

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 143**

51 Int. Cl.:

**A61Q 19/02** (2006.01)  
**A61Q 19/06** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)  
**A61K 8/42** (2006.01)  
**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61Q 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010 E 10708489 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2396082**

54 Título: **Procedimientos para tratar afecciones relacionadas con el cabello**

30 Prioridad:

**16.02.2009 EP 09425056**  
**18.05.2009 US 179062 P**  
**17.12.2009 US 287461 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.11.2013**

73 Titular/es:

**NOGRA PHARMA LIMITED (100.0%)**  
**33 Sir John Rogerson's Quay**  
**Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**BARONI, SERGIO;**  
**BELLINIA, SALVATORE y**  
**VITI, FRANCESCA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 429 143 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

Procedimientos para tratar afecciones relacionadas con el cabello

**Antecedentes**

5 Los Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas (PPAR) son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares, que son factores de transcripción activados por ligandos que regulan la expresión génica. Determinados PPAR desempeñan papeles en la regulación de la diferenciación celular, del desarrollo y del metabolismo de organismos superiores.

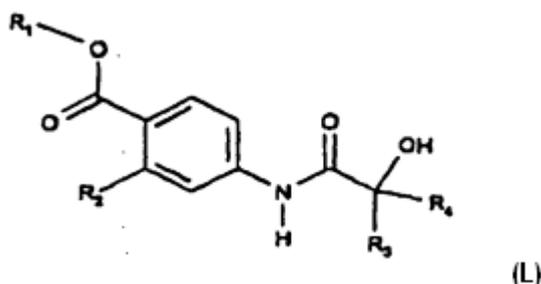
10 Se han identificado tres tipos de PPAR: alfa, expresado en el hígado, riñón, corazón y otros tejidos y órganos, beta/delta expresados por ejemplo en el cerebro, y gamma, expresados de tres formas: gamma 1, gamma 2, y gamma 3. Los receptores PPAR $\gamma$  se han asociado con la estimulación de la diferenciación de queratinocitos, y ha servido como una diana de fármacos potencial para un número de estados de enfermedad que incluyen trastornos de la piel tales como psoriasis y dermatitis atópica. Además, se ha mostrado la expresión de PPAR en los folículos pilosos, y puede estar implicado en el crecimiento del cabello.

15 La pérdida del cabello es un problema común, que puede ser el resultado de una enfermedad, trastorno funcional, o predisposición hereditaria. En algunos casos, la pérdida de cabello se puede localizar sobre el organismo (por ejemplo, la calvicie de patrón masculino), o puede ocurrir en todo el cuerpo. Alopecia es un término médico para la ausencia o pérdida de cabello, y puede ocurrir en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer o para otras enfermedades que necesitan tratamiento con fármacos citotóxicos.

20 La despigmentación del cabello también es un problema común, y por lo general es un resultado del proceso de envejecimiento. En algún momento en el proceso de envejecimiento, las células madre en la base de los folículos pilosos responsables de la producción de melanocitos (células que producen y almacenan pigmentos) producen menos pigmento, hasta que el cabello tiene poco pigmento.

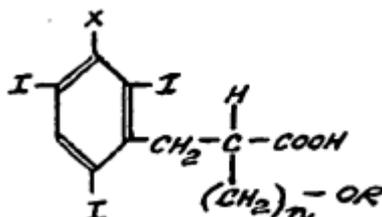
El compuesto ácido 3-(acetamido-5-metoxifenil)-2-hidroxiopropanoico se conoce partir de la técnica anterior.

25 La publicación internacional WO 00/59866 describe derivados del ácido 4-acilamino-benzoico, que son compuestos de fórmula (L):



30 en la que R<sub>1</sub> representa un polímero, grupo arilo o alquilo, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical CN, CF<sub>3</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, COOH, R<sub>7</sub>, OR<sub>7</sub> o OCOR<sub>7</sub>, R<sub>3</sub> representa un aril o alquil halógeno, R<sub>4</sub> representa un radical alquilo. La invención también se refiere a una composición cosmética que comprende dichos compuestos y al uso de los mismos para reducir y/o frenar la caída del cabello, es decir, aumentar y/o estimular el crecimiento de dicho cabello.

La publicación de patente del Reino Unido GB 767788 describe derivados del ácido 3-(3-acilamino-2,4,6-triyodo-fenil)-propanoico de fórmula:

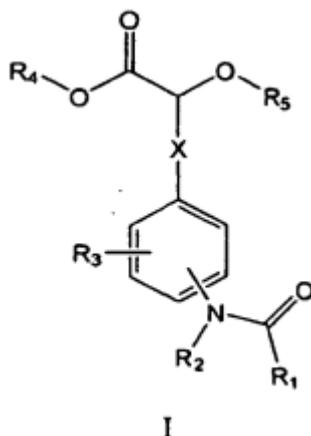


35 y sales de metal alcalino y alcalinotérreo y amina de los mismos, en la que X es H, OH, I, NH<sub>2</sub>, alcoxi, aciloxi, o acilamino carboxílico, R es un grupo alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono, y n es un número entero de 0 a 4, conteniendo el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR de 1 a 7 átomos de carbono. Los compuestos se pueden usar en la preparación de agentes de contraste para rayos X.

40 En consecuencia, se necesitan agentes eficaces, tales como moduladores de PPAR, que son útiles en el tratamiento de dichos trastornos del cabello.

**Sumario**

La presente divulgación se dirige por lo general a procedimientos para tratar, mejorar o básicamente prevenir trastornos o afecciones relacionados con el cabello, por ejemplo, en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar o mejorar una afección relacionada con el cabello en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz al sujeto de una composición que comprende un compuesto representado por la Fórmula I:



en la que X es  $(CH_2)_n$ , en la que n es 1;

R<sub>1</sub> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (por ejemplo, R<sub>1</sub> puede ser metilo);

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno,

R<sub>4</sub> es hidrógeno;

R<sub>5</sub> es etilo o metilo; o sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en el que la composición además comprende opcionalmente un vehículo. Un compuesto modo de ejemplo es el ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2- metoxi-propiónico.

Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan procedimientos para tratar o mejorar afecciones relacionadas con el cabello, tales como despigmentación del cabello, crecimiento del cabello limitado o corto, pérdida del cabello, vitíligo, o alopecia (por ejemplo, alopecia anágena, alopecia telógena, o alopecia areata).

También se proporciona un procedimiento para estimular el crecimiento capilar que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica y/o cosméticamente aceptable) que comprende un compuesto que se desvela en el presente documento, tal como los representados mediante la Fórmula I, mencionada anteriormente. Dichas composiciones se pueden administrar, por ejemplo, por vía tópica en el que la composición es farmacéutica o cosméticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición desvelada puede comprender adicionalmente un agente estimulador del cabello.

También se describen composiciones que incluyen un compuesto representado mediante la fórmula I y, por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan compuestos representados mediante la fórmula 1 para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o mejora de la pérdida del cabello o despigmentación del cabello.

**Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 representa la estimulación del alargamiento del eje del pelo para diversas concentraciones de N-acetil E2.

La Figura 2 representa la estimulación de la pigmentación del folículo piloso humano con diversas concentraciones de N-acetil E2 usando histomorfometría de Fontana-Masson.

La Figura 3 representa la histoquímica de Fontana-Masson del folículo piloso con N-acetil E2

La Figura 4 representa la inmunohistomorfometría Ki67/Túnel del folículo observada con N-acetil E2.

La Figura 5 representa la expresión de K15 en folículos pilosos tratados con el compuesto A.

La Figura 6 representa la regulación de las células K19 en folículos pilosos tratados con el compuesto A.

La Figura 7 representa efectos de un compuesto desvelado en queratinocitos humanos.

La Figura 8 representa la inhibición de TNF alfa mediante H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y un compuesto desvelado.

La Figura 9 representa la inhibición sobre la expresión de ARNm de IL-6 inducida por la presencia de IFN-gamma.

La Figura 10 representa la inhibición de un compuesto desvelado sobre la activación de NF-κB.

5 La Figura 11 representa la inhibición de un compuesto desvelado sobre la expresión de proteínas de IL-6 inducida por la presencia de LPS.

La Figura 12 representa el efecto de un compuesto desvelado sobre sebocitos humanos.

La Figura 13 representa la capacidad inhibitoria de un compuesto capacidad inhibitoria sobre la sebogénesis inducida por estímulos de tipo lípido.

10 La Figura 14 representa los resultados de un ensayo de ácidos grasos (A) y análisis de escualeno (B) de la inhibición de la sebogénesis.

La Figura 15 representa el tratamiento con ácido linoleico y testosterona con estímulos lipodogénicos.

### **Descripción detallada**

15 Las características y otros detalles de la divulgación se describirán a continuación más particularmente. Antes de realizar la descripción adicional de la presente invención, se recogen aquí determinados términos usados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deberían ser leídas a la luz del resto de la divulgación y entendidas por una persona experta en la materia. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado como normalmente lo entiende una persona con experiencia habitual en la materia.

#### Definiciones

20 "Tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular, o eliminar, lo que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno.

25 El término "alquenilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10, o 2-6 átomos de carbono, mencionado en el presente documento como alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, y alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, respectivamente. Los grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenilo)-pentenilo.

30 El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno (-O-alquil-). Los grupos alcoxi a modo de ejemplo incluyen, grupos con un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de 1-12, 1-8, o 1-6 átomos de carbono, mencionados en el presente documento como alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, respectivamente. Los grupos alcoxi a modo de ejemplo incluyen, metoxi, etoxi, De forma análoga, grupos "alquenoxi" a modo de ejemplo incluyen, viniloxi, aliloxi, butenoxi.

35 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como grupo lineal o ramificado de 1-12, 1-10, o 1-6 átomos de carbono, mencionado en el presente documento, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, respectivamente. Grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo. En determinadas realizaciones, alquilo se refiere a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En determinadas realizaciones, cicloalquilo se refiere a cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

40 Grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, en algunas realizaciones, pueden estar opcionalmente sustituidos con o interrumpidos con al menos un grupo seleccionado entre alcanofilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo.

45 El término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-8, o 2-6 átomos de carbono, mencionado en el presente documento como alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, respectivamente. Grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo, y 4-butil-2-hexinilo.

