:heptano) para dar 5-*tert*-butil-2,3-dimetil-[1,4]benzoquinona (**213**) en forma de un aceite volátil de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; ppm): 6,42 (s, 1H), 1,66 (c, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,61 (c, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H).

45 Etapa 3: A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se le añadió 5-*tert*-butil-2,3-dimetil-[1,4]benzoquinona (**213**; 0,68 g, 3,5 mmol), ácido heptanoico (0,49 g, 3,7 mmol), AgNO<sub>3</sub> (0,64 g, 3,8 mmol), acetonitrilo (50 ml) y agua (50 ml). La solución totalmente homogénea se calentó a 70 °C en atmósfera de argón mientras se añadía gota a gota una solución de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (0,91 g, 4,1 mmol en 30 ml de agua) a lo largo de 2,5 horas usando una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se dejó en agitación 30 minutos adicionales a 70 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió heptano a la mezcla (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 50 ml) seguido de salmuera (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (gel de sílice: 200 x 200 x 2 mm; carga de heptano al 100 %; elución con EtOAc al 5 %:heptano). Las bandas que corrían más rápido, visualizadas mediante UV, se cortaron, se extrajeron del gel de sílice mediante *tert*-butil éter de metilo y el extracto se concentró hasta dar un aceite de

50

color amarillo para dar un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida [gel de sílice: 40 g; carga de heptano del 0-20 % 100 %; elución de gradiente del 0-20 % de EtOAc/heptano] para dar 2-*terc*-butil-3-hexil-5,6-dimetil-[1,4]benzoquinona pura (**214**; 83 mg, 8,4 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; ppm): 2,71 - 2,67 (m, 2H), 1,67 - 1,66 (m, 6H), 1,51 - 1,24 (m, 8H), 1,37 (s, 9H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

## Ejemplo 2D

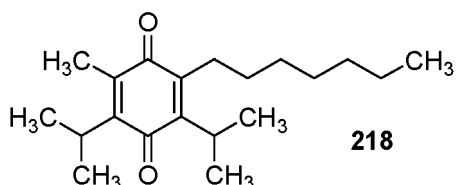


Etapa 1: A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación se le añadió 2,6-diisopropil-benceno-1,4-diol (**215**; 5,0 g, 26 mmol), paraformaldehído (0,78 g, 26 mmol), SnCl<sub>2</sub> (18,9 g, 100 mmol), éter diisopropílico (200 ml) y HCl concentrado (60 ml, 35 %). Se montó un condensador de reflujo en el matraz y la mezcla de reacción se calentó a 66 °C. Después de 24 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente (la reacción se mantuvo bifásica durante todo el proceso). A la mezcla de reacción se le añadió MTBE (200 ml). La fracción orgánica se separó y se lavó con solución de HCl (1 x 200 ml, 1 N), agua (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta dar un aceite de color amarillo. El 2,6-diisopropil-3-dimetil-benceno-1,4-diol en bruto resultante se tomó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación se le añadió 2,6-diisopropil-3-dimetilbenceno-1,4-diol en bruto en forma de una solución en MeCN (100 ml). A la solución en agitación a temperatura ambiente se le añadió CAN (28,5 g, 55,0 mmol) en forma de una solución en agua (100 ml) en una porción. La mezcla de reacción bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora, transcurrido este tiempo no se detectó reacción adicional mediante análisis de TLC (EtOAc al 20 %:heptano). La mezcla de reacción se vertió en MTBE (200 ml). Se separó la capa orgánica, después se lavó con agua (2 x 100 ml). Después, la solución se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta dar un aceite de color rojo-amarillento. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 5 % EtOAc:heptano) para dar 3,5-diisopropil-2-metil-[1,4]benzoquinona (**216**) en forma de un aceite volátil de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; ppm): 6,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 1,80 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,81 (dd, J<sub>1</sub> = 1,4 Hz, J<sub>2</sub> = 6,4 Hz, 6H).

