

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 892**

51 Int. Cl.:

A61K 8/18 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

C07D 317/30 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04771825 .9**

96 Fecha de presentación: **12.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1673058**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.06.2006**

54 Título: **COMPOSICIÓN Y MÉTODO PARA PROMOVER EL CRECIMIENTO DEL PELO.**

30 Prioridad:
12.08.2003 US 494121 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.12.2011

73 Titular/es:
R-TECH UENO, LTD.
1-7, UCHISAIWAICHO 1-CHOME CHIYODA-KU
TOKYO-TO, JP

72 Inventor/es:
UENO, Ryuji;
HABE, Tsuyoshi y
SEKIDA, Takashi

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 369 892 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

Composición y método para promover el crecimiento del pelo

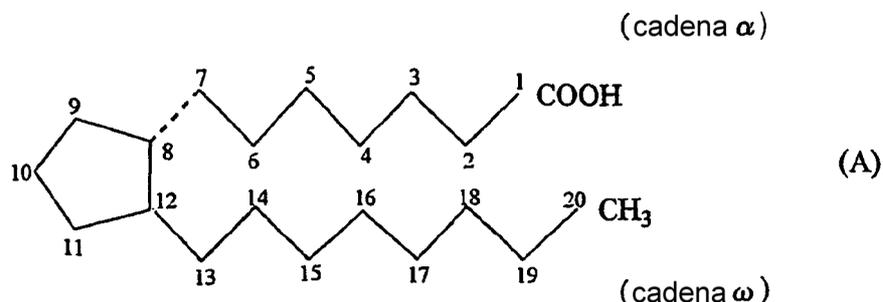
- 5 La presente invención se refiere al uso de un compuesto de prostaglandina que tiene dos heteroátomos en la posición 15 para fabricar una composición para promover el crecimiento del pelo en un sujeto mamífero.

Técnica antecedente

- 10 La pérdida del pelo, o alopecia, puede ser el resultado de factores genéticos, envejecimiento, enfermedad local o sistémica o de ciertos fármacos terapéuticos diseñados para aliviar afecciones tales como cáncer. Se proponen diversas preparaciones para prevenir o reducir la pérdida de pelo y/o promover el crecimiento del pelo, por ejemplo aquellas que contienen hormonas femeninas que pueden promover la circulación sanguínea, reforzar la función de la raíz del pelo, hidratar el cuello cabelludo e inhibir la función de las hormonas masculinas; inhibidores de 5 α -reductasa; o minoxidil, tricosacáridos o similares como ingredientes principales. Sin embargo, no pueden mostrarse satisfactoriamente efectos promotores del crecimiento del pelo y algunos pueden elevar los problemas de los efectos secundarios, tales como trastorno de la función sexual.

- 20 Se desea firmemente desarrollar un agente promotor del crecimiento del pelo que tenga mejores efectos, sin efectos secundarios.

- 25 Las prostaglandinas (denominadas en los sucesivos en este documento PG) son miembros de la clase de los ácidos carboxílicos orgánicos, que están contenidos en tejidos u órganos de seres humanos u otros mamíferos, y que presentan un amplio intervalo de actividad fisiológica. Las PG encontradas en la naturaleza (PG primarias) generalmente tienen un esqueleto de ácido prostanoico como se muestra en la fórmula (A):



- 30 Por otro lado, algunos de los análogos sintéticos de las PG primarias tienen esqueletos modificados. Las PG primarias se clasifican como PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH, PGI y PGJ de acuerdo con la estructura del resto anillo de cinco miembros, y se clasifican adicionalmente en los siguientes tres tipos por el número y la posición del enlace insaturado en el resto de la cadena de carbono:

Subíndice 1: 13,14-insaturado-15-OH
 Subíndice 2: 5,6- y 13,14-diinsaturado-15-OH
 Subíndice 3: 5,6-, 13,14- y 17,18-triinsaturado-15-OH.

- 35 Adicionalmente, las PGF se clasifican, de acuerdo con la configuración del grupo hidroxilo en la posición 9- y 11-, en tipo α (grupo hidroxilo tiene configuración α) y tipo β (el grupo hidroxilo tiene configuración β).

- 40 Ciertos compuestos de prostaglandina que tienen dos heteroátomos en la posición 15 se conocen en la técnica. La Patente de Estados Unidos N° 4.088.775 describe cierto ácido 15-etilendioxi prostanoico. Además, la Patente de Estados Unidos N° 4.870.104 describe 11 halo prostaglandinas que pueden tener un grupo etilendioximetileno en la posición 15, y el uso de las mismas como agentes para inhibir la secreción de ácido gástrico. Adicionalmente, la Patente de Estados Unidos N° 6.353.014 describe ciertos análogos de 15-cetal de la serie F de prostaglandinas útiles para tratar hipertensión ocular y glaucoma.

- 45 El documento EP 0 308 135 se refiere a agentes hipotensores oculares que contienen 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandinas como ingredientes activos.

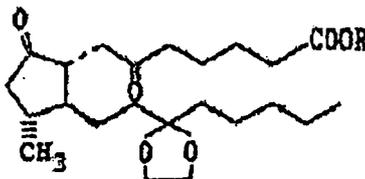
- 50 La Patente de Estados Unidos N° 3.962.218 se refiere a derivados de ácido prostanoico y a procesos para la preparación de los mismos, derivados que se reivindica que presentan un espectro farmacológico de eficacia que es similar al de las prostaglandinas naturales.

- 55 La Patente de Estados Unidos N° 6.262.105 se refiere a métodos y composiciones para estimular el crecimiento del pelo que contienen prostaglandinas, derivados o análogas de las mismas para su uso en el tratamiento de la piel o el cuero cabelludo de un ser humano o un animal no humano. Las prostaglandinas de los tipos A_2 , $F_2\alpha$ y E_2 se

prefieren para este método de tratamiento.

5 W. Skuballa et al.: "15,15-Ketals of Natural Prostaglandins and Prostaglandin Analogues. Synthesis and Biological Activities", Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 21, N° 5, 1978, páginas 443-447 describe la síntesis y actividad biológica de 15,15-cetales de prostaglandinas naturales y análogos de prostaglandina.

La Patente de Estados Unidos N° 6.265.440 describe 13,14-dihidro-15-ceto prostaglandinas E que se reivindica que tienen efectos preventivos contra úlceras. Los compuestos incluyen los siguientes compuestos de fórmula:



10 La técnica anterior no describe ni sugiere que el compuesto de prostaglandina que tiene dos heteroátomos en la posición 15 pueda ser útil en la estimulación del crecimiento del pelo.

Descripción de la invención

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para promover el crecimiento del pelo en un sujeto mamífero.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de prostaglandina que tiene dos heteroátomos en la posición 15 para fabricar una composición para promover el crecimiento del pelo en un sujeto mamífero.

20

Descripción detallada de la invención

La nomenclatura de los compuestos de PG usada en este documento está basada en el sistema de numeración del ácido prostanoico representado en la fórmula (A) anterior.