50 El término "amida" o "amido", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de la forma -R<sub>a</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)-, -R<sub>a</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>- o -C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, en los que cada uno de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> está seleccionado independientemente entre alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo,

- éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona, y nitro. La amida puede estar unida a otro grupo a través del carbono, el nitrógeno,  $R_b$ ,  $R_e$ , o  $R_a$ . La amida también puede ser cíclica, por ejemplo  $R_b$  y  $R_c$ ,  $R_a$  y  $R_b$ , o  $R_a$  y  $R_c$  pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 12 miembros, tal como un anillo de 3 a 10 miembros o un anillo de 5 a 6 miembros. El término "carboxamido" se refiere a la estructura  $-C(O)NR_bR_c$ .
- 5 El término "amidino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de la forma  $-C(=NR)NR'R''$  en el que cada uno de  $R$ ,  $R'$ , y  $R''$  puede estar seleccionado independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona y nitro.
- 10 El término "amina" o "amino", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de la forma  $-NR_dR_e$ ,  $-N(R_d)R_e-$  o  $-R_eN(R_d)R_f-$  en los que  $R_d$ ,  $R_e$ , y  $R_f$  están seleccionados independientemente entre alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona, y nitro. El amino puede estar unido al grupo molecular precursor a través del nitrógeno,  $R_d$ ,  $R_e$  o  $R_f$ . El amino también puede ser cíclico, por ejemplo cualquiera de dos de  $R_d$ ,  $R_e$  o  $R_f$  pueden estar unidos en conjunto o con el N para formar un anillo de 3- to 12 miembros, por ejemplo, morfolino o piperidinilo. El término amino también incluye la correspondiente sal de amonio cuaternario de cualquier grupo amino, por ejemplo,  $-[N(R_d)(R_e)(R_f)]^+$ . Grupos amino a modo de ejemplo incluyen grupos aminoalquilo, en los que al menos uno de  $R_d$ ,  $R_e$ , o  $R_f$  es un grupo alquilo.
- 15 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a se refiere a un sistema de anillo aromático mono-, bi-, u otro poli-carbocíclico. En determinadas realizaciones, arilo se refiere a un anillo de 5 a 6 miembros monocíclico y/o bicíclico. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes seleccionados entre alcanóilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo. El término "arilo" también incluye sistemas de anillo policíclico que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes con los anillos adyacentes (los anillos son "anillos condensados") en el que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalquenilos, cicloalquinilos, y/o arilos. Grupos arilo a modo de ejemplo incluyen, fenilo, toliilo, antraceniilo, fluoreniilo, indenilo, azuleniilo, y naftiilo, así como restos carbocíclicos condensados con benzo tal como 5,6,7,8-tetrahidronaftiilo.
- 20 El término "arilalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo que tiene al menos un sustituyente alquilo, por ejemplo -aril-alquil-. Grupos arilalquilo a modo de ejemplo incluyen, arilalquilos que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en los que el anillo comprende 6 átomos de carbono. Por ejemplo, "fenilalquilo" incluye fenilalquilo  $C_4$ , bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo.
- 30 El término "carbonilo" tal como se usa en el presente documento se refiere al radical  $-C(O)-$ .
- 35 El término "carboxamido" tal como se usa en el presente documento se refiere al radical  $-C(O)NRR'$ , en el que  $R$  y  $R'$  pueden ser los mismos o diferentes.  $R$  y  $R'$  pueden estar seleccionados entre, por ejemplo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, formilo, haloalquilo, heteroarilo y heterociclilo.
- El término "carboxi" tal como se usa en el presente documento se refiere al radical  $-COOH$  o a sus sales correspondientes, por ejemplo,  $-COONa$ .
- 40 El término "ciano" tal como se usa en el presente documento se refiere al radical  $-CN$ .
- El término "cicloalcoxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un oxígeno.
- 45 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico, bicíclico, o bicíclico con puente saturado o insaturado monovalente de 3-12, 3-8, 4-8, o 4-6 carbonos, mencionados en el presente documento, por ejemplo, "cicloalquilo  $C_{4-8}$ ," derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos, ciclopentenos, ciclobutanos y ciclopropanos. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con alcanóilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar condensados con otros grupos cicloalquilo, arilo, o heterociclilo. En determinadas realizaciones, cicloalquilo se refiere a alquilo  $C_3-C_6$ .
- 50 Los términos "halo" o "halógeno" o "Hal" tal como se usan en el presente documento se refieren a F, Cl, Br, o I.
- El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.
- 55 El término "nitro" tal como se usa en el presente documento se refiere al radical  $-NO_2$ .

El término "fenilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros. El grupo fenilo también puede estar condensado con un anillo de ciclohexano o ciclopentano. Fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que incluyan alcanoílo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo.

El término "fosfato", como se usa en el presente documento, se refiere al radical  $-OP(O)(OR_{aa})_2$  o sus aniones. El término "fosfonato" se refiere al radical  $-P(O)(OR_{aa})_2$  o sus aniones. El término "fosfinato" se refiere al radical  $-PR_{aa}(O)(OR_{aa})$  o su anión, en el que cada  $R_{aa}$  puede estar seleccionado entre, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, hidrógeno, haloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas complementarias, adicionales o potenciadas.

La expresión "composición farmacéutica" tal como se usa en el presente documento se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto tal como se desvela en el presente documento formulado en conjunto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

"Individuo," "paciente," o "sujeto" se usan de manera indistinta e incluyen cualquier animal, que incluyen mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, primates, y más preferentemente seres humanos. Los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, pero también pueden ser otros mamíferos tales como un animal que necesite tratamiento veterinario, *por ejemplo*, animales domésticos (*por ejemplo*, perros, gatos, y similares), animales de granja (*por ejemplo*, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares) y animales de laboratorio (*por ejemplo*, ratas, ratones, cobayas, y similares). El mamífero tratado en los métodos de invención es deseablemente un mamífero en el cual se desea la modulación de los receptores de PPAR y/o EGF. "Modulación" incluye antagonismo (*por ejemplo*, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto objetivo que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional sanitario. Los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad necesaria para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad que da como resultado la prevención de o una disminución de los síntomas asociados con una enfermedad asociada con receptores de PPAR y/o EGF.

La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos usados en las presentes composiciones. Compuestos incluidos en las presentes composiciones que son básicos por naturaleza son capaces de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son los que forman sales de adición ácida no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos que se han mencionado anteriormente. Compuestos incluidos en las presentes composiciones que son ácidos por naturaleza son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen sales de cualquier metal alcalino o de metal alcalinotérreo, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio, y hierro.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existir como estereoisómeros, tal como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros" cuando se usa en el presente documento consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos se pueden designar con los símbolos "R" o "S," dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente invención incluye diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros se pueden designar como "(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la materia reconocerá que una estructura puede indicar implícitamente un centro quiral.

Los estereoisómeros individuales de compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante síntesis a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de procedimientos de resolución bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Estos procedimientos de resolución se indican a modo de ejemplo mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro a partir del agente auxiliar, (2) formación de sal usando un agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también se pueden resolver en sus estereoisómeros componentes mediante procedimientos bien conocidos, tales como cromatografía de gas en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalización del compuesto en forma de un complejo de sal quiral, o cristalizar el compuesto en un disolvente quiral. También se pueden obtener estereoisómeros a partir de compuestos intermedios estereoméricamente puros, reactivos, y catalizadores mediante procedimientos sintéticos asimétricos bien conocidos.

Los isómeros geométricos también pueden existir en los compuestos de la presente invención. El símbolo  $\equiv$  indica un enlace que puede ser un enlace sencillo, doble o triple tal como se describe en el presente documento. La presente invención incluye los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como con la configuración "Z" o "E" en la que los términos "Z" y "E" se usan de acuerdo con las normas de la IUPAC. A menos que se indique de otro modo, las estructuras que representan dobles enlaces incluyen a los isómeros tanto "E" como "Z".

Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono como alternativa pueden hacer referencia a "cis" o "trans," en los que "cis" representa a los sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa a los sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se denomina "cis" o "trans." El término "cis" representa a los sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa a los sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en las que los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo sitio como en sitios opuestos del plano del anillo se denominan "cis/trans."

Los compuestos que se desvelan en el presente documento pueden existir en formas solvatadas así como sin solvatar con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como sin solvatar. En una realización, el compuesto es amorfo. En otra realización, el compuesto es un polimorfo. En otra realización, el compuesto está en una forma cristalina.

La invención también abarca compuestos de la invención marcados isotópicamente que son idénticos a los que se enumeran en el presente documento, excepto en que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

Determinados compuestos marcados isotópicamente que se desvelan (*por ejemplo*, los marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución de tejido en compuestos y/o en sustrato. Los isótopos tritados (*es decir*,  $^3\text{H}$ ) y carbono-14 (*es decir*,  $^{14}\text{C}$ ) son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (*es decir*,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (*por ejemplo*, mayor vida media *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención generalmente se pueden preparar mediante los procedimientos siguientes análogos a los que se desvelan en *por ejemplo*, los Ejemplos en el presente documento mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente con un reactivo no marcado isotópicamente.

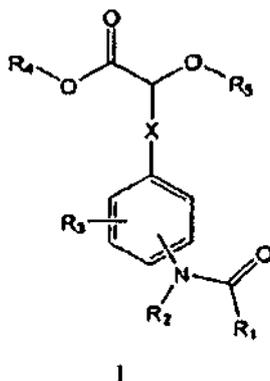
El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto desvelado o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del compuesto. La transformación se puede producir mediante diversos mecanismos, tales como a través de hidrólisis en sangre. *Por ejemplo*, si un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), alcanoiloximetilo ( $\text{C}_2\text{-C}_1$ ), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )alquilo ( $\text{C}_2\text{-C}_3$ ) (tal como  $\beta$ -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), N,N-dialquilcarbamoil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo ( $\text{C}_2\text{-C}_3$ ).

De forma análoga, si un compuesto de la invención contiene un grupo funcional de alcohol, un profármaco se puede formar mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 1-(alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, alcoxycarboniloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N-(alcoxycarbonilaminometilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), succinoilo, alcanoil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  $\alpha$ -aminoalcanoil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilacilo y  $\alpha$ -aminoacilo, o  $\alpha$ -aminoacil- $\alpha$ -aminoacilo, en el que cada grupo  $\alpha$ -aminoacilo está seleccionado independientemente entre L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> o glicosilo (el radical que resulta de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un hidrato de carbono).