Etapa 3: A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se le añadió 3,5-diisopropil-2-metil-[1,4]benzoquinona (**216**; 1,03 g, 5,00 mmol), ácido linoleico (1,63 ml, 1,47 g, 5,24 mmol), nitrato de plata(I) (917 mg, 5,40 mmol), acetonitrilo (35 ml) y agua (25 ml). La solución se calentó en una atmósfera ambiental cerrada con un globo a 75 °C, en la que era homogénea. Después, se añadió persulfato potásico (1,28 g, 5,75 mmol) en agua (30 ml) gota a gota a lo largo de 4 horas mediante una bomba de jeringa. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas adicionales y después se redujo el volumen de reacción a aproximadamente la mitad a presión reducida en un evaporador rotatorio. Se añadió agua (50 ml) al concentrado y la mezcla se extrajo con MTBE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron hasta dar un aceite de color amarillo. Una porción del producto en bruto se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (gel de sílice: 200 x 200 x 2 mm; carga de heptano al 100 %; elución con MTBE al 5 %:heptano). Las bandas que corrían más rápido, visualizadas mediante UV, se cortaron, se extrajeron del gel de sílice con MTBE y el extracto se concentró hasta dar un aceite de color amarillo para dar un aceite de color amarillo (280 mg). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida [gel de sílice: 40 g; carga de heptano del 0-20 % 100 %; elución de gradiente del 0-20 % de EtOAc/heptano] para dar 2-heptadeca-8,11-dienil-3,5-diisopropil-6-metil-[1,4]benzoquinona (**217**; 65,6 mg, rendimiento en masa del 2,9 %) en forma de un aceite de color amarillo que era puro, según se determinó mediante HPLC de fase reversa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO; ppm): 5,40 (m, 4H), 3,05 - 2,94 (m, 2H), 2,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,29 - 1,20 (m, 16H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

## Ejemplo 2E



5

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación se le añadió 3,5-diisopropil-2-metil-[1,4]benzoquinona (**216**, véase el ejemplo 2D; 1,03 g, 5,00 mmol), ácido octanoico (832  $\mu$ l, 757 mg, 5,24 mmol), nitrato de plata(I) (917 mg, 5,40 mmol), acetonitrilo (35 ml) y agua (25 ml). La solución se calentó en una atmósfera ambiental cerrada con un globo a 75 °C y era homogénea. Después, se añadió persulfato potásico (1,28 g, 5,75 mmol) en agua (30 ml) gota a gota a lo largo de 4 horas mediante una bomba de jeringa. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas adicionales y después se redujo el volumen de reacción a aproximadamente la mitad a presión reducida en un evaporador rotatorio. Se añadió agua (50 ml) al concentrado y la mezcla se extrajo con MTBE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron hasta dar un aceite de color amarillo (1,2 g). Se purificó aproximadamente un 75 % del residuo en porciones de 150-200 mg mediante TLC preparativa [gel de sílice: 200 x 200 x 2 mm; carga de heptano al 100 %; elución de acetato de etilo al 5 %/heptano]. Las bandas que corrían más rápido, visualizadas mediante UV, se combinaron, se extrajeron del gel de sílice con MTBE y el extracto se concentró hasta obtener un aceite de color amarillo (~300 mg). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida [gel de sílice: 120 g; carga de heptano del 100 %; elución de gradiente de un 3-6 % de acetato de etilo/heptano] para dar la 2-heptil-3,5-diisopropil-6-metil-[1,4]benzoquinona (**218**) en forma de un aceite de color amarillo brillante (288 mg, rendimiento en masa del 21 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; ppm): 2,93 - 2,80 (m, 2H), 2,49 - 2,46 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,43 - 1,18 (m, 10H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

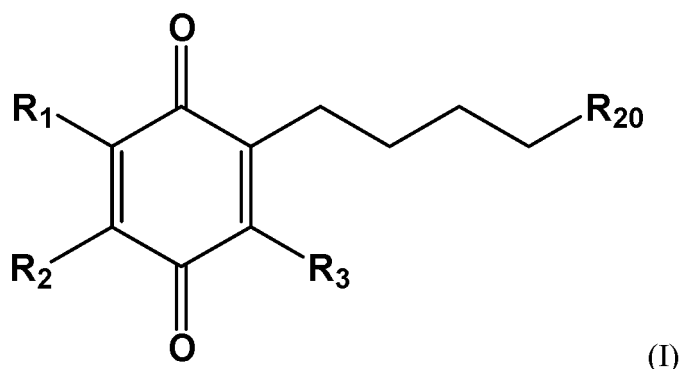
10

15

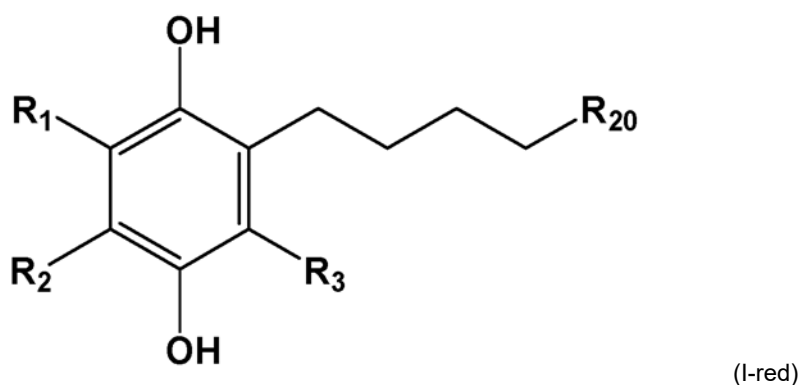
20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es de fórmula:



o



en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; t-butilo; ciclobutilo; -ciclopropil-metilo; -metil-ciclopropilo; -haloalquilo  $C_1$ - $C_4$ , en donde la porción de alquilo  $C_1$ - $C_4$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; -CN; y -F; y  $R_{20}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo  $C_1$ - $C_{20}$ , -alquenilo  $C_1$ - $C_{20}$  y -alquinilo  $C_1$ - $C_{20}$ ;

o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato o hidrato del mismo para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mitocondrial seleccionado entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; ataxia de Friedreich (FA); enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); y enfermedad de Huntington; en un sujeto, en donde el sujeto es un mamífero.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R_1$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; en donde  $R_2$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; y en donde  $R_3$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, con la condición de que  $R_{20}$  excluye n-alquilo  $C_6$ , n-alquilo  $C_7$  y n-alquilo  $C_{11}$ .

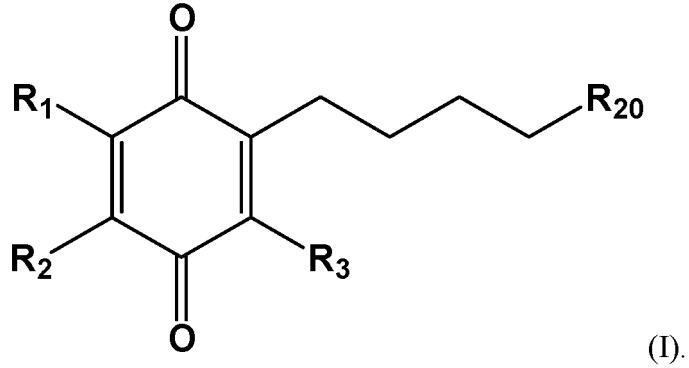
4. EL compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  no es metilo.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, con la condición de que  $R_{20}$  excluye n-alquilo  $C_6$ , n-alquilo  $C_7$  y n-alquilo  $C_{11}$  cuando  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son todos metilo.

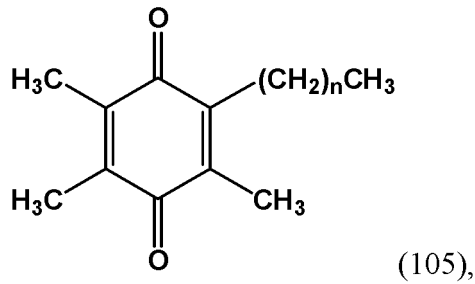
6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan independientemente entre alquilo  $C_2$ - $C_4$ .

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde todos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula:



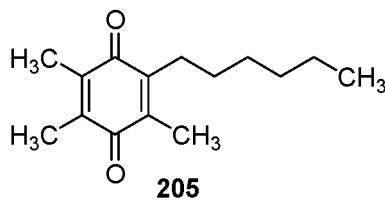
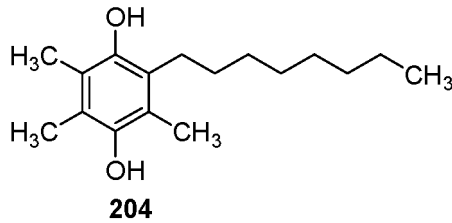
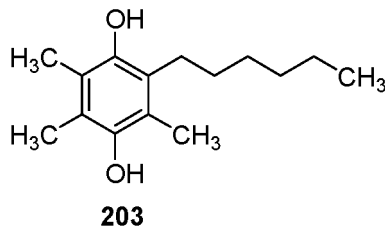
5 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula:

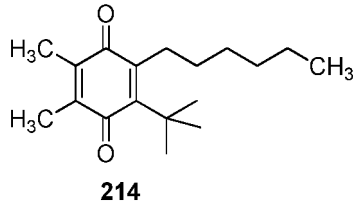
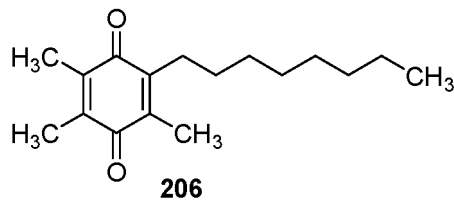


en donde n es un número entero de 4 a 23.

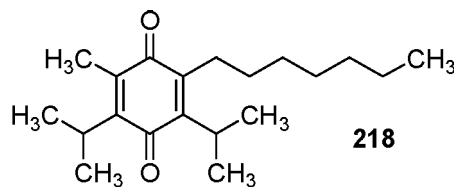
10

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

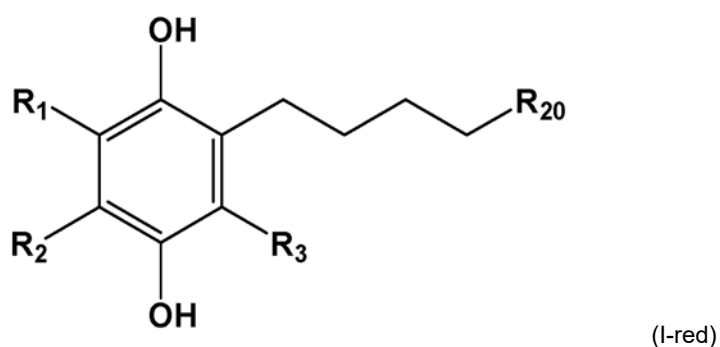
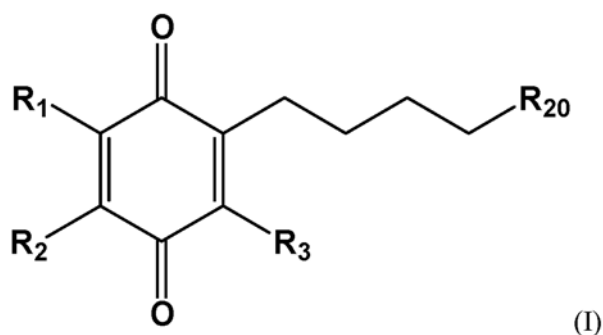




5 y



- 10 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Parkinson.
- 15 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno mitocondrial se selecciona entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; y ataxia de Friedreich (FA).
- 20 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno mitocondrial es esclerosis lateral amiotrófica.
14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno mitocondrial es enfermedad de Huntington.
15. Un compuesto que es de fórmula:

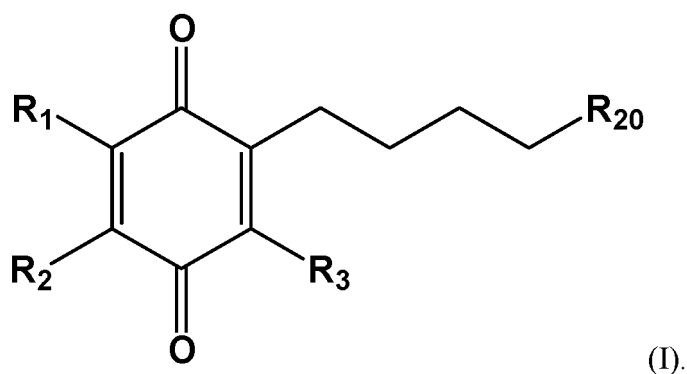


en donde R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo;  
 5 en donde R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo;  
 en donde R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; y  
 10 R<sub>20</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> y -alquino C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;  
 con la condición de que R<sub>20</sub> excluye n-alquilo C<sub>6</sub>, n-alquilo C<sub>7</sub> y n-alquilo C<sub>11</sub> cuando R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son todos metilo;  
 o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato o hidrato del mismo.

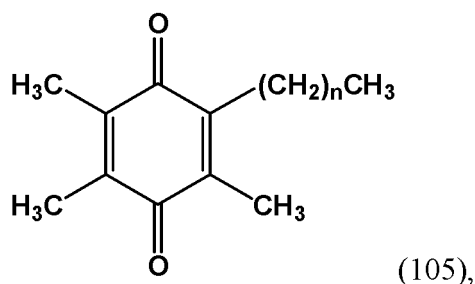
16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde todos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo.

18. El compuesto de la reivindicación 15, en donde el compuesto es de fórmula:

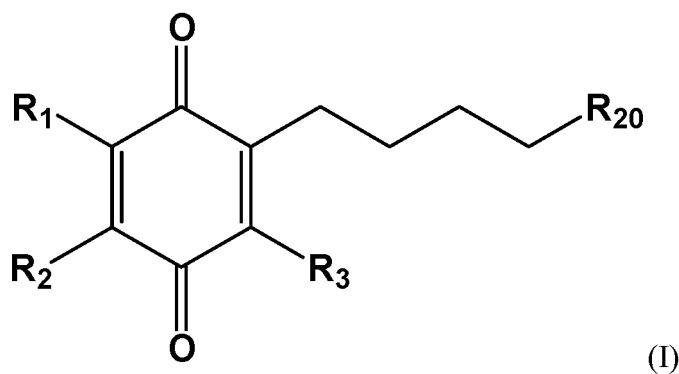


19. El compuesto de la reivindicación 15, en donde el compuesto es de fórmula:

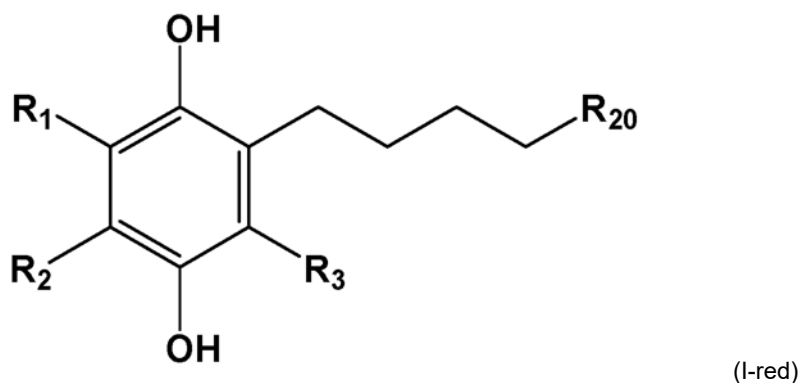


en donde n es un número entero de 4 a 23.

- 5 20. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R<sub>20</sub> excluye n-alkilo C<sub>6</sub>, n-alkilo C<sub>7</sub> y n-alkilo C<sub>11</sub>.
21. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 15 o 19, que comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20 para su uso en terapia.
23. Uso de un compuesto que es de fórmula



15 o



- 20 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan entre el grupo que consiste en metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; t-butilo; ciclobutilo; -ciclopropil-metilo; -metil-ciclopropilo; -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde la porción de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclobutilo, -ciclopropil-metilo y -metil-ciclopropilo; -CN; y -F; y R<sub>20</sub>
- 25 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> y -alquino C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>; o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, solvato o hidrato del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mitocondrial seleccionado entre el grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); síndrome de Leigh; ataxia de Friedreich (FA); enfermedad de Parkinson; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); y enfermedad de Huntington; en un sujeto, en donde el sujeto es un mamífero.