25

La fórmula (A) muestra un esqueleto básico de los átomos de carbono C-20, pero la presente invención no se limita a aquellos que tienen el mismo número de átomos de carbono. En la fórmula (A), la numeración de los átomos de carbono que constituyen el esqueleto básico de los compuestos de PG empieza en el ácido carboxílico (numerado 1), y los átomos de carbono en la cadena α se numeran de 2 a 7 hacia el anillo de cinco miembros, los que están en el anillo son 8 a 12, y los que están en la cadena ω son 13 a 20. Cuando el número de átomos de carbono disminuye en la cadena α , el número se borra en el orden empezando desde la posición 2; cuando el número de carbonos aumenta en la cadena α , los compuestos se nombran como compuestos de sustitución que tienen sustituyentes respectivos en la posición 2, en lugar del grupo carboxi (C-1). Análogamente, cuando el número de átomos de carbono disminuye en la cadena ω , el número se borra en el orden empezando desde la posición 20; y cuando el número de átomos de carbono aumenta en la cadena ω , los átomos de carbono más allá de la posición 20 se nombran como sustituyentes. La estereoquímica de los compuestos es la misma que la de la fórmula (A) anterior, a menos que se especifique otra cosa.

35

En general, cada uno de los términos PGD, PGE y PGF representa un compuesto de PG que tiene grupos hidroxilo en las posiciones 9 y/o 11, pero en la presente memoria descriptiva, estos términos incluyen también aquellos que tienen sustituyentes distintos del grupo hidroxilo en las posiciones 9 y/o 11. Dichos compuestos se denominan compuestos 9-deshidroxilo-9-sustituidos-PG o 11-deshidroxilo-11-sustituidos-PG. Un compuesto de PG que tiene hidrógeno en lugar del grupo hidroxilo se nombra simplemente como compuesto 9- u 11-desoxi-PG.

40

Como se ha indicado anteriormente, la nomenclatura de los compuestos de PG está basada en el esqueleto del ácido prostanoico. Sin embargo, en el caso de que el compuesto tenga una estructura parcial similar a una prostaglandina, puede usarse la abreviatura "PG". De esta manera, un compuesto de PG cuya cadena α se amplía en dos átomos de carbono, es decir, que tiene 9 átomos de carbono en la cadena α se nombra como compuesto 2-descarboxi-2-(2-carboxietil)-PG. Análogamente, un compuesto de PG que tiene 11 átomos de carbono en la cadena α se nombra como compuesto 2-descarboxi-2-(4-carboxibutil)-PG. Adicionalmente, un compuesto de PG cuya cadena ω se extiende en dos átomos de carbono, es decir, que tiene 10 átomos de carbono en la cadena ω , se nombra como compuesto 20-etil-PG. Estos compuestos, sin embargo, pueden nombrarse también de acuerdo con las nomenclaturas de la IUPAC.

50

Los ejemplos de los análogos (incluyendo derivados sustituidos) o derivados incluyen un compuesto de PG cuyo grupo carboxilo al final de la cadena α está esterificado; un compuesto cuya cadena α está ampliada; una sal fisiológicamente aceptable del mismo; un compuesto que tiene un doble enlace en la posición 2-3 o un triple enlace en la posición 5-6, un compuesto que tiene sustituyentes en la posición 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 y/o 20; y un compuesto

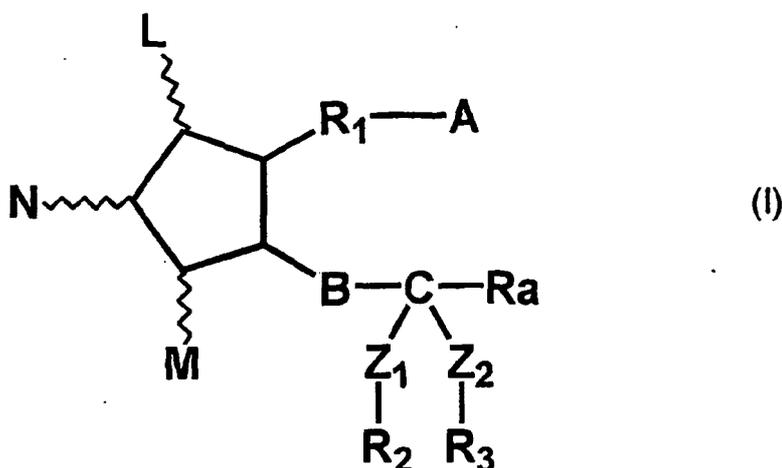
55

que tiene un grupo alquilo inferior o un hidroxialquilo (inferior) en la posición 9 y/u 11 en lugar del grupo hidroxilo.

De acuerdo con la presente invención, los sustituyentes preferidos en las posiciones 3, 17, 18 y/o 19 incluyen alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, especialmente metilo y etilo. Los sustituyentes preferidos en la posición 16 incluyen alquilo inferior, tal como metilo y etilo, hidroxilo, átomos de halógeno tales como cloruro y fluoruro y arilo, tales como trifluorometilfenilo. Los sustituyentes preferidos en la posición 17 incluyen alquilo inferior, tal como metilo y etilo, hidroxilo, átomos de halógeno tales como cloro y flúor, arilo tal como trifluorometilfenilo. Los sustituyentes preferidos en la posición 20 incluyen alquilo inferior saturado o insaturado, tal como alquilo C1-4, alcoxi inferior tal como alcoxi C1-4 y alcoxi alquilo inferior tal como alcoxi C1-4-alquilo C1-4. Los sustituyentes preferidos en la posición 5 incluyen átomos de halógeno tales como cloro y flúor. Los sustituyentes preferidos en la posición 6 incluyen un grupo oxo que forma un grupo carbonilo. La estereoquímica de las PG que tienen un sustituyente hidroxilo, alquilo inferior o hidroxialquilo (inferior) en la posición 9 y/u 11 puede ser α , β o una mezcla de las mismas.

Adicionalmente, los análogos o derivados anteriores pueden ser compuestos que tienen un grupo alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalcoxi, fenilo o fenilo al final de la cadena ω , siendo la cadena más corta que las PG primarias.

Un compuesto de prostaglandina preferido usado en la presente invención se representa mediante la fórmula (I):



en la que L, M y N son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alquilhidroxilo (inferior), alcanoiloxi inferior u oxo, en la que al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrogeno, y el anillo de cinco miembros puede tener al menos un doble enlace;

A es $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ o un derivado funcional del mismo;

B es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

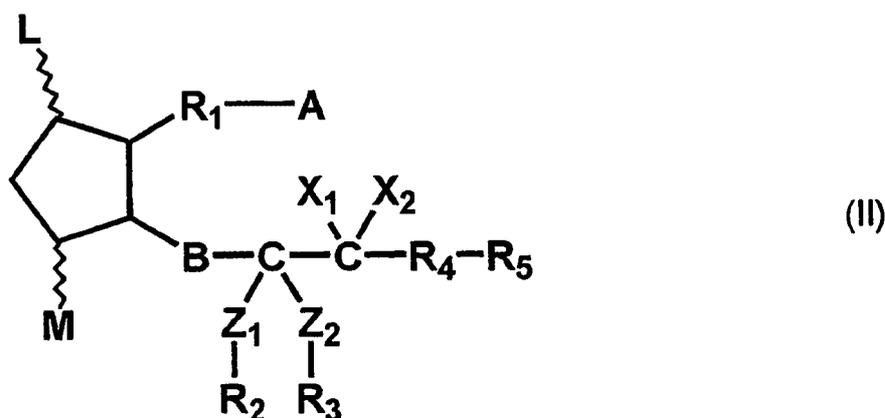
Z_1 y Z_2 son oxígeno, nitrógeno o azufre;

R_2 y R_3 son alquilo inferior opcionalmente sustituido, que opcionalmente están unidos conjuntamente para formar alqueno inferior,

R_1 es un resto hidrocarburo alifático inferior o medio, bivalente, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo, hidroxilo, oxo, arilo o un grupo heterocíclico, y al menos uno del átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre; y

R_a es un resto hidrocarburo alifático inferior o medio, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con un grupo halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilo (inferior), cicloalquiloxi (inferior), arilo, ariloxi, heterocíclico o un grupo heterocíclico-oxi; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; cicloalquilo (inferior); cicloalquiloxi (inferior); arilo; ariloxi; grupo heterocíclico; grupo heterocíclico-oxi.

Un compuesto de prostaglandina más preferido usado en la presente invención está representado por la fórmula (II)



5 en la que L y M son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo (inferior), alcanoiloxi u oxo inferior, en la que al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrógeno, y el anillo de cinco miembros puede tener uno o más dobles enlaces;

A es $-\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ o un derivado funcional de los mismos;
 B es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$;
 10 Z_1 y Z_2 son oxígeno, nitrógeno o azufre;
 R_2 y R_3 son alquilo inferior opcionalmente sustituido, que opcionalmente están unidos conjuntamente para formar alquileno inferior,
 X_1 y X_2 son hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;
 R_1 es un resto hidrocarburo alifático inferior o medio, bivalente, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con un grupo halógeno, alquilo, hidroxilo, oxo, arilo o heterocíclico, y al menos uno del átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre;
 15 R_4 es un solo enlace o alquileno inferior; y
 R_5 es un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilo (inferior), cicloalquiloxi (inferior), arilo, ariloxi, heterocíclico o un grupo heterocíclico-oxi.

20 En la fórmula anterior el término "insaturado" en las definiciones para R_1 y R_4 pretende incluir, al menos, uno o más dobles enlaces y/o triples enlaces que están presentes de forma aislada, por separado o en serie entre los átomos de carbono de las cadenas principales y/o secundarias. De acuerdo con la nomenclatura habitual, un enlace insaturado entre dos posiciones en serie está representado denotando el número inferior de las dos posiciones, y un enlace insaturado entre dos posiciones distales está representado denotando ambas posiciones.

La expresión "hidrocarburo alifático inferior o medio" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 14 átomos de carbono (para una cadena secundaria, siendo preferibles de 1 a 3 átomos de carbono) y, preferentemente, de 1 a 10, especialmente de 1 a 8 átomos de carbono.

30 La expresión "átomo de halógeno" cubre flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "inferior" a lo largo de toda la memoria descriptiva pretende incluir un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se especifique de otra manera.

35 El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

40 La expresión "alquileno inferior" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado bivalente, de cadena lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, t-butileno, pentileno y hexileno.

45 La expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior-O-, en el que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.

La expresión "hidroxialquilo (inferior)" se refiere a un alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo, tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo y 1-metil-1-hidroxietilo.

50 La expresión "alcanoiloxi inferior" se refiere a un grupo representado por la fórmula RCO-O- , en la que RCO- es un grupo acilo formado por oxidación de un grupo alquilo inferior, como se ha definido anteriormente, tal como acetilo.

La expresión "cicloalquilo (inferior)" se refiere a un grupo cíclico formado por ciclación de un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, pero que contiene tres o más átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 5 El término "cicloalquilo (inferior)" se refiere al grupo cicloalquilo (inferior) -O-, en el que el que el cicloalquilo (inferior) es como se ha definido anteriormente.

10 El término "arilo" puede incluir anillos de hidrocarburo aromático no sustituidos o sustituidos (preferentemente grupos monocíclicos) por ejemplo fenilo, toliilo, xililo. Los ejemplos de los sustituyentes son átomos de halógeno y halo alquilo (inferior) en los que el átomo de halógeno y el alquilo inferior son como se han definido anteriormente.

El término "ariloxi" se refiere a un grupo representado por la fórmula ArO-, en la que Ar es arilo como se ha definido anteriormente.

15 La expresión "grupo heterocíclico" puede incluir un grupo heterocíclico mono- a tricíclico, preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico, que tiene de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10 miembros en el anillo, que tiene un átomo de carbono opcionalmente sustituido y de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3 de 1 o 2 tipos de heteroátomos seleccionados entre átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre. Los ejemplos de grupo heterocíclico incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirronililo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, benzimidazolilo, benzimidazolinilo, benzotiazolilo, fenotiazinilo. Los ejemplos del sustituyente en este caso incluyen halógeno y un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, en el que el átomo de halógeno y el grupo alquilo inferior son como se han descrito anteriormente.

25 La expresión "grupo heterocíclico-oxi" significa un grupo representado por la fórmula HcO-, en la que Hc es un grupo heterocíclico como se ha descrito anteriormente.

30 La expresión "derivado funcional" de A incluye sales (preferentemente sales farmacéuticamente aceptables), éteres, ésteres y amidas.

35 Las sales "farmacéuticamente aceptables" adecuadas incluyen sales no tóxicas usadas convencionalmente, por ejemplo una sal con una base inorgánica, tal como una sal de metal alcalino (tal como sal de sodio y sal de potasio), una sal de metal alcalinotérreo (tal como sal de calcio y sal de magnesio), una sal de amonio; o una sal con una base orgánica, por ejemplo una sal de amina (tal como sal de metilamina, sal de dimetilamina, sal de ciclohexilamina, sal de bencilamina, sal de piperidina, sal de etilendiamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tris(hidroximetilamina)etano, sal de monometilmonoetanolamina, sal de procaína, sal de cafeína), una sal de aminoácido básico (tal como sal de arginina y sal de lisina), sal de tetraalquilamonio y similares. Estas sales pueden prepararse mediante un proceso convencional, por ejemplo a partir del ácido y la base correspondiente o mediante intercambio de sal.

45 Los ejemplos de los éteres incluyen éteres de alquilo, por ejemplo éteres de alquilo inferior, tales como éter metílico, éteres etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, éter t-butílico, éter pentílico y éter 1-ciclopropiletílico; y éteres de alquilo medio o superior, tales como éter octílico, éter dietilhexílico, éter laurílico y éter cetílico; éteres insaturados, tales como éter oleílico y éter linolenílico; éteres de alquenilo inferior, tales como éter vinílico, éter alílico; éteres de alquinilo inferior, tales como éter etínfilico y éter propinílico; éteres de hidroxialquilo (inferior), tales como éter hidroxietílico y éter hidroxisopropílico; éteres de alcoxialquilo (inferior), tales como éter de metoximetilo y éter de 1-metoxietilo; éteres de arilo opcionalmente sustituidos, tales como fenil éter, tosíl éter, t-butilfenil éter, éter salicílico, 3,4-di-metoxifenil éter y benzamidofenil éter; y éteres de arilalquilo (inferior), tales como éter bencílico, éter tritílico y éter benzihidrílico.

55 Los ejemplos de los ésteres incluyen ésteres alifáticos, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, tales como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico y éster 1-ciclopropiletílico; ésteres de alquenilo inferior, tales como éster vinílico y éster alílico; ésteres de alquinilo inferiores, tales como éster etínfilico y éster propinílico; éster de hidroxialquilo (inferior), tales como éster hidroxietílico; ésteres de alcoxi inferior alquilo (inferior), tales como éster de metoximetilo y éster de 1-metoxietilo; y ésteres de arilo opcionalmente sustituidos, tales como por ejemplo éster fenílico, éster tolílico, t-butil fenil éster, éster salicílico, 3,4-di-metoxifenil éster y benzamidofenil éster; y éster de arilalquilo (inferior), tal como éster bencílico, éster tritílico y éster benzihidrílico.

60 La amida de A significa un grupo representado por la fórmula -CONR'R", en la que cada uno de R' y R" es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alquil o aril-sulfonilo, alquenilo inferior y alquinilo inferior, e incluyen, por ejemplo, amidas de alquilo inferior, tales como metilamida, etilamida, dimetilamida y dietilamida; arilamidas tales como anilida y toluidida; y alquil o arilsulfonilamidas, tales como metilsulfonilamida, etilsulfonilamida y toilsulfonilamida.

65 Los ejemplos preferidos de L y M incluyen hidroxil y oxo, y especialmente M y L son grupos hidroxil que tienen una

estructura de anillo de 5 miembros denominada de tipo PGF.

El ejemplo preferido de A es -COOH, su sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo.

5 El B preferido es -CH₂-CH₂-, denominado también tipo 13,14-dihidro.

El ejemplo preferido de X₁ y X₂ es flúor, denominado también tipo 16,16-difluoro.

10 El R₁ preferido es un resto hidrocarburo que contiene 1-10 átomos de carbono, preferentemente 6-10 átomos de carbono. Adicionalmente, al menos un átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre.

Los ejemplos de R₁ incluyen, por ejemplo, los siguientes grupos:

15 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-,

20 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH≡CH-,

-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-,

25 -CH₂-CH=CH-CH₂-O-CH₂-,

-CH₂-C≡C-CH₂-O-CH₂-,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

30 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,

35 -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,

40 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

45 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,

-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, y

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-.

50 El R_a preferido es un hidrocarburo que contiene 1-10 átomos de carbono, más preferentemente 1-8 átomos de carbono. R_a puede tener una o dos cadenas laterales que tienen un átomo de carbono.

Los Z₁ y Z₂ preferidos son oxígeno.

55 R₂ y R₃ están unidos juntos preferentemente para formar un alquileo C₂ o C₃.

La configuración del anillo y las cadenas α y/u ω en la fórmula anterior (I) y (II) puede ser igual o diferente de la de las PG primarias. Sin embargo, la presente invención incluye también una mezcla de un compuesto que tiene una configuración de tipo primario y un compuesto de una configuración de tipo distinto de primario.

60 En la presente invención, cualquiera de los isómeros, tales como los isómeros tautoméricos individuales, la mezcla de los mismos o isómeros ópticos, la mezcla de los mismos, una mezcla racémica y otros isómeros estéricos pueden usarse con el mismo fin.

65 De acuerdo con la presente invención, una composición para promover el crecimiento del pelo comprende el

compuesto de prostaglandina definido como en el caso anterior, como un ingrediente activo, se aplica a un sujeto mamífero que necesite la promoción del crecimiento de pelo.

5 El término "pelo" en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones cubre cualquier pelo en un sujeto mamífero, especialmente un sujeto humano, por ejemplo el pelo de la parte superior de la cabeza, en las axilas, en el área púbica, en la cara incluyendo pestañas, cejas, párpados, bigote, barba y patillas, en el pecho, brazos y piernas.

10 La expresión "promover el crecimiento del pelo" en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones cubre no solo promover el crecimiento del pelo sino también promover la germinación del pelo y la consolidación de los pelos. Como se muestra en los ejemplos a continuación, la composición de la presente invención tiene el efecto de espesar el pelo en crecimiento, además de promover el crecimiento del pelo.

15 De acuerdo con la presente invención, la composición puede proporcionarse, por ejemplo, en forma de productos farmacéuticos, cuasi-fármacos (es decir, *iyakubugaihin* en japonés) o cosméticos. La composición puede aplicarse por vía tópica con el fin de promover el crecimiento del pelo sobre la superficie de la piel donde se desee el crecimiento del pelo, tal como el cuero cabelludo, la cara, barba, cabeza, área púbica, labio superior, pestañas, cejas y párpados.

20 La dosis del compuesto de prostaglandina en la composición de la presente invención puede variar de acuerdo con el compuesto a usar, el tipo de sujeto, edad, área de la piel donde se va a aplicar la composición, progreso de la calvicie o efecto deseado, volumen de administración y periodo de tratamiento. Aunque puede elegirse una concentración adecuada según se desee, en un caso típico en el que la composición se administra por vía tópica a un adulto, la formulación que contiene 0,000001% - 10%, preferentemente 0,00001% - 5%, más preferentemente 0,0001% - 1% y especialmente 0,01-0,1% del ingrediente activo, puede aplicarse 1-6, preferentemente 1-4 veces al día.

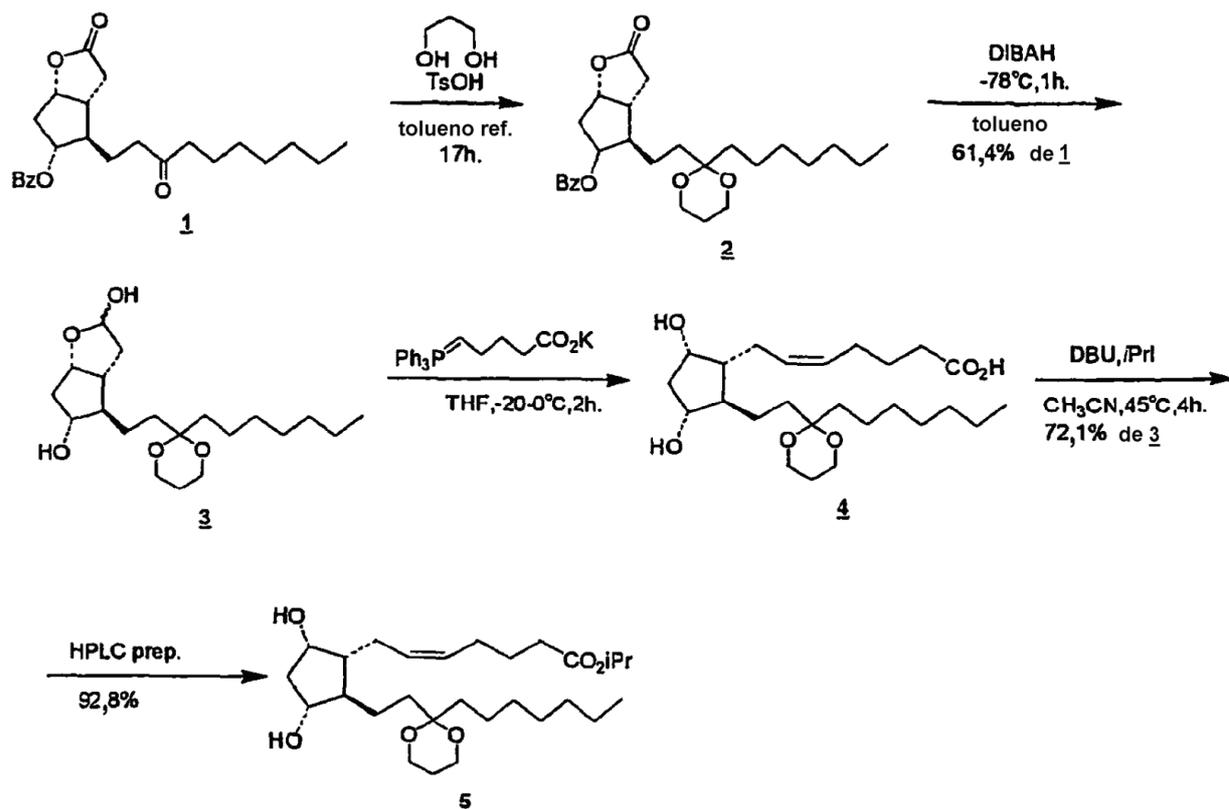
30 La forma de dosificación de la composición de la presente invención puede ser cualquiera de las formas aplicables por vía tópica conocidas. Por ejemplo, aunque sin limitación, loción, tónico, emulsión, cremas farmacéuticas externas, tales como linimentos y lociones lechosas, preparaciones semi-sólidas externas, tales como pomadas, pastas, gelatinas y pulverizadores. La composición puede formularse también en forma de champús capilares o enjugues capilares.

35 La composición de la presente invención puede contener, adicionalmente, aditivos fisiológicamente aceptables. Dichos aditivos pueden incluir los ingredientes usados con los presentes compuestos, tales como excipientes, diluyentes, cargas, redisolventes, lubricantes, adyuvantes, aglutinantes, disgregantes, emulsionantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, espesantes, agentes de tonicidad, agentes tamponantes, agentes balsámicos, conservantes, antioxidantes, correctivos, aromatizantes, colorantes, un material funcional tal como ciclodextrina y polímeros biodegradables, estabilizadores. Pueden disolverse adicionalmente en el disolvente apropiado, tal como ácido graso o su mono, di o triglicérido. Los aditivos se conocen bien en la técnica y pueden seleccionarse entre aquellos descritos en los libros de referencia generales de farmacéutica o cosmética.

40 La composición de la presente invención puede contener adicionalmente otros ingredientes, siempre y cuando no contradigan el fin de la presente invención. La composición puede prepararse de una manera convencional para fabricar las formulaciones deseadas añadiendo el compuesto de prostaglandina definido como en el caso anterior.

45 Los detalles adicionales de la presente invención se darán a continuación con referencia a ejemplos de ensayo que, sin embargo, no pretenden limitar la presente invención.

Ejemplo de síntesis 1

13,14-dihidro-15,15-trimetilendioxi-20-etil-PGF_{2α} isopropil éster (5)

5

A la solución del compuesto 1 (510,0 mg, 1,273 mmol) en tolueno (10,2 ml), se le añadieron 1,3-propanodiol (0,92 ml, 12,73 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-tolueno sulfónico y la mezcla se calentó durante 17 horas a reflujo. Después de esto, la reacción se dejó reposar hasta que se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Merck 7734, Hexano: acetato de etilo=3:2) para dar el compuesto 2 (581,3 mg).

10

La solución del compuesto 2 (580,0 mg, 1,265 mmol) en tolueno (11,6 ml) se enfrió a -78 °C, se añadió DIBAH 1,5 M (en tolueno, 2,95 ml, 4,427 mmol) gota a gota a la misma y la mezcla se agitó durante 1 hora y, después, se añadió metanol (1,79 mmol) gota a gota a la mezcla resultante. Se añadió sal de Rochelle acuosa saturada (100 ml) a la misma y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua saturada con sal, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Merck 7734, Hexano: acetato de etilo=1:9-0:10) para dar el compuesto 3 (275,2 mg, rendimientos 61,4% de 1).

15

A la dispersión de bromuro de (4-carboxibutil)trifenil fosfonio (1,346 g, 3,038 mmol) en THF (6 ml), se le añadió t-butóxido potásico 1 M en THF (6,07 ml, 6,07 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se enfrió a -20 °C. El compuesto 3 (269,2 mg, 0,7594 mmol) en THF (7 ml) se añadió gota a gota al mismo y se agitó durante 2 horas a -20-0 °C. Se añadió agua enfriada con hielo a la reacción, el THF se retiró por evaporación a presión reducida. Al residuo concentrado a 0 °C, se le añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N enfriado con hielo, gota a gota, para ajustar la solución a pH 4.

20

La solución se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió éter y se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente y después se filtró con celite. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 4 en bruto.

25

El compuesto 4 (0,7594 mmol) en acetonitrilo (7,6 ml) se añadió con DBU (0,45 ml, 3,038 mmol), yoduro de isopropilo (0,30 ml, 3,038 mmol) y se agitó durante 4 horas a 45 °C. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se

30

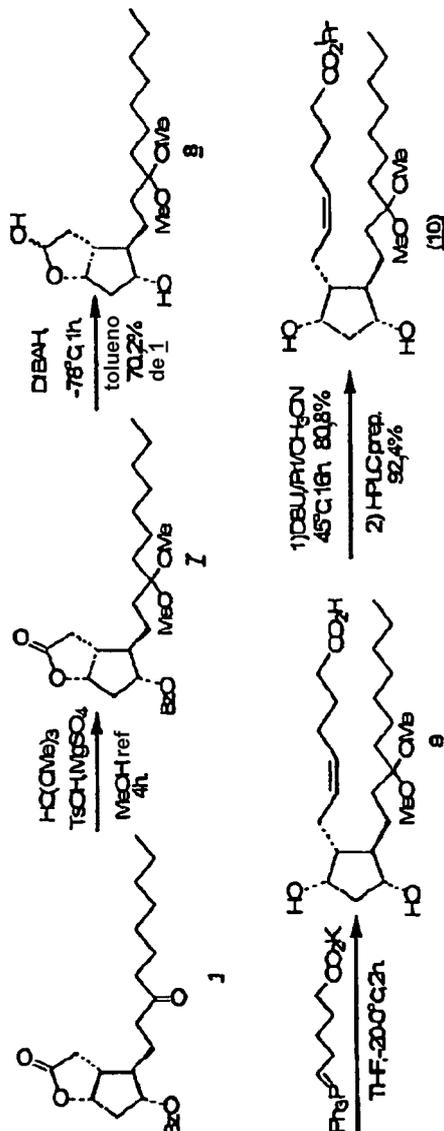
El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Merck 9385, hexano : acetato de etilo= 2:3) para dar 727,2 mg del producto deseado (rendimiento 72,1% de 3). De esta manera, el compuesto obtenido 4 (ácido carboxílico, 259,0 mg) se purificó adicionalmente por separación por HPLC dando el compuesto 5 (éster isopropílico, 240,3 mg, rendimiento de purificación por HPLC 92,8%).

5 Espectro $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) del compuesto 5: δ 5,57-5,14 (2H, m), 5,01 (1H, sept, $J=6,2\text{Hz}$), 4,17 (1H, sa), 3,97 (1H, sa), 4,00-3,78 (4H, m), 2,76 (1H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 2,29 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,44-2,06 (5H, m.), 1,88(2H, ta.), 1,93-1,18 (22H, m), 1,23 (6H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 0,89 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$)

10 Ejemplo de síntesis 2

13,14-dihidro-15,15-dimetoxi-20-etil-PGF_{2 α} isopropil éster (10)



15 A la solución del compuesto 1 (797,8 mg, 2,002 mmol) en metanol (2,4 ml), se le añadió una cantidad catalítica de sulfato de p-tolueno, ortofomato de metilo (2,19 ml, 20,02 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (1,20 g, 10,01 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió y se le añadió hidrogenocarbonato sódico y se filtró con celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Merck 7734g, hexano : acetato de etilo = 3:2) para dar el compuesto 3 (884,3 mg, rendimiento 98,9%).

20 La solución del compuesto 3 (767,5 mg, 1,719 mmol) en tolueno (15,4 ml) se enfrió a -78°C , se añadió DIBAL-H 1,5 M (en tolueno, 4,0 ml, 6,016 mmol) gota a gota a la misma, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, se añadió metanol gota a gota a la reacción y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadió sal de Rochelle acuosa saturada (150 ml) a la misma y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua saturada con sal, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

25

(Merck 9385, hexano: acetato de etilo=1:9) para dar el compuesto 8 (415,8 mg, rendimiento 70,2%).

A la dispersión de bromuro de (4-carboxibutil)trifenil fosfonio (1,250 g, 2,819 mmol) en THF, se le añadió t-butoxido potásico 1 M en THF (5,64 ml, 5,64 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se enfrió a -20 °C. El compuesto 8 (242,8 mg, 0,7048 mmol) en THF (4 ml) se añadió gota a gota a la misma y se agitó durante 2 horas a -20-0 °C. Se añadió agua enfriada con hielo a la reacción y el THF se retiró por evaporación a presión reducida. Al residuo a 0 °C se le añadió ácido clorhídrico 1 N enfriado con hielo, gota a gota, para ajustar la solución a un pH de 5. La solución se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió éter y se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente y después se filtró con celite. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 9 en bruto (ácido carboxílico).

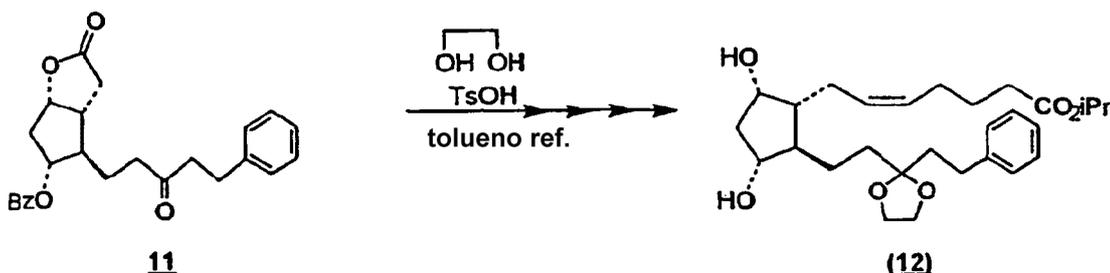
A la solución del compuesto 9 (0,7048 mmol) en acetonitrilo (7 ml), se le añadieron DBU (0,42 ml, 2,819 mmol), yoduro de isopropilo (0,28 ml, 2,819 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 45 °C. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y se le extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (Merck 9385, hexano:acetato de etilo= 1:2) dando el compuesto 10 (268,0 mg, rendimiento del 80,8% de 8).

El compuesto 10 obtenido como en el caso anterior (total 370 mg) se purificó adicionalmente por HPLC de separación para dar el compuesto 10 purificado (341,9 mg, rendimiento de purificación por HPLC 92,4%). Espectro de ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) del compuesto 10: δ5,54-5,13 (2H, m), 5,00 (1H, sept, J=6,2Hz), 4,18 (1H, sa), 3,95 (1H, sa), 3,16 (6H, s), 2,66 (1H, d, J=6,4Hz), 2,29 (2H, t, J=7,3Hz), 2,48-2,06 (5H, m), 1,89 (2H, ta), 1,79-1,17 (20H, m), 1,23 (6H, d, J=6,2Hz), 0,89 (3H, t, J=6,8Hz)

Ejemplo de síntesis 3

13,14-dihidro-15,15-etilen-dioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropil éster (12)

El compuesto 12 se preparó a partir del compuesto 11 de la misma manera que el ejemplo de Síntesis 1.

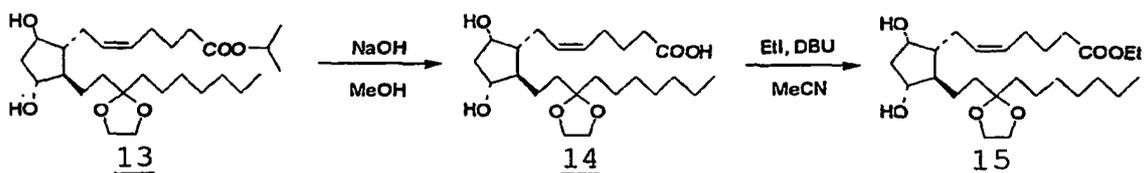


Espectro ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) del compuesto 11: δ8,04-7,93 (2H, m), 7,63-7,38 (3H, m), 7,35-7,11 (5H, m), 5,21-5,03 (2H, m), 2,98-2,24 (11H, m), 2,12-1,98 (1H, m), 1,80-1,50 (2H, m)

Espectro ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) del compuesto 12: δ7,35-7,12 (5H, m), 5,56-5,35 (2H, m), 5,00 (1H, sept, J=6,2Hz), 4,15 (1H, sa), 3,96 (4H, s), 3,92 (1H, sa), 3,18 (1H, da), 2,86 (1H, da), 2,75-2,63 (2H, m), 2,28 (2H, t, J=7,3Hz), 2,46-1,15 (17H, m), 1,22 (6H, d, J=6,2Hz)

Ejemplo de síntesis 4

13,14-dihidro-15,15-etilendioxi-20-etil-PGF_{2α} etil éster (15)



A la solución del compuesto 13 (9,18 g, 19,59 mmol) en metanol (91,8 ml), se le añadió hidróxido sódico acuoso 8 N (24,49 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 N a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml + 50 ml). La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (100 ml x 2), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El extracto se evaporó a presión reducida para obtener el ácido 14 en bruto, en forma de un aceite.

A la solución del ácido 14 en bruto y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (11,72 ml) en acetonitrilo (60 ml), se le

añadió yoduro de etilo (6,27 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 17 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. Al residuo se le añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N, bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice (Merck 7734, 220 g, hexano : acetato de etilo 2:3, -> BW-300, 210 g, hexano: 2-Propanol=6:1) para obtener el éster etílico 15 (8,60 g, 18,92 mmol, 96,6 % de 13) em forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (200MHz en CDCl₃, TMS = 0 ppm) del compuesto 15: δ 5,58-5,29 (2H, m), 4,15 (1H, sa), 4,13 (2H, c, J=7,1 Hz), 3,97 (1H, sa), 3,94 (4H, s), 2,80-2,70 (1H, a), 2,49-2,36 (1H, m), 2,32 (2H, t, J=7,4Hz), 2,36-2,15 (4H, m), 1,90-1,83 (2H, m), 1,83-1,12 (20H, m), 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,88 (3H, t, J=6,5Hz)

Ejemplo 1

Se usaron ratones C3H/HeN macho de ocho semanas de edad. El pelo en el dorso se cortó con un cortapelos eléctrico, de manera que el pelo en el área recortada se retiró tanto como fue posible. Tres días después de recortar el pelo, se seleccionaron los ratones sin arañazos visibles y se usaron en este estudio. Cada grupo consistía en 3 animales. Después de la asignación de grupo, los grupos se alojaron por separado en jaulas de aluminio (3 animales/jaula, 180 mm W x 300 mm D x 130 mm H; Nippon Cage, Ltd., Japón).

Cada compuesto de ensayo se disolvió en etanol acuoso al 70% (p/p). Cada formulación de dosis del compuesto de ensayo se aplicó uniformemente por vía tópica una vez al día (100 µl por ratón) al área de la piel dorsal recortada (aproximadamente 2 x 4 cm), excepto sábado y domingo, durante 30 días. El grupo de control recibió una cantidad igual del vehículo de la misma manera.

Se realizaron observaciones macroscópicas del crecimiento del pelo en los días 14, 16, 18, 21, 23, 25, 28 y 30 después del inicio del tratamiento. El crecimiento del pelo se puntuó de acuerdo con la siguiente escala:

- no se observó crecimiento del pelo
- ± crecimiento del pelo ≤ 10% del área recortada
- + crecimiento del pelo 10 - 40% del área recortada
- ++ crecimiento del pelo 40 - 80% del área recortada
- +++ crecimiento del pelo ≥ 80% del área recortada

Los resultados se muestran en la Tabla 1. En el grupo de control tratado con vehículo, no se observó crecimiento del pelo durante el periodo de tratamiento. En los grupos tratados con 0,01% y 0,1% del compuesto A, se observó un crecimiento del pelo dependiente de la dosis y todos los animales tratados con 0,1% del compuesto A mostraron un crecimiento del pelo puntuado con la mayor puntuación (+++) en los días 28 y 30 del tratamiento. En el grupo tratado con el compuesto B al 0,1%, la puntuación del crecimiento del pelo de 2 de cada 3 animales era +++ y la del resto de animales era ++ al final del periodo del tratamiento. En el grupo tratado con el compuesto C al 0,1%, el crecimiento del pelo se observó en 1 de cada 3 animales. En el grupo tratado con el compuesto D al 0,1%, el crecimiento del pelo se observó en 2 de cada 3 animales

Tabla 1. Efectos de aplicación tópica del compuesto A, B, C y D sobre el crecimiento del pelo en ratones C3H/HeN

Grupos	Animal N°	Puntuación de crecimiento del pelo							
		Días de trataminto							
		14	16	18	21	23	25	28	30
Control (Vehículo)	0101	-	-	-	-	-	-	-	-
	0102	-	-	-	-	-	-	-	-
	0103	-	-	-	-	-	-	-	-
Compuesto A 0,1%	0301	-	±	±	+	++	+++	+++	+++
	0302	-	-	±	±	++	++	+++	+++
	0303	-	±	±	±	++	++	+++	+++
Compuesto A 0,01%	0201	-	-	-	-	-	-	±	±
	0202	-	-	-	-	-	+	+	+
	0203	-	-	±	±	±	+	++	++
Compuesto B 0,1%	0501	-	-	±	±	+	++	++	++
	0502	-	-	-	±	+	+	++	+++

Grupos	Animal N°	Puntuación de crecimiento del pelo							
		Días de tratamiento							
		14	16	18	21	23	25	28	30
Compuesto C 0,1%	0503	-	-	-	±	+	++	++	+++
	0701	-	-	-	-	-	-	-	-
	0702	-	-	±	±	±	+	+	+
	0703	-	-	-	-	-	-	-	-
Compuesto D 0,1%	0901	-	-	-	-	-	-	-	-
	0902	-	±	±	+	+	+	++	++
	0903	-	-	-	-	-	-	±	±

Compuesto A: 13,14-dihidro-15,15-etilendioxi-20-etil-PGF_{2α} isopropil éster
 Compuesto B: 13,14-dihidro-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,29-trinor-PGF_{2α} isopropil éster
 Compuesto C: 13,14-dihidro-15,15-trimetilendioxi-20-etil-PGF_{2α} isopropil éster
 Compuesto D: 13,14-dihidro-15,15-dimetoxi-20-etil-PGF_{2α} isopropil éster

Ejemplo 2

- 5 Se usaron ratones C3H/HeN macho de ocho semanas de edad. El pelo en el dorso se recortó con un cortapelos eléctrico de manera que el pelo en el área recortada se retiró tanto como fue posible. Tres días después del recortado, se seleccionaron los ratones sin arañazos visibles y se usaron en este estudio. Cada grupo consistía en 3 animales. Después de la asignación de grupo, los grupos se alojaron por separado en jaulas de aluminio (3 animales/jaula, 180 mm W x 300 mm D x 130 mm H; Nippon Cage, Ltd., Japón).
- 10 El compuesto de ensayo se disolvió en etanol acuoso al 75%. La formulación del compuesto de ensayo (compuesto E) se aplicó uniformemente por vía tópica una vez al día (100 µl por ratón) al área de la piel dorsal recortada (aproximadamente 2 x 4 cm), excepto sábados y domingos, durante 23 días. El grupo de control recibió una cantidad igual del vehículo de la misma manera.
- 15 Se realizaron observaciones macroscópicas del crecimiento del pelo en los días 14, 16, 18, 21 y 23 después del inicio del tratamiento. El crecimiento del pelo se puntuó de acuerdo con la escala mostrada anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 2. En el grupo tratado con el compuesto E al 0,1% el crecimiento del pelo se observó en 3 de 3 animales.
- 20 Tabla 2. Efectos de la aplicación tópica del compuesto E sobre el crecimiento del pelo en ratones C3H/HeN

Grupos	Animal N°	Puntuación de crecimiento del pelo				
		Días de tratamiento				
		14	16	18	21	23
Control (Vehículo)	0101	-	-	-	-	-
	0102	-	-	-	-	-
	0103	-	-	-	-	-
Compuesto E 0,1%	0201	-	-	±	±	+
	0202	-	-	±	++	++
	0203	-	-	-	+	++

Compuesto E: 13,14-dihidro-15,15-etilendioxi-20-etil-PGF_{2α} etil éster

Ejemplo 3

- 25 31 días después del inicio del tratamiento realizado en el Ejemplo 1, se recogieron los pelos que habían crecido en el área tratada y los pelos en el área no tratada (es decir, el área no recortada), respectivamente. Se tomaron fotomicrografías ampliadas de los pelos recogidos. El grosor de diez pelos seleccionados aleatoriamente se midió y se calculó la media.
- 30 Los resultados se muestran en la Tabla 3. Los resultados muestran que el pelo que crece mediante el tratamiento con la prostaglandina específica de la presente invención era más grueso que los del área sin tratar.

Tabla 3. Efectos de la aplicación tópica de los compuestos A y B sobre el grosor del pelo que ha crecido en ratones C3H/NeN

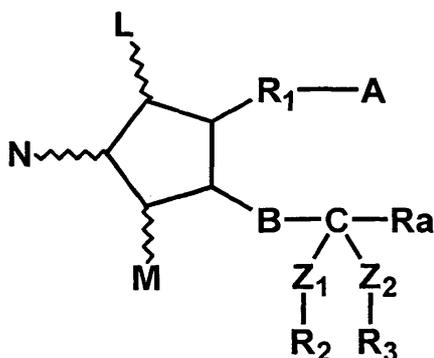
Grupo de pelo	n	Grosor del pelo, μm media \pm ET
Área de control	3	$27,8 \pm 2,6$
Área trada con Compuesto A al 0,1%	3	$34,1 \pm 1,6$
Área de control	3	$29,3 \pm 1,0$
Área trada con Compuesto B al 0,1%	3	$33,3 \pm 0,7$

5

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de prostaglandina, que tiene dos heteroátomos en la posición 15, para fabricar una composición para promover el crecimiento del pelo en un sujeto mamífero.

2. El uso como se describe en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es el compuesto como se muestra en la siguiente fórmula (I):



en la que L, M y N son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo (inferior), alcanoiloxi u oxo inferior, en la que al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrogeno y el anillo de cinco miembros puede tener al menos un doble enlace;

A es -CH₃, o -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH o una sal, éter, éster o amida del mismo;

B es -CH₂-CH₂-, -CH=CH- o -C≡C-;

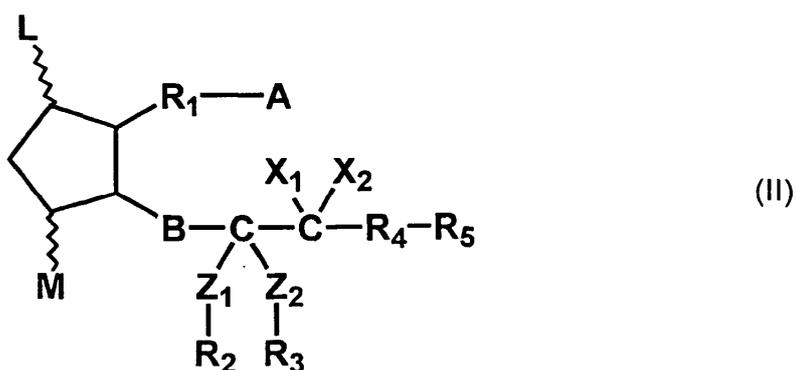
Z₁ y Z₂ son oxígeno, nitrógeno o azufre;

R₂ y R₃ son alquilo inferior opcionalmente sustituido, que está opcionalmente unido conjuntamente para formar alquileo inferior;

R₁ es un resto hidrocarburo alifático inferior o medio, bivalente, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con un grupo halógeno, alquilo, hidroxilo, oxo, arilo o heterocíclico, y al menos uno de los átomos de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre; y

Ra es un resto hidrocarburo alifático inferior o medio, saturado o insaturado, que está no sustituido o sustituido con halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilo (inferior), cicloalquiloxi (inferior), arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o grupo heterocíclico-oxi; alcoxi inferior; alcanoiloxi inferior; cicloalquilo (inferior); cicloalquiloxi (inferior); arilo; ariloxi; grupo heterocíclico; grupo heterocíclico-oxi.

3. El uso como se ha descrito en la reivindicación 2, en el que el compuesto de prostaglandina está representado por la fórmula (II):



en la que L, M, A, B, Z₁, Z₂, R₁, R₂ y R₃ son iguales que en la reivindicación 2,

X₁ y X₂ son hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

R₄ es un enlace sencillo o alquileo inferior; y

R₅ es un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilo (inferior), cicloalquiloxi (inferior), arilo, ariloxi, heterocíclico o un grupo heterocíclico-oxi.

4. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15,15-etilendioxi-20-etilPGF_{2α} isopropil éster.

5. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} isopropil éster.

6. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15,15-trimetilendioxi-20-etil-PGF_{2α} isopropil éster.
- 5 7. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15,15-dimetoxi-20-etil-PGF_{2α} isopropil éster.
8. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15,15-etilendioxi-20-etil-PGF_{2α} etil éster.
- 10 9. El uso como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el pelo se selecciona entre aquel de la parte superior de la cabeza, las axilas, el área púbica, la cara incluyendo pestañas, cejas, párpados, bigote, barba y patillas, en el pecho, brazos y piernas.
- 15 10. El uso como se ha descrito en la reivindicación 9, en el que el pelo se selecciona entre aquel del cuero cabelludo, barba, cabeza, área púbica, labio superior, pestañas, cejas y párpados.