

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 352**

51 Int. Cl.:

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2007 PCT/US2007/014031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2007 WO07149312**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2007 E 07809581 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2037967**

54 Título: **Antagonistas del receptor de prostaglandina D2 para el tratamiento de la alopecia androgenética**

30 Prioridad:

16.06.2006 US 814041 P

18.09.2006 US 845161 P

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

21.06.2017

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (100.0%)
3160 CHESTNUT STREET, SUITE 200
PHILADELPHIA PA 19104-6283, US**

72 Inventor/es:

**GARZA, LUIS y
COTSARELIS, GEORGE**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 618 352 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

Antagonistas del receptor de prostaglandina D2 para el tratamiento de la alopecia androgenética.

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a un antagonista del receptor de prostaglandina D2 (receptor DP) para su uso en el tratamiento de la alopecia androgenética (AAG).

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

En el cuero cabelludo normal, los folículos pilosos (FP) tienen un ciclo constante entre una fase de crecimiento (anágena), una fase involutiva (catágena) y después una fase latente (telógena). La longitud del cabello se determina por la duración de la fase anágena. Por lo tanto, los folículos del cuero cabelludo permanecen en fase anágena durante 2-7 años, mientras que los folículos que no son del cuero cabelludo suelen permanecer en fase anágena durante tiempos mucho más cortos. Se cree que el calibre del tallo del cabello y el ciclo del folículo están bajo control de la papila dérmica, un grupo de células inducidas derivadas del mesenquima localizadas en la base del folículo. El inicio de la fase anágena parece estar desencadenado por las interacciones entre el mesenquima y el epitelio entre las células de la papila dérmica y las células madre del folículo piloso cercanas en la protuberancia, que se encuentra en o cerca de la inserción del músculo erector del pelo. Las progenies de las células de la protuberancia generan el nuevo folículo piloso anágeno inferior en el inicio del anágeno e intervienen en las células de la epidermis después de una laceración.

La alopecia androgenética (AAG) sigue siendo enigmática. A menudo, la AAG se caracteriza por la conversión de folículos "terminales" grandes en folículos "miniaturizados" que se asemejan a los folículos vellosos de la cara prepubescente. La AAG a menudo da como resultado un aumento en la proporción de folículos pilosos en telógeno a expensas de los folículos en anágeno. A menudo, la fibrosis leve reemplaza los folículos en la alopecia prolongada. Las hipótesis para explicar la AAG incluyen insultos hormonales, genéticos e inflamatorios.

El documento EP 1666473 A1 (Ono Pharmaceutical Co.) desvela compuestos de ácido carboxílico de la Fórmula I como se describe en el mismo que son antagonistas del receptor DP, y su uso para la prevención o tratamiento de afecciones incluyendo acné, enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, trastornos acompañados de activación sistémica de mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, urticaria, eccema, enfermedades acompañadas de o como resultado de picazón, inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión por reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía y colitis ulcerosa. El documento EP 0249193 desvela un tratamiento conocido para la alopecia androgenética.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un antagonista del receptor de prostaglandina D2 (receptor DP) para su uso en el tratamiento de la alopecia androgenética (AAG) en un sujeto.

En una realización, el antagonista del receptor de prostaglandina DP es un antagonista del receptor 2 de prostaglandina D2 (receptor DP2/CRTH2).

En una realización, al sujeto también se le administra una prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello seleccionada de entre una prostaglandina E1, una prostaglandina E2, una prostaglandina F2a; o un análogo de las mismas.

La presente invención también proporciona el uso de un antagonista del receptor de prostaglandina DP en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la alopecia androgenética (AAG) en un sujeto.

El antagonista del receptor de prostaglandina DP puede ser un antagonista del receptor 2 de prostaglandina D2 (receptor DP2/CRTH2).

En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente una prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello seleccionada de entre una prostaglandina E 1, una prostaglandina E2, una prostaglandina F2a; o un análogo de las mismas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: A. Histología de AAG e inmunohistología de KRT15 en cuero cabelludo calvo. Las secciones de tejidos teñidos con hematoxilina y eosina de cuero cabelludo con pelo (A) y calvo (B) fotografiado con el mismo aumento muestran un folículo piloso terminal grande y un folículo miniaturizado. Obsérvese el folículo anágeno que se extiende a la grasa subcutánea en A y sólo al nivel de músculo erector del pelo (apm) en B. (C) Inmunohistología de secciones de folículo piloso terminal (thf) y folículo piloso miniaturizado (mhf), ambos con tinción para el marcador de células madre protuberantes KRT15 (mancha de color marrón, flechas), lo que indica la presencia del compartimento de células madre en el cuero cabelludo calvo. La tinción en la epidermis superficial (epi) es inespecífica. sg, glándula sebácea. (D-E). Microscopía electrónica de barrido para mostrar la miniaturización del folículo piloso en AAG (E) en comparación con el cuero cabelludo con pelo (D).

Figura 2, parte 1 - El análisis FACS de queratinocitos aislados del cuero cabelludo indica que el número de células madre es similar en las muestras pareadas de cuero cabelludo con pelo y calvo, pero el número de células suprabasales disminuye dentro del compartimento de células madre del cuero cabelludo calvo. A) Falta de tinción de anticuerpos isotipo, pero tinción virtualmente completa con un anticuerpo anti-actina como control para la permeabilización. Histograma con números de células trazado como un porcentaje sobre el eje y, e intensidad de tinción en el eje x. B) Co-localización de KRT15 y FST. Gráfico de pseudo-color de la intensidad de tinción de KRT15 frente a la intensidad de tinción de FST. Cada punto representa una célula contada, y la intensidad de color es una indicación de un mayor número de células. C) Proporción similar de células KRT 15+/alfa-6 integrina+ en cuero cabelludo calvo y con pelo. Las células del cuero cabelludo calvo (de color rojo en el original; paneles centrales) se superponían sobre las células de pelo (color azul en el original; paneles de la izquierda), como se muestra en la superposición, que tiene células de calva en el primer plano y células de pelo en el fondo (paneles de la derecha). Aunque las células de calva de color rojo eclipsaron en mayor parte a las células de pelo de color azul, un número conspicuamente mayor de células azules fue evidente en el cuadrante de células madre positivas alfa-6 integrina- (inferior derecha, véase la figura 2, parte 2). Inserciones: Porcentajes de cada población. D) Compartimentos de FST+ alfa-6 integrina+ en el cuero cabelludo con pelo y calvo. Se prepararon gráficas de pseudo-color (panel izquierdo y medio) y la superposición (panel derecho) como en (C).

Figura 2, parte 2. Versión en escala de grises de la parte 1. El rojo aparece como gris y el azul aparece en negro. Figura 2, parte 3. Imagen que muestra el color azul solamente de los paneles de la derecha de la figura 2C-D de la parte 1.

Figura 3. Cambios específicos de la expresión génica en el cuero cabelludo con pelo frente al cuero cabelludo calvo de los genes seleccionados. A) RA, 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3beta-HSD), y los genes relacionados con el sistema inmunitario ascendieron significativamente en el cuero cabelludo calvo. A los genes enriquecidos en el cuero cabelludo con pelo se les asignaron valores positivos y se calcularon como con pelo/calvo; a los genes enriquecidos en el cuero cabelludo calvo se les dio valores negativos y se calcularon como calvo/con pelo. Se enumeran los cambios múltiplo para los conjuntos de sondas correspondientes a los genes y valores de p determinados por un ANOVA de 3 vías. B) Genes adicionales no identificados previamente en FP humano y mostrados en el presente documento para regularse en aumento en el cuero cabelludo con pelo.

Figura 4. Hibridación *in situ* que muestra la expresión de genes no descritos previamente en FP humano y mostrados en el presente documento como enriquecidos en el cuero cabelludo con pelo. Izquierda: sección transversal; derecha: sección horizontal u oblicua. A) LRRC15 está presente en la capa de Huxley y la capa de la cutícula de la vaina de la raíz interna (IRS). B) Serpina A se expresa en la capa complementaria (CL). C) GPR49 (LGF5, HG38) se expresa en la vaina de la raíz externa (ORS). D) CDT6 se expresa en la ORS. E) GPRC5D se expresa en la IRS y el área precortical (PC) del cabello. F-G) FGF18 se expresa en la IRS, CL, matriz (M), y las células suprabasales de la región protuberante en el istmo entre el músculo erector del pelo (apm) y la glándula sebácea (sg).

Figura 5, A. El análisis de micromatrices revela una elevación estadísticamente significativa del tipo de L-PGDS en el cuero cabelludo calvo en comparación con el cuero cabelludo con pelo de hombres con calvicie de patrón masculino. Cada uno de los 3 conjuntos de sondas, todos específicos del ARNm de L-PGDS, muestra una elevación de al menos 3 veces (véase la Sección de Detalles Experimentales, Ejemplo 1). B. La PGD2 está elevada en todo el cuero cabelludo calvo. C. Mediciones de espectrometría de masas de PGD2, PGE2 y PGF2a (primera, segunda y tercera barra, respectivamente) en cuero cabelludo con pelo frente a cuero cabelludo calvo. D. RT-PCTR cuantitativa de L-PGDS.

Figura 6. El cuero cabelludo con pelo contiene una población de células CD200^{high} alfa-6 integrina^{high} que faltan en el cuero cabelludo calvo. A. Figura original. B. Figura convertida a escala de grises. El color azul aparece como negro, y el color rojo aparece como gris.

Figura 7, A. Ratón de 46 días que muestra calvicie (alopecia) en el sitio de aplicación de PGD2 en la espalda central. Observe el área de rebrote del pelo en el borde del área tratada. B. Ratones tratados con PGD2 y control en un tiempo de 121 días.

Figura 8. A. Fenotipo del folículo piloso de ratones normales y K14-COX2. B. Parte 1. Tinción de L-PGDS en papila dérmica anágena. Los ratones adultos de tipo silvestre se tiñeron con anticuerpos contra L-PGDS (de color rojo en la figura con el color original) y DAPI (núcleos; de color azul en la figura con el color original). El centro rojo en el folículo piloso es la papila dérmica. B, parte 2. Figura de la parte 1, con fluorescencia de color rojo solamente representada. B, parte 3. Fluorescencia de color azul solamente representada.

Figura 9. Niveles en la piel de PGD2 en ratones normales y K14-COX2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención proporciona compuestos o composiciones capaces de disminuir la actividad de la prostaglandina D2 (PGD2), o una ruta aguas abajo de señalización o de receptor de la misma, para su uso en el tratamiento de la alopecia androgenética (AAG) en un sujeto. En esta invención, los compuestos capaces de disminuir la actividad de la prostaglandina D2 (PGD2), o una ruta de señalización o de receptor de la misma, son antagonistas del receptor de prostaglandina D2 (receptor DP).

Por lo tanto, esta invención proporciona un antagonista del receptor de prostaglandina D2 (receptor DP) para su uso en el tratamiento de la alopecia androgenética en un sujeto.

En una realización, el antagonista del receptor de prostaglandina DP es un antagonista del receptor 2 de prostaglandina D2 (receptor DP2/CRTH2).

En una realización, al sujeto también se le administra una prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello seleccionada de entre una prostaglandina E1, una prostaglandina E2, una prostaglandina F2a; o un análogo de las mismas.

La presente invención también proporciona el uso de un antagonista del receptor de prostaglandina DP en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la alopecia androgenética en un sujeto.

El antagonista del receptor de prostaglandina DP puede ser un antagonista del receptor 2 de prostaglandina D2 (receptor DP2/CRTH2).

En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente una prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello seleccionada de entre una prostaglandina E 1, una prostaglandina E2, una prostaglandina F2a; o un análogo de las mismas.

En una realización, la presente invención proporciona un antagonista del receptor DP para su uso en el tratamiento de la calvicie mediada por AAG en el cuero cabelludo de un sujeto poniendo en contacto al sujeto o el cuero cabelludo del mismo con el antagonista del receptor DP o una composición del mismo.

La AAG que se trata por los compuestos de la presente invención es, en otra realización, una calvicie de patrón masculino. En otra realización, la AAG es una calvicie de patrón femenino.

Como se desvela en el presente documento, la actividad de la prostaglandina D2 se enriquece en cuero cabelludo calvo. Por lo tanto, la disminución de la actividad o los niveles de prostaglandina D2 inhiben o invierte un mecanismo subyacente de la calvicie. Se desvela que los niveles de prostaglandina D2 también puede disminuirse inhibiendo una de las rutas sintéticas que conducen a su producción.

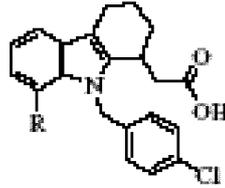
"Cuero cabelludo", en otra realización, se refiere a la piel de la parte superior de la cabeza. En otra realización, el término incluye adicionalmente el tejido conectivo subyacente. En otra realización, el término incluye adicionalmente la aponeurosis (galea aponeurótica). En otra realización, el término incluye adicionalmente el tejido conectivo suelto subyacente. En otra realización, el término incluye adicionalmente el pericraneo (periosteo). En otra realización, el término incluye adicionalmente el tallo del cabello.

La ruta de señalización está mediada por un receptor D de prostaglandina (PG) (receptor DP). En otra realización, la ruta de señalización está mediada por un receptor DP-1. En otra realización, la ruta de señalización está mediada

por un receptor CRTH2 (molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células Th2)/DP2.

Se utiliza un antagonista del receptor DP en composiciones para el uso de la presente invención. En otra realización, se utiliza un antagonista del receptor DP-1. En otra realización, el antagonista del receptor DP-1 es uno que se usa para tratar la rinitis alérgica.

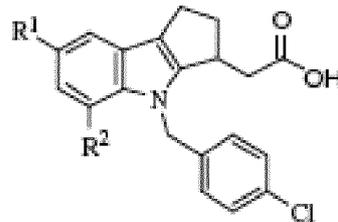
En otra realización, el antagonista del receptor DP utilizado en composiciones y tratamientos de la presente invención tiene la estructura:



10

en la que R se selecciona entre F, H, isopropilo, Br, CHO, CH₂OH, CON(CH₃)₂, CONH-fenol, SCH₃, SOCH₃, SO-etanol, SO-isopropanol, SO-fenol, SO-boro nitruro, y SO₂CH₃.

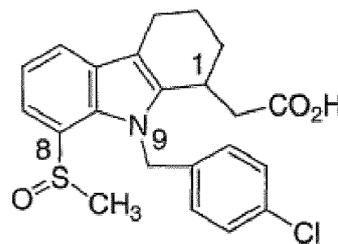
15 En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la estructura:



en la que R¹ se selecciona entre H, SO₂CH₃ y SO₂NCH₃,

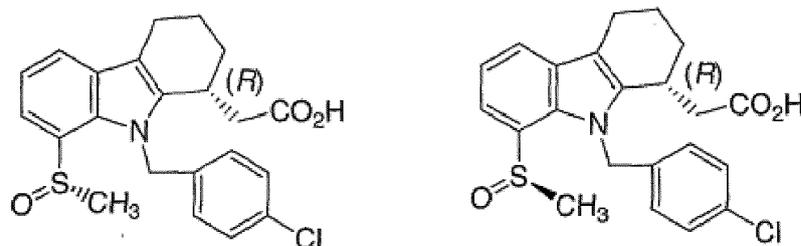
20 y R² se selecciona entre F, H, isopropilo, Br, CHO, CH₂OH, CON(CH₃)₂, CONH-fenol, SCH₃, SOCH₃, SO-etanol, SO-isopropanol, SO-fenol, SO-boro nitruro, CH=CH₂, Cy (ciclohexilo), CN, 2-tiofeno, COCH₂, CH(OH)CH₃ y SO₂CH₃.

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la estructura:



25

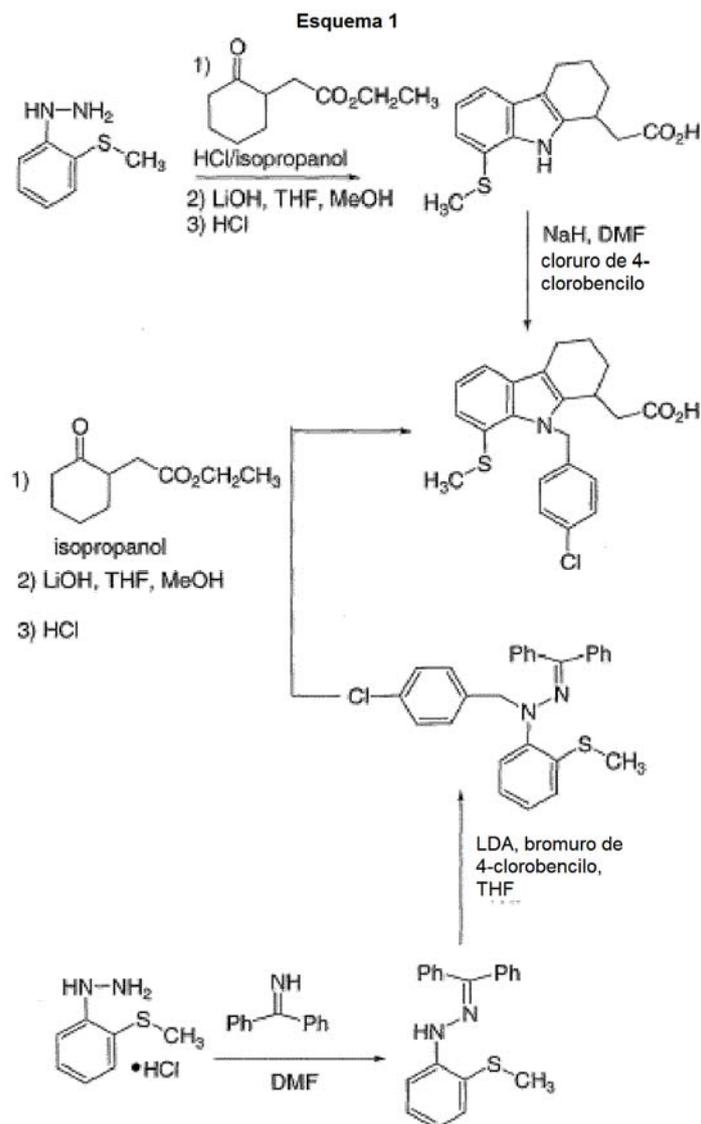
En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene una de las estructuras:



30

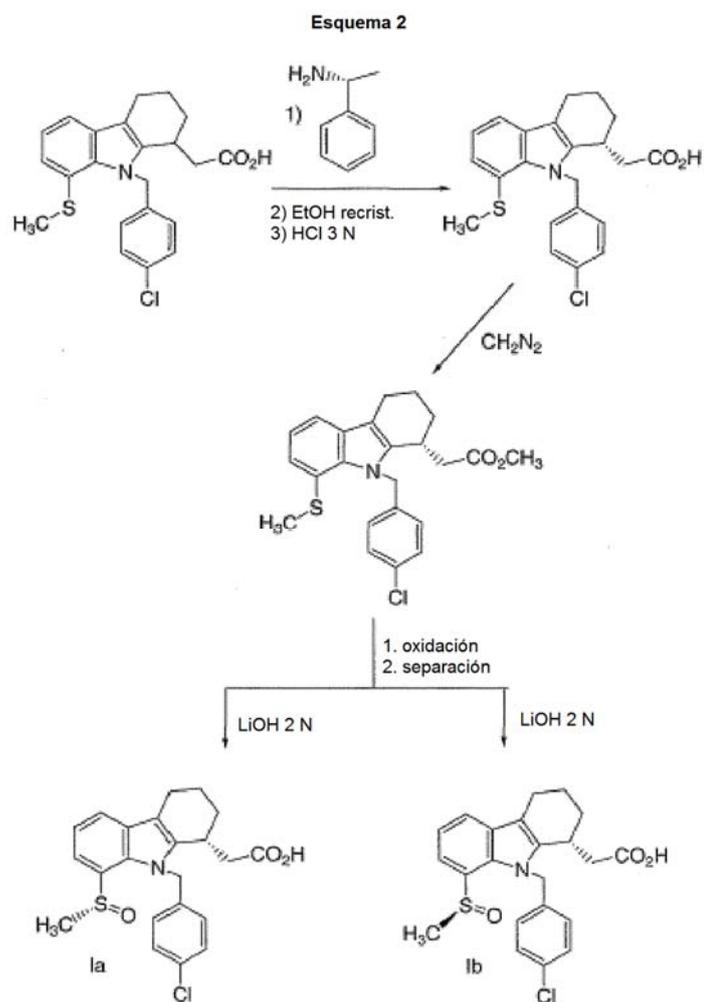
En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido 2-[(1R)-9-(4-clorobencil)-8-((R)-metil-sulfinil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido 2-[(1R)-9-(4-clorobencil)-8-((S)-metil-sulfinil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es una mezcla de ácido 2-[(1R)-9-(4-clorobencil)-8-((R)-metil-sulfinil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acético y ácido 2-[(1R)-9-(4-clorobencil)-8-((S)-metil-sulfinil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acético.

En otra realización, la ruta sintética para preparar uno de los antagonistas del receptor DP anteriores comprende las etapas en el Esquema 1:



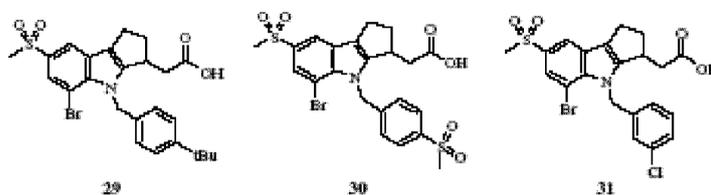
10

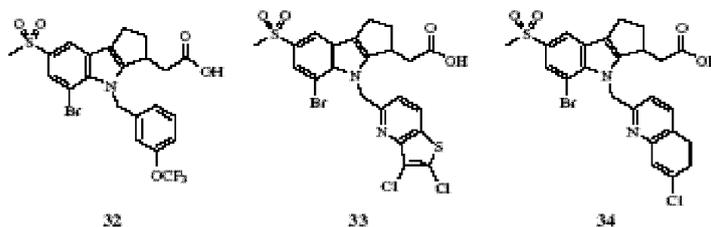
En otra realización, la ruta sintética para preparar uno de los antagonistas del receptor DP anteriores comprende las etapas en el Esquema 2:



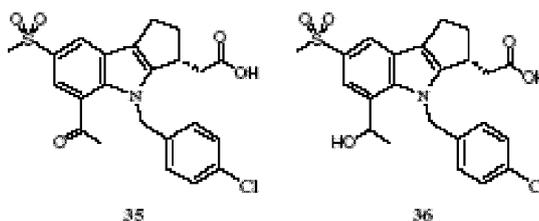
En otra realización, el antagonista del receptor DP es una variante de la estructura anterior, en la que el grupo ciclopentilo de la derecha arriba está sustituido por un grupo ciclohexilo. Cada uno de los sustituyentes enumerados 5 para la estructura anterior puede usarse para esta estructura que contiene ciclohexilo.

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene una de las siguientes estructuras:





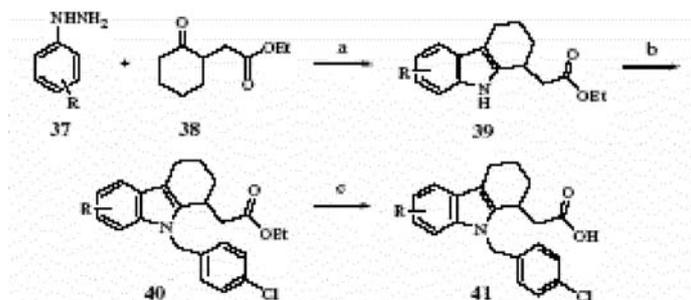
En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene una de las siguientes estructuras:



5

En otra realización, el antagonista del receptor DP es un estereoisómero de 1 de las estructuras anteriores. En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene una configuración R en la cadena lateral de ácido acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es cualquier otro estereoisómero de 1 de las estructuras anteriores. En otra realización, el antagonista del receptor DP es o un compuesto relacionado con 1 de las estructuras anteriores, que tiene una actividad antagonista del receptor DP.

La preparación de los compuestos anteriores implica, en otra realización, una reacción de indol de Fischer como la etapa clave en su síntesis (Esquema 1 a continuación). En otra realización, las arilhidrazinas (37) se tratan con 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (38) en ácido acético para formar los indoles correspondientes (39). En otra realización, la bencilación convencional y la hidrólisis del éster proporcionan los compuestos diana (41).

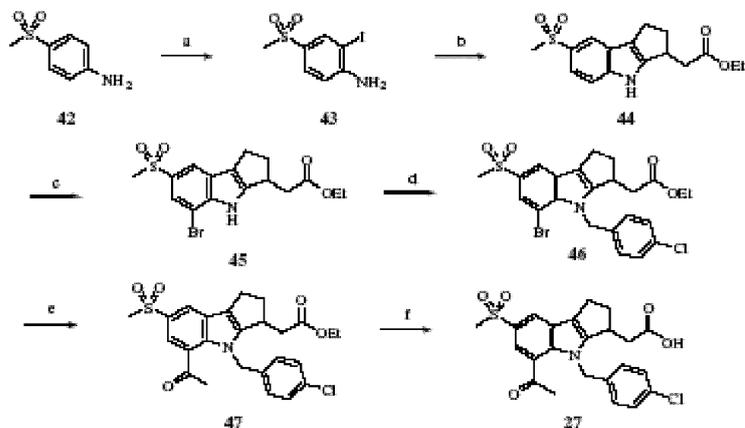


Esquema 1. Síntesis de la serie de tetrahydrocarbazol. Reactivos y condición: (a) AcOH; (b) NaH, DMF, 0 °C, 4-ClC₆H₄CH₂Br; (c) NaOH, H₂O, MeOH, THF.

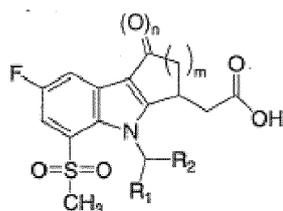
20 En otra realización (por ejemplo, en el caso de una serie de tetrahydrociclopenta[b]indol, el núcleo de indol se construye a través de una reacción mediada por paladio entre una orto-yodoanilina y una ciclopentanona como se ilustra por la síntesis de 27 que se muestra en el Esquema 2. En otra realización, después de la yodación de la anilina 42, la condensación con 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo seguida de tratamiento con Pd(OAc)₂ en DMF produce el indol deseado 44. En otra realización, la bromación selectiva en la posición 7 se realiza a través de las acciones del tribromuro de piridinio para proporcionar 45. En otra realización, tras una bencilación convencional, un acoplamiento de Stille de 46 con 1-(etoxivinil)tributylestannano seguido de tratamiento ácido genera la cetona 47. En otra realización, la hidrólisis del éster suministra el antagonista del receptor DP 27.

Esquema 2. Síntesis de la serie de tetrahydrociclopenta[b]indol. Reactivos y condiciones: (a) I₂, EtOH, AgSO₄; (b) 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo, Pd(OAc)₂ DMF; (c) pyrHBr-Br₂, pyr, Zn, AcOH; (d) NaH, DMF, 0 °C; 4-C1C6H4CH2Br; (e) 1-1-etoxivinilestannano, Pd2(dba)3, Ph3As, DMF, 100 °C; 2-HCl ac.; (f) NaOH, H₂O, MeOH,

THF.

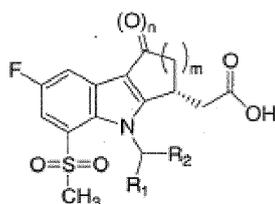


5 En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:



en la que n es 0 o 1; m es 1, 2 o 3; R.sub.1 es H, alquilo C.sub.1-C.sub.3, alquilo C.sub.1-C.sub.3 halogenado o
10 ciclopropilo; R.sub.2 es 4-clorofenilo o 2,4,6-triclorofenilo.

En otra realización, el antagonista del receptor DP anterior tiene la siguiente estereoquímica:



15