Si un compuesto de la invención incorpora un grupo amina funcional, se puede formar un profármaco mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo en el que R y R' son cada una independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), bencilo, o R-carbonilo es un  $\alpha$ -aminoacilo natural o  $\alpha$ -aminoacil natural- $\alpha$ -aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY<sup>1</sup> en el que Y<sup>1</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo, -C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup> en el que Y<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e Y<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(Y<sup>4</sup>)Y<sup>5</sup> en el que Y<sup>4</sup> es H o metilo e Y<sup>5</sup> es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

### 15 Compuestos

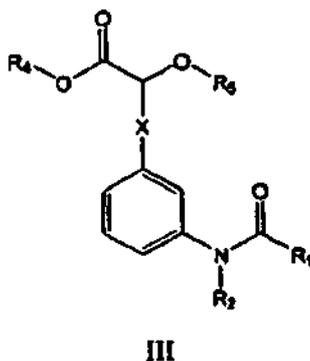
La divulgación proporciona, composiciones para uso en el tratamiento o mejora de una afección relacionada con el cabello en un sujeto, que lo necesite, en la que la composición comprende una cantidad eficaz de un compuesto representado mediante la Fórmula I



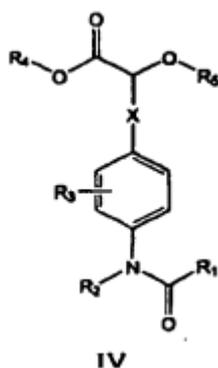
20 en la que X es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en la que n es 1;  
 R<sub>1</sub> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno,  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno,  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno;  
 25 R<sub>5</sub> es metilo o etilo  
 o sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos del mismo.

En una realización, R<sub>1</sub> puede ser metilo. En otra realización, R<sub>5</sub> puede ser metilo.

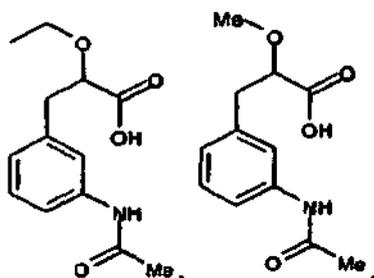
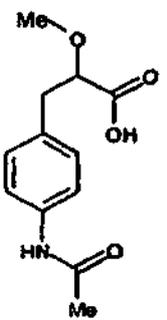
En otra realización, -NR<sub>2</sub>-COR<sub>1</sub> puede estar en la posición meta con relación a X tal como se muestra en la fórmula III.



30 En otra realización, -NR<sub>2</sub>-COR<sub>1</sub> puede estar en la posición para con relación a X tal como se muestra en la fórmula IV.



- 5 Las composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto, pueden estar seleccionadas entre el grupo que consiste en: ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico (Compuesto A), ácido N-acetil-(S)-(+)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico (Compuesto B), ácido N-acetil-(S)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico racémico (compuesto AB);



o sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos de los mismos.

- 10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención se pueden formular junto con uno o más vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica, o intravenosa), o para uso tópico, por ejemplo en forma de un producto cosmético. Aunque la forma más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá del grado y de la gravedad de la afección que se está tratando y de la naturaleza del compuesto que se está usando en particular.

#### Aplicaciones Terapéuticas

- 15 La divulgación proporciona adicionalmente, en algunas realizaciones, procedimientos de actividad de modulación de uno o más receptores de PPAR y/o EGF que comprenden exponer dicho receptor a un compuesto de la invención. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan procedimientos para tratar una enfermedad asociada con la expresión o la actividad de uno o más receptores de PPAR y/o EGF en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.
- 20 La divulgación se dirige, al menos en parte, a tratar o mejorar trastornos del cabello usando, por ejemplo, un compuesto desvelado. Por ejemplo, se proporcionan procedimientos para estimular el crecimiento capilar, en los que un compuesto desvelado (o por ejemplo, una composición que incluye un compuesto desvelado) se administra a un sujeto que lo necesite, por ejemplo se administra por vía tópica.

En algunas realizaciones, se proporcionan un procedimiento para tratar o mejorar la pérdida capilar o la despigmentación capilar en un paciente que padece, (o que se espera que padezca) pérdida capilar no deseada o despigmentación no deseada, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto que se desvela. Los procedimientos contemplados incluyen en los que se observa lenta formación del  
5      cabello gris, o pérdida capilar básicamente lenta, en comparación con, por ejemplo, pérdida capilar o despigmentación sin el tratamiento contemplado. También se contemplan procedimientos para tratar vitíligo, alopecia areata, alopecia androgénica y/o efluvio telogénico.

Por ejemplo, la producción continua de sebo puede aumentar en los pacientes con acné; y la aplicación de un inhibidor del sebo, tal como se describe en el presente documento, puede ser útil en el tratamiento de acné,  
10      seborrea o alopecia. En otro ejemplo, la inflamación crónica de los folículos pilosos (queratinocitos) puede ser una indicación de, por ejemplo, alopecia androgénica. Un inhibidor de la inflamación tal como se desvela en el presente documento puede ser útil, por ejemplo, en el tratamiento de la pérdida capilar.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a sujetos (animales y/o seres humanos) que necesite dicho tratamiento en dosificaciones que proporcionarán eficacia farmacéutica óptima. Se observara que la dosis necesaria para uso en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no sólo con el compuesto particular o composición seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está  
15      tratando, la edad y afección del paciente, medicación simultánea o dietas especiales que a continuación va siguiendo el paciente, y otros factores que los expertos en la materia reconocerán, siendo la dosificación apropiada, en última instancia, según el criterio del médico asistente. Para el tratamiento de afecciones y enfermedades clínicas indicadas anteriormente, el compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral, por vía tópica, por  
20      vía parenteral, mediante pulverización para inhalación o por vía rectal en formulaciones de dosificación individual que contienen vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión.

Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de componente activo de estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, opcionalmente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, opcionalmente de aproximadamente 1 mg/kg a 10 mg/kg. La cantidad administrada dependerá de variables tales como el tipo y la extensión de la enfermedad o indicación a tratar, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa de los compuestos, formulación de compuestos, la presencia y tipos de excipientes en la formulación, y la vía de administración. La dosificación inicial administrada se puede aumentar más allá del límite superior para conseguir rápidamente el nivel en sangre o el nivel tisular  
25      deseados, o la dosificación inicial puede ser más pequeña que la óptima y la dosificación diaria se puede elevar progresivamente durante el transcurso del tratamiento dependiendo de la situación en particular. La dosificación humana se puede optimizar, por ejemplo, en un estudio convencional de aumento de dosis en Fase I diseñado para que se desarrolle de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg. La frecuencia de la dosificación puede variar, dependiendo de factores tales como la vía de administración, cantidad de dosificación y el estado de la enfermedad que se está tratando. Frecuencias de dosificación a modo de ejemplo son una vez al día, una vez a la semana y una vez cada dos  
30      semanas.

Las formulaciones o composiciones contempladas comprenden un compuesto desvelado y por lo general también pueden incluir un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.  
40

En algunas realizaciones, las composiciones contempladas también pueden incluir otros agentes, por ejemplo agentes para la estimulación del cabello tales como Procapil<sup>TM</sup>, latanprost, minoxidilo, finasterida, dutasterida, y/o espirolactona. En el presente documento también se contemplan procedimientos que, en algunas realizaciones, puede comprender adicionalmente la administración de uno o más agentes para la estimulación del cabello, tales como los que se han mencionado anteriormente.  
45

Las composiciones que se contemplan se pueden administrar mediante medios diversos, dependiendo de su uso pretendido, tal como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, si las composiciones de la presente invención se van a administrar por vía oral, se pueden formular como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes. Como alternativa, las formulaciones de la presente invención se pueden administrar por vía parenteral como inyecciones (intravenosa, intramuscular o subcutánea), preparaciones de infusión en gotas o enemas o supositorios. Para aplicación a través de la vía de la membrana mucosa oftálmica, las composiciones de la presente invención se pueden formular como gotas oculares o pomadas oculares. Estas formulaciones se pueden preparar mediante medios convencionales, y, si se desea, las composiciones se pueden mezclar con cualquier aditivo convencional, tal como un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, un adyuvante de suspensión, y agente emulgente o un agente de revestimiento.  
50      55

En las formulaciones de la invención objetivo, en los agentes formulados pueden estar presentes agentes humectantes, emulgentes y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones objetivo pueden ser adecuadas para administración oral, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), rectal, vaginal, aerosol y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación individual y se pueden preparar mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica farmacéutica. La cantidad de composición que se puede combinar con un material de vehículo para producir una dosis única varía dependiendo del sujeto que se está tratando, y del modo de administración en particular.

Procedimientos para preparar estas formulaciones incluyen la etapa de poner en contacto composiciones de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto uniforme e íntimamente los agentes con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base con sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión de aceite en agua o agua en aceite, o en forma de un elixir o jarabe, o en forma de pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga), cada una conteniendo una cantidad predeterminada de una composición objetivo de la misma como un principio activo. Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar en forma de un bolo, electuario, o pasta.

En las formas de dosificación sólida para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, comprimidos revestidos con película, comprimidos revestidos con azúcar, polvos, gránulos y similares), la composición objetivo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden usar también como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras que usan dichos excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición objetivo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados normalmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además de la composición objetivo, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formas de dosificación para administración transdérmica o tópica de una composición objetivo incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches y agentes inhalantes. El componente activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampones, o propulsores que se puedan necesitar.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de la composición objetivo, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de una composición objetivo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.

Las composiciones y los compuestos de la presente divulgación, como alternativa, se pueden administrar mediante aerosol. Esto se consigue mediante la preparación de un aerosol acuoso, preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto. Se podría usar una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). Se pueden usar nebulizadores sónicos ya que minimizan la exposición del agente a cizalla, que puede dar como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones objetivo.

Habitualmente, un aerosol acuoso se prepara mediante la formulación de una solución o suspensión acuosa de una composición objetivo junto con vehículos y estabilizantes convencionales farmacéuticamente aceptables. Los vehículos y estabilizantes varían con las necesidades de la composición objetivo en particular, pero por lo general incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic, o polietilenglicol), proteínas inocuas de tipo albúmina de suero, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles se preparan normalmente a partir de soluciones isotónicas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden una composición objetivo en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles farmacéuticamente aceptables que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener agentes antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que convierten a la formulación en isotónica con la sangre del receptor pretendido o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. La eficacia del tratamiento con las composiciones objetivo se puede determinar de un número de formas conocidas por los expertos en la materia en la técnica.

A lo largo de la descripción, cuando se describen composiciones que tienen, incluyen, o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten básicamente en, o consisten en, los componentes enumerados. De forma análoga, cuando se describen procedimientos que tienen, incluyen, o comprenden etapas específicas de procedimiento, los procedimientos tan en consisten básicamente en, o consisten en, las etapas enumeradas de procesamiento. Excepto cuando se indica de otro modo, el orden de las etapas o el orden para realicen determinadas acciones son inmutables siempre y cuando la invención permanezca operativa. Además, a menos que se indique lo contrario, se pueden realizar simultáneamente dos o más etapas o acciones.

### Ejemplos

Los compuestos que se desvelan en el presente documento se pueden preparar en varias formas bien conocidas por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Más específicamente, se pueden preparar compuestos de la invención usando las reacciones y técnicas que se describen en el presente documento. En la descripción de los procedimientos sintéticos que se describen a continuación, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se pueden elegir para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, a menos que se indique lo contrario. Alguien experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debería ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la materia, y por lo tanto se indican procedimientos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente mediante procedimientos convencionales a partir de materiales conocidos.

#### 40 **Ejemplo 1. Preparación de ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico (N-Acetil E2); Compuesto A**

Al ácido (R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico (40 g) en un reactor de vidrio de 0,5 l se añadió acetato de etilo (80 g) y anhídrido acético (62,8 g). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de la refrigeración, el disolvente se retiró por destilación al vacío, dando un residuo oleoso. A este residuo se añadió agua (120 g) y acetato de etilo (120 g). Después de agitar durante 10 min a 35 °C, las fases se separaron y la fase acuosa se descartó. El disolvente de la fase orgánica se retiró por destilación al vacío. A continuación se añadió acetona (120 g) y la mezcla resultante se calentó hasta que la disolución fue completa. La solución se enfrió a 0 °C, y el producto precipitó, el cual se recogió por filtración. El sólido se aclaró con acetona (20 g) y se secó a 65 °C para proporcionar 26 g del compuesto del título.

#### 50 **Ejemplo 2. Ensayo in vitro en cultivo orgánico de folículo piloso**

Se usa un sistema de ensayo de modelo Philpott de folículos pilosos cultivados en órganos microdisecionados. Los folículos pilosos y las punciones de piel se dividieron en 4 grupos (3 HFs/pocillo) incubados con la sustancia de ensayo del Compuesto 'A en diferentes concentraciones durante 6 días. En el día 0, se realizan medidas de microdissección de longitud de cabello. En el día 1, el medio se cambia y se añade el compuesto A (con medida de longitud del cabello). En el día 3, el medio se cambia y se añade el compuesto a (con medida de longitud del cabello). En el día 6, se mide la longitud del cabello y se produce la inclusión. La Figura 1 muestra que el compuesto A estimular la elongación del tallo del pelo con una dosis más baja del compuesto A.

Usando histomorfometría de Fontana-Masson/tinción con melanina sobre criosecciones, la Figura 2 muestra la estimulación de la pigmentación del folículo piloso humano con el compuesto A. La Figura 3 representa una histoquímica de Fontana-Masson del folículo piloso con el uso del compuesto A.

5 También se realizó tinción Ki-67/Túnel sobre los folículos pilosos usando tinción fluorescente. La Figura 4 representa la inmunohistomorfometría Ki67/Trunel del folículo, e indica que dosis elevadas del compuesto A estimula tanto la proliferación como la apoptosis de queratinocitos de matriz de pelo humano.

10 Existe una regulación positiva significativa de la expresión de K15 en el folículo piloso más bajo con dosis más bajas del compuesto A, mientras que la piel tratada no muestra expresión mensurable (véase la Figura 5). La Figura 6 indica regulación positiva significativa de la clase K19 en el folículo piloso más bajo para la concentración más baja, mientras que la concentración más elevada 10x muestra regulación negativa (Figura 6). La piel no muestra expresión mensurable.

### Ejemplo 3. Queratinocitos

15 Para evaluar el posible efecto tóxico o citostático de las sustancias en estudio, se realizó un ensayo espectrofotométrico (MTT). Los queratinocitos primarios humanos, aislados a partir de biopsias de piel, se sembraron en pocillos de una placa de 24 pocillos en medio adecuado con adición de antibióticos, calcio, y factores de crecimiento específicos. A alrededor de una confluencia de un 70 %, las células se expusieron a la presencia del Compuesto A, a diversas concentraciones (0,1-1-2 mM), durante 24 y 48 h en medio adecuado con adición de antibióticos, calcio, pero sin factores de crecimiento. Esta condición de cultivo se hizo para todos los experimentos posteriores. Al final del tratamiento, se realizó el ensayo MTT. Los resultados se indican en la Figura 7. El compuesto A, usado en todas las concentraciones, no mostró ningún efecto sobre la vitalidad celular.

### Ejemplo 4. TNF alfa

25 El análisis de la inhibición del compuesto A de la inducción de ARNm de la citoquina proinflamatoria TNF-alfa por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se realizó mediante RT-PCR a tiempo Real. Los queratinocitos se sembraron en discos de 6 cm/Ø. A un 80 % de confluencia, las células se trataron con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300 µM) en presencia del Compuesto A en las tres concentraciones (0,01-0,1-0,5 mM) durante 6 h. Al final del tratamiento, las células se lisaron en un tampón de lisis y se sometieron a aislamiento y posterior retrotranscripción del ARN. El Compuesto A demostró ser capaz de inhibir la expresión del ARNm de TNF-α inducido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a las dos dosis más elevadas (0,1 mM; 0,5 mM). La dosis más elevada demostró una inhibición total de la citoquina proinflamatoria con un efecto similar a la troglitazona (Tg). (Figura 8).

### Ejemplo 5. Inhibición de la expresión de ARNm de IL-6 inducido por la presencia de IFN-γ.

30 El análisis de la inhibición mediante el compuesto A de la inducción de ARNm de la citoquina proinflamatoria IL-6 por IFN-γ se hizo a través de RT-PCR a tiempo Real. Los queratinocitos se sembraron en discos de 6 cm/Ø.

35 A una confluencia de un 80 %, las células se trataron con IFN-γ (30 ng/ml) en presencia del compuesto A en las tres concentraciones (0,01-0,1-0,5 mM) durante 6 h. Al final del tratamiento, las células se lisaron en un tampón de lisis y se sometieron a aislamiento y posterior retrotranscripción del ARN. Los resultados (tal como se muestra en la Figura 9) revelan la capacidad de Compuesto A la inhibir la expresión de la citoquina inflamatoria inducida por la presencia de IFN-γ que no parece ser dependiente de la dosis.

### Ejemplo 6. Capacidad inhibitoria sobre la activación del factor nuclear NF-kB inducida por la presencia H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

La evaluación de la inhibición por el compuesto A de la activación del factor de transcripción nuclear NF-kB inducida la presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se hizo mediante análisis en citofluorimetría.

40 Los queratinocitos se sembraron en pocillos de una placa de 12 pocillos. A una confluencia de un 80 %, las células se trataron con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300 µM) en presencia del compuesto A en las tres concentraciones (0,01-0,1-0,5 mM) durante 1 h. Al final del tratamiento, las células se fijaron en paraformaldehído, se permeabilizaron en metanol y a continuación se incubaron en presencia del anticuerpo específico de la subunidad p65. El Compuesto A demostró un efecto inhibitorio sobre la activación y translocación posterior de NF-kB de una forma dependiente de la dosis (Figura 10).

### Ejemplo 7. Inhibición de la expresión de proteínas de IL-6 inducida por la presencia de LPS

50 El análisis de la inhibición por el Compuesto A de la inducción de proteínas de IL-6 por LPS (lipopolisacárido) se hizo con el kit de ELISA. Los queratinocitos se sembraron en pocillos de una placa de 24 pocillos. A una confluencia de un 80 %, las células se trataron con LPS (10 µg/ml) en presencia del compuesto A en las tres concentraciones (0,01-0,1-0,5 mM) durante 24 h. Al final del tratamiento, el sobrenadante se decantó, se centrifugó para retirar cualquier residuo celular, y se mantuvo a -80 °C hasta el momento del análisis. La cantidad de IL-6 presente en el sobrenadante se normalizó mediante la concentración de la proteína de la muestra en sí misma. Los resultados (Figura 11) demostraron la capacidad del compuesto A para inhibir, de una forma dependiente de la dosis, la expresión de proteínas de la citoquina inflamatoria en estudio.

**Ejemplo 8 - Sebocitos humanos**

5 Para evaluar el posible efecto tóxico o citostático de las sustancias en estudio, se realizó un ensayo espectrofotométrico (MTT). Los sebocitos se sembraron en pocillos de una placa de 24 pocillos en medio adecuado con adición de antibióticos, calcio y EGF. A aproximadamente un 70 % de confluencia, las células se expusieron a la presencia del compuesto A, en diversas concentraciones (0,1-0,5-1-2 mM), durante 24 y 48 h. Al final del tratamiento, se realizó el ensayo MTT. El Compuesto A en todas las concentraciones usadas no demostró efectos sobre la vitalidad celular. (Figura 12).

**Ejemplo 9. Evaluación de la capacidad inhibidora de un compuesto sobre la sebogénesis inducida por estímulos de tipo lipídico (Ácido linoleico, Testosterona)**

10 El análisis de la inhibición por el (compuesto A) de la sebogénesis inducida por tratamiento con ácido linoleico (LA) y con testosterona (TST) se evaluó por espectrofluorimetría, usando Rojo de Nilo como marcador selectivo de lípidos intracelulares (Ensayo de Rojo de Nilo). Los sebocitos se sembraron en pocillos de una placa de 24 pocillos. Al día siguiente, fueron privados de suero (2 %) y después de 24 h se estimularon, durante otras 24 h, con LA (10<sup>-4</sup> M), TST (20 nM) en presencia o en ausencia de compuesto A (1 mM). Al final del tratamiento, los sebocitos se tiñeron con Rojo de Nilo. El análisis cuantitativo se hizo por espectrofluorimetría, que hizo posible distinguir entre lípidos neutros y lípidos polares basándose en la diferente longitud de onda de excitación y emisión. Los datos obtenidos demostraron que el tratamiento con LA es capaz de inducir la síntesis de lípidos y que el tratamiento combinado de LA + TST aumenta adicionalmente este efecto. La presencia del Compuesto A demostró que era capaz de reducir el estímulo lipídico. (Figura 13).

**Ejemplo 10. Evaluación de la capacidad inhibidora sobre la sebogénesis inducida por estímulos de tipo lipídico (Ácido linoleico. Testosterona): evaluación de ácidos grasos y escualeno.**

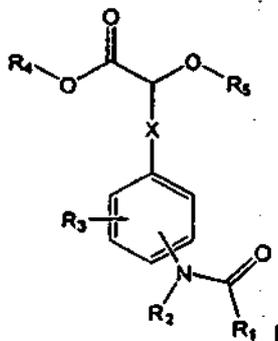
25 Para evaluar con mayor detalle la inhibición por el Compuesto A de la sebogénesis inducida por LA y TST, se realizaron ensayos sobre el extracto lipídico de los sebocitos usando cromatografía de gas acoplada con espectrometría de masas (GC-MS). Los sebocitos se trataron mediante el esquema descrito para el ensayo de Rojo de Nilo. Al final del tratamiento, las células se retiraron y a continuación la extracción lipídica se hizo usando disolventes orgánicos. Una parte del extracto se usó para analizar la composición de ácidos grasos, mientras que la otra parte se usó para la determinación de la cantidad de escualeno, un lípido característico del sebo. El ensayo de ácidos grasos mostró que el estímulo lipídico inducido por el tratamiento con LA y LA+TST se redujo por la presencia de A (Figura 14A). Estos resultados se confirman por el análisis de escualeno. (Figura 14B)

**Ejemplo 11. Evaluación de la capacidad inhibidora sobre la sebogénesis inducida por estímulos de tipo lipídico (Ácido linoleico, Testosterona)**

35 El análisis de la inhibición por el compuesto A de la sebogénesis inducida por tratamiento con ácido linoleico (LA) y con testosterona (TST) se evaluó por espectrofluorimetría, usando Rojo de Nilo como marcador selectivo de lípidos intracelulares (Ensayo de Rojo de Nilo). Los sebocitos se sembraron en pocillos de una placa de 24 pocillos. Al día siguiente, fueron privados de suero (2 %) y después de 24 h se estimularon, durante otras 24 h, con LA (10<sup>-4</sup> M), TST (20 nM) en presencia o en ausencia de compuesto A (1 mM). Al final del tratamiento, los sebocitos se tiñeron con Rojo de Nilo. El análisis cuantitativo se hizo por espectrofluorimetría, que hizo posible distinguir entre lípidos neutros y lípidos polares basándose en la diferente longitud de onda de excitación y emisión. Los datos obtenidos (Figura 15) demostraron que el tratamiento con LA es capaz de inducir la síntesis de lípidos y que el tratamiento combinado de LA + TST aumenta adicionalmente este efecto. La presencia del Compuesto A demostró que era capaz de reducir el estímulo lipídico. No se observaron diferencias con respecto a los tiempos de tratamiento con el Compuesto A.

## REIVINDICACIONES

1. Composición para uso en el tratamiento o la mejora de una afección relacionada con el cabello en un sujeto que lo necesita, composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula I:



- 5 en la que X es  $(CH_2)_n$ , en donde n es 1;  
 R<sub>1</sub> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno; R<sub>4</sub> es hidrógeno; R<sub>5</sub> es metilo o etilo;  
 o sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos del mismo;  
 y un excipiente.
- 10 2. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la afección relacionada con el cabello es despigmentación capilar, crecimiento del cabello limitado o corto, pérdida del cabello, vitíligo o alopecia.
3. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la alopecia está seleccionada entre el grupo que consiste en: alopecia anágena, alopecia telógena o alopecia areata.
- 15 4. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el tratamiento de la afección relacionada con el cabello es la estimulación del crecimiento capilar en un sujeto que lo necesita.
5. Composición para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la composición se administra por vía tópica.
6. Composición para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la composición es farmacéutica o cosméticamente aceptable.
- 20 7. Composición para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la composición comprende adicionalmente un agente estimulador del cabello.
8. Composición para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que R<sub>1</sub> es metilo.
9. Composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el compuesto es ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico.

25

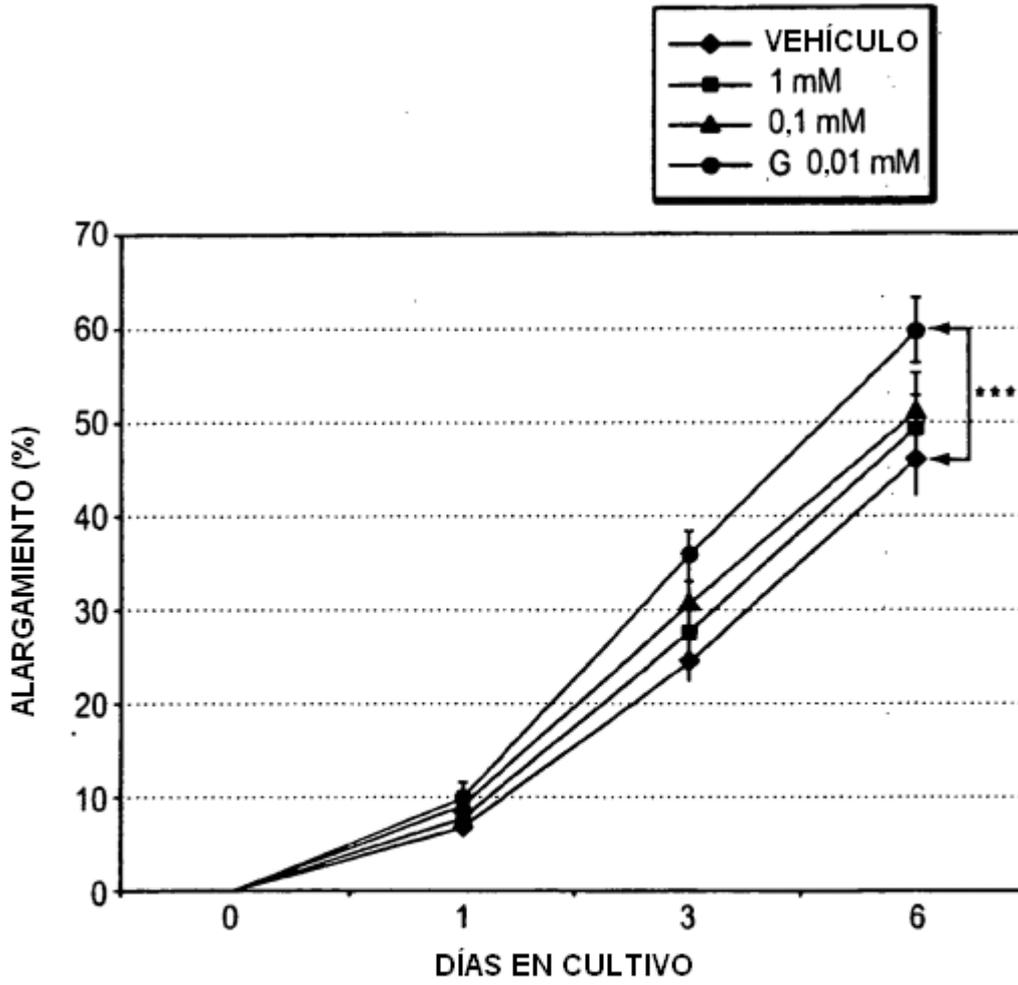


FIG. 1

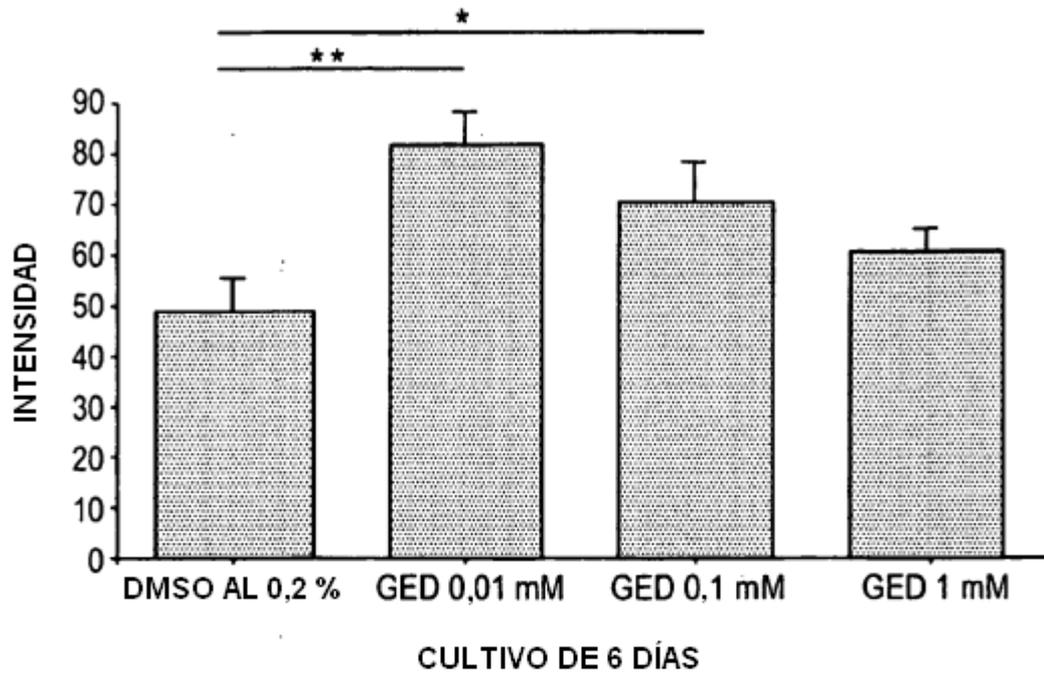


FIG. 2

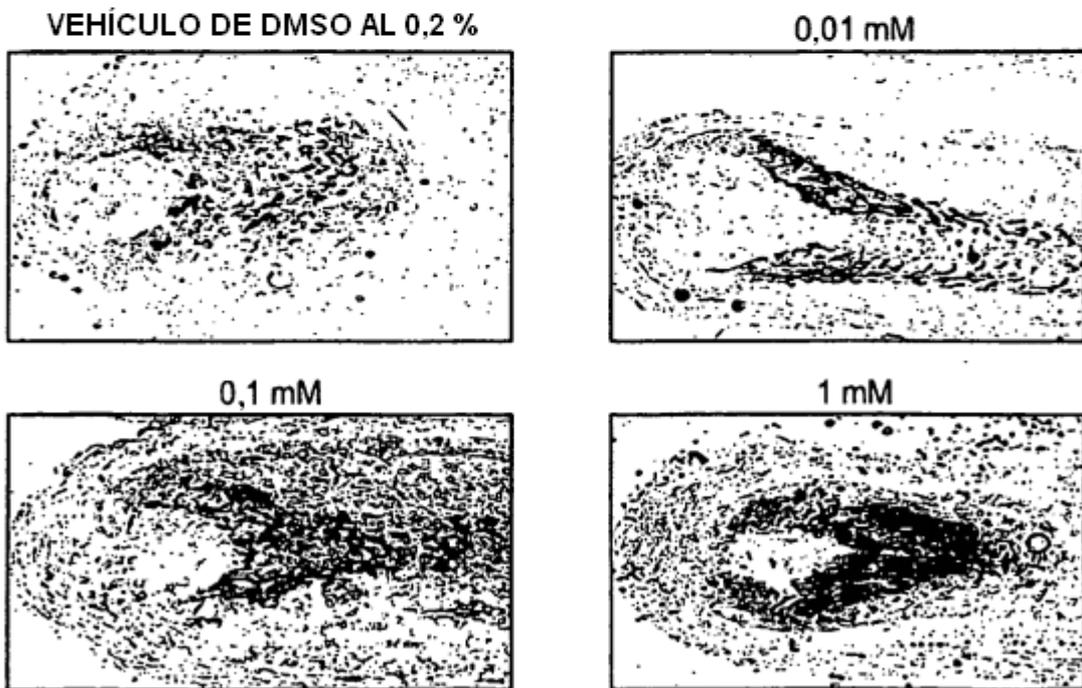


FIG. 3

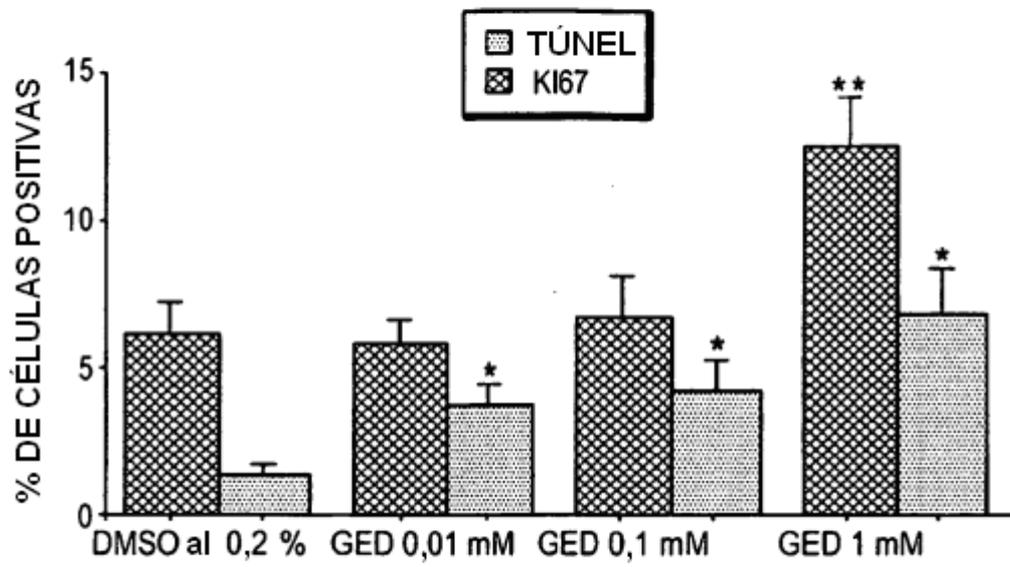


FIG. 4

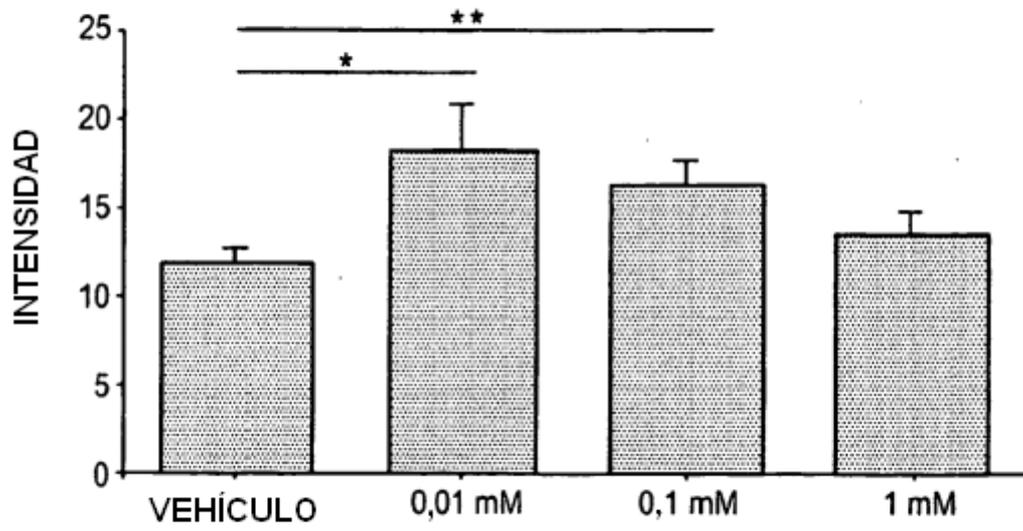


FIG. 5

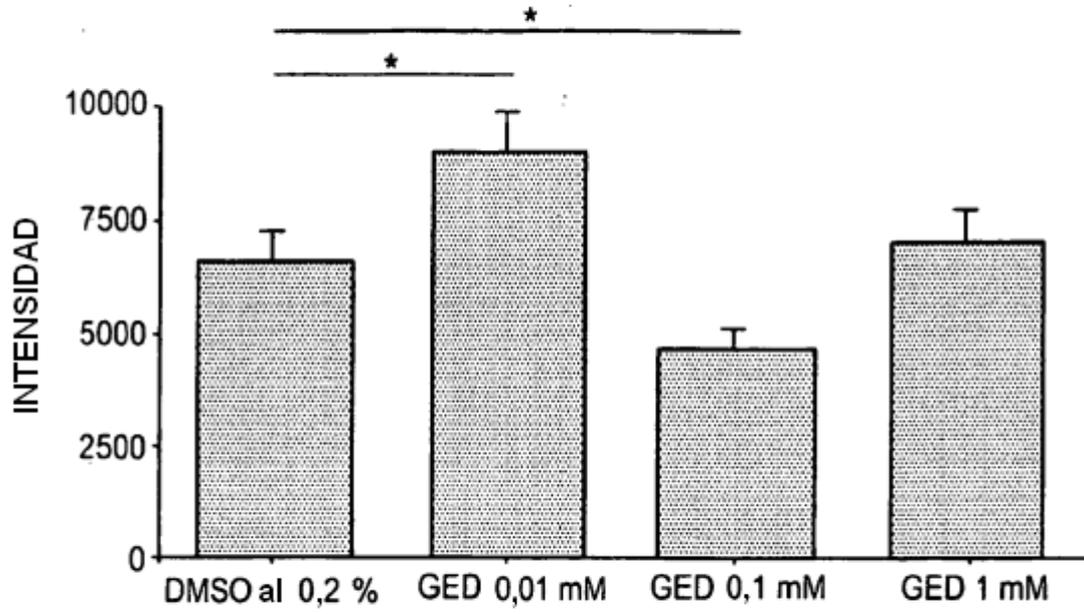


FIG. 6

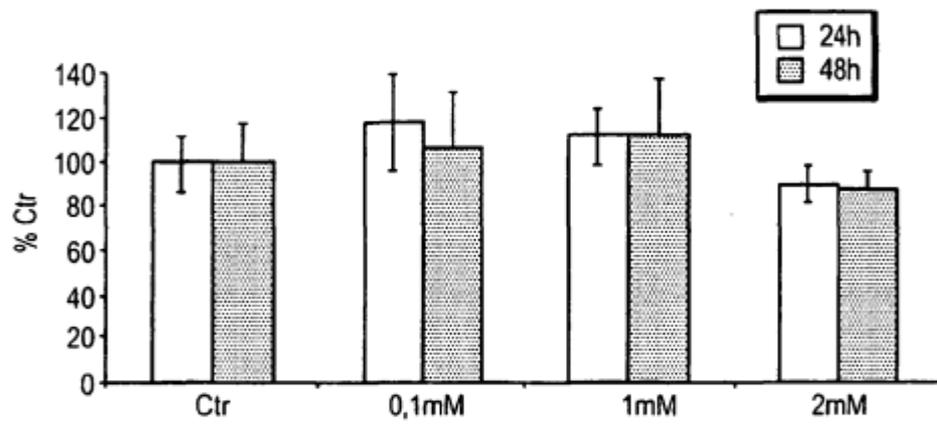


FIG. 7

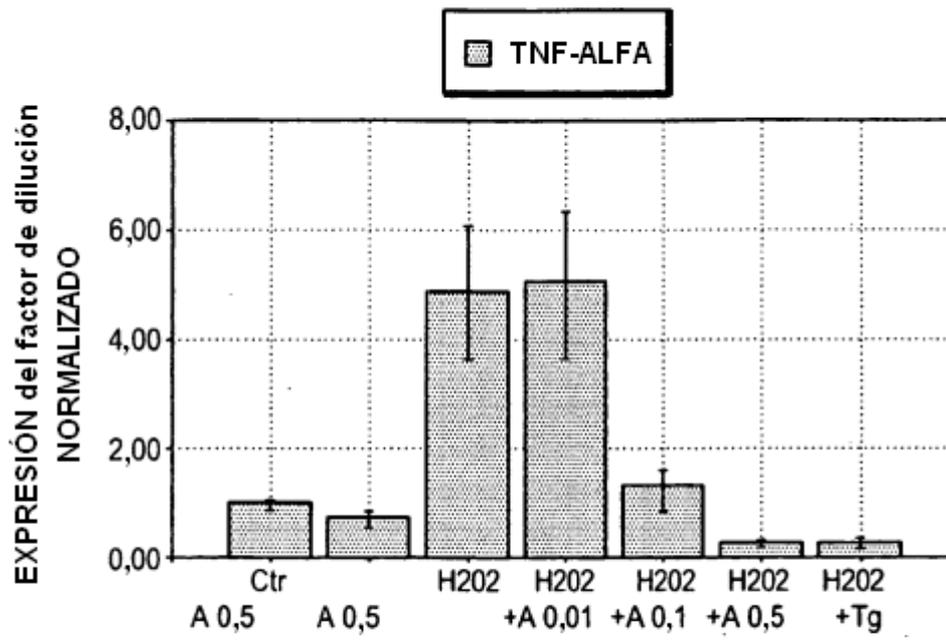


FIG. 8

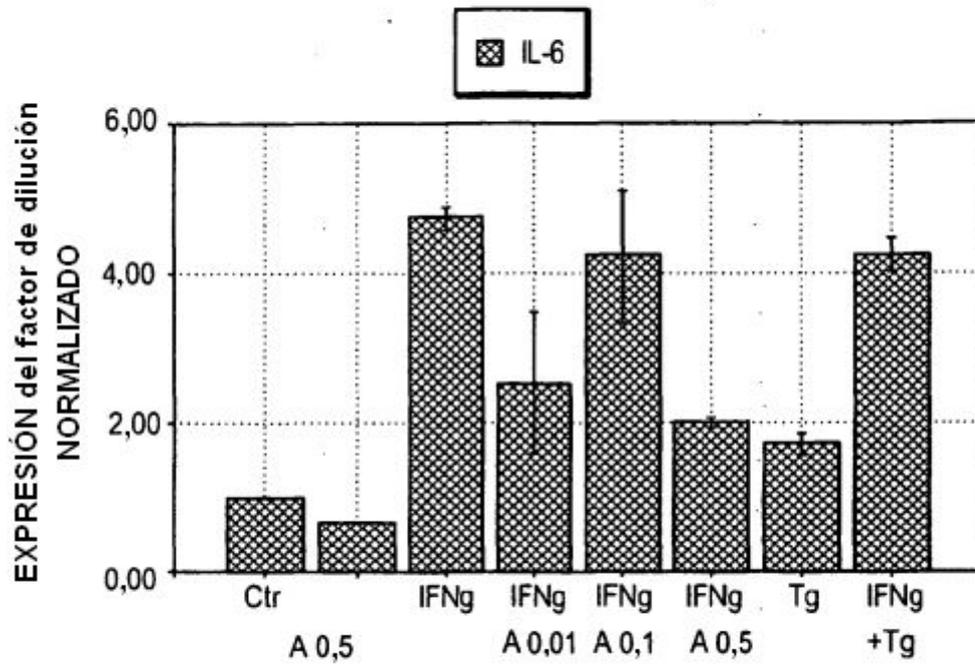


FIG. 9

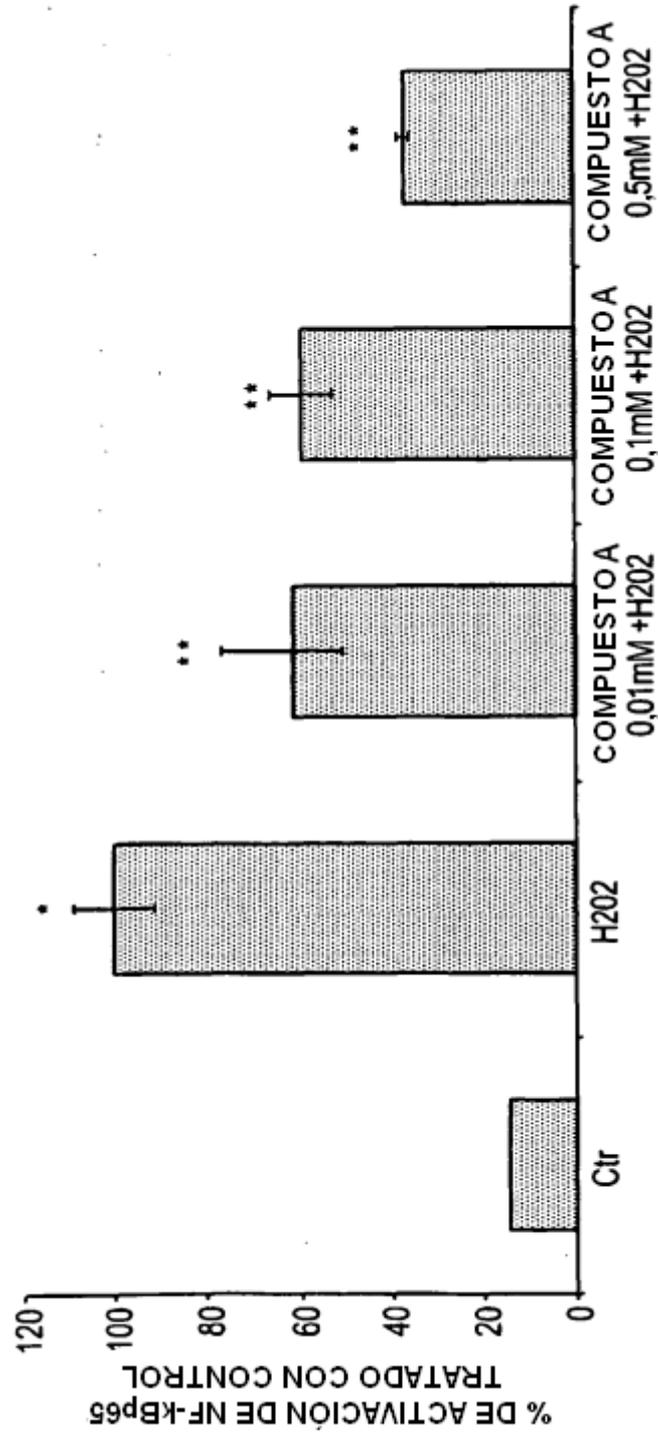


FIG. 10

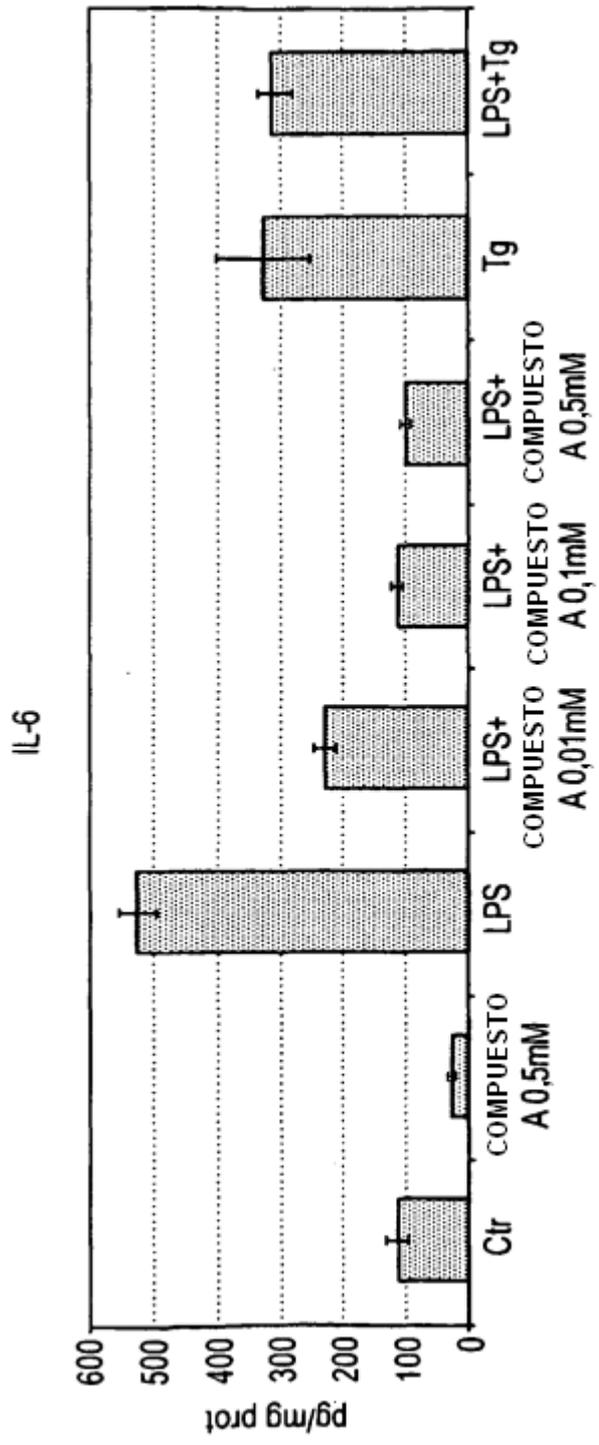


FIG. 11

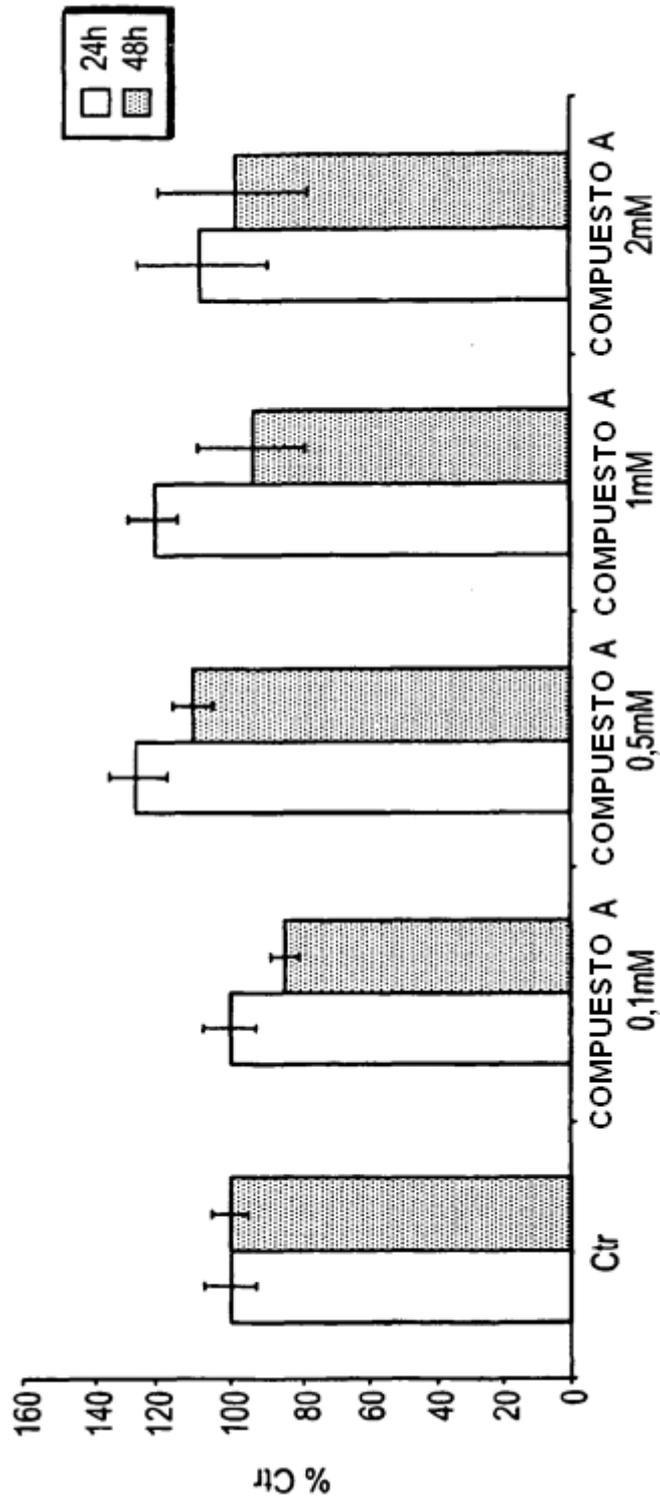


FIG. 12

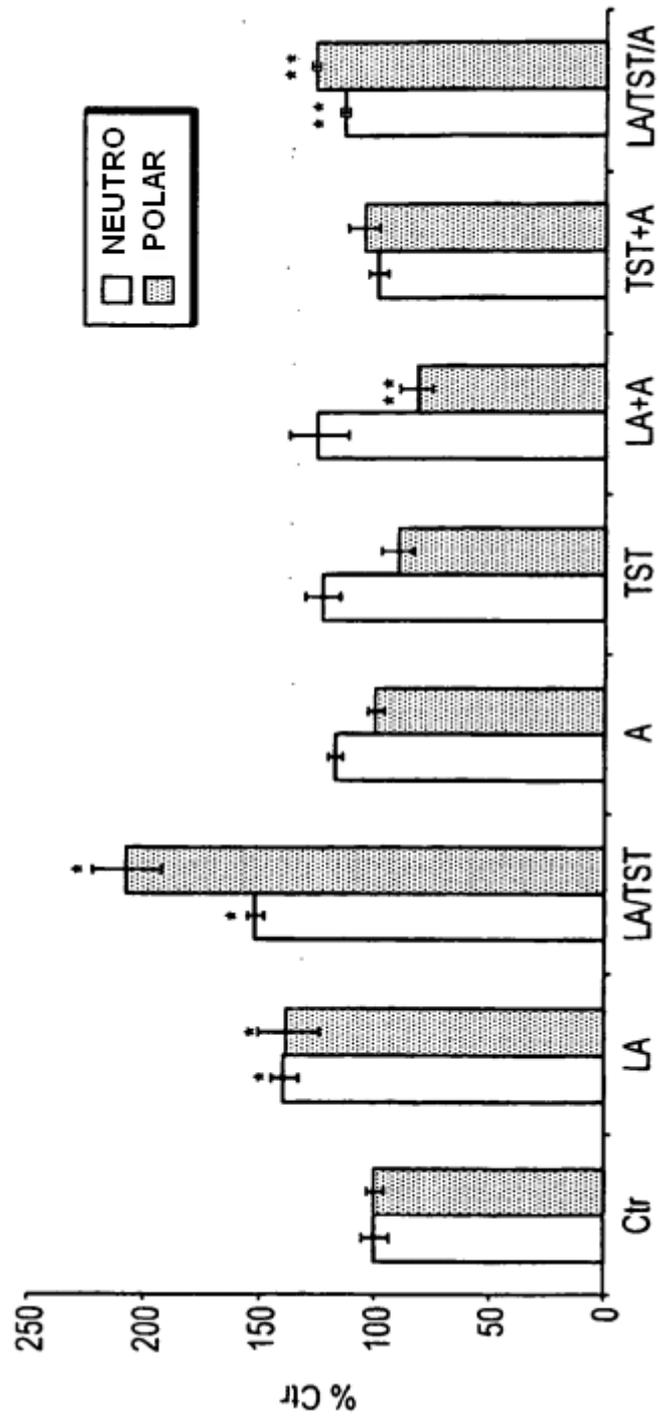


FIG. 13

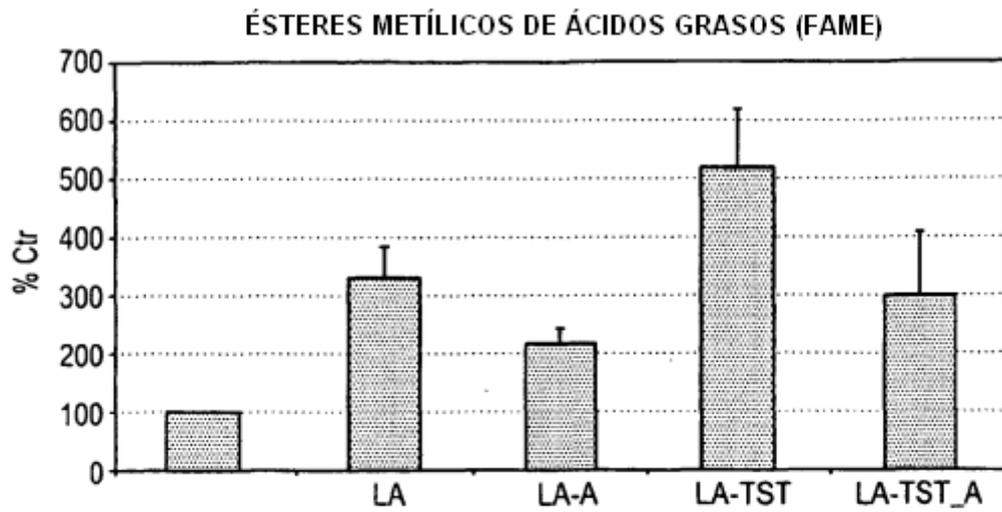


FIG. 14A

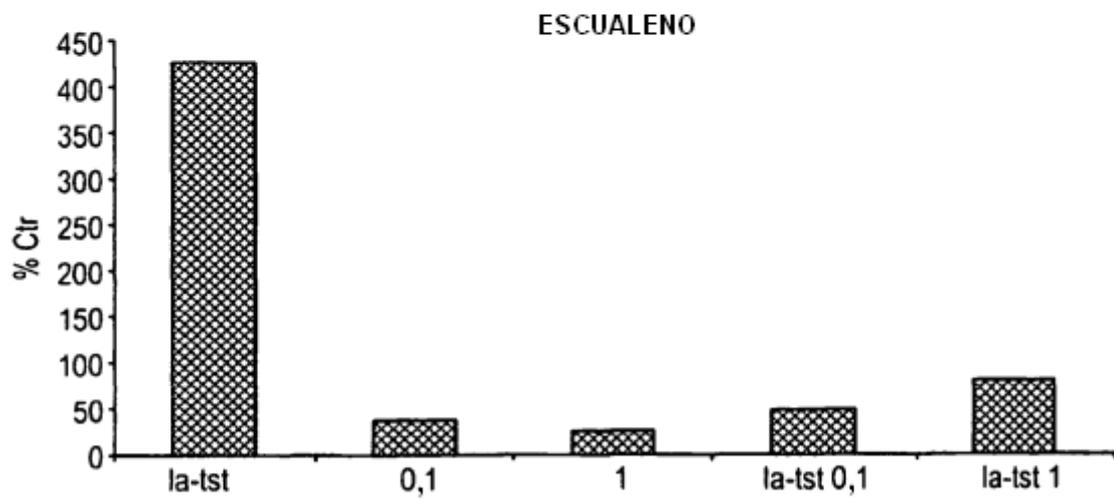


FIG. 14B

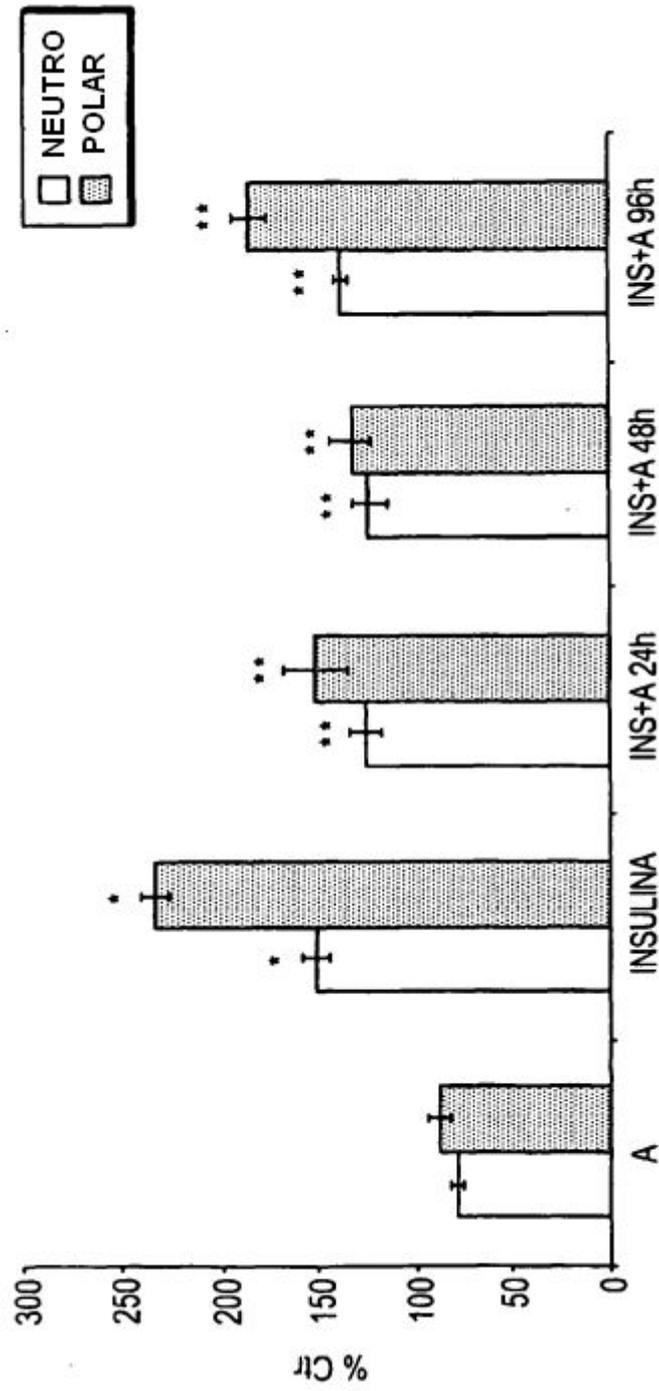


FIG. 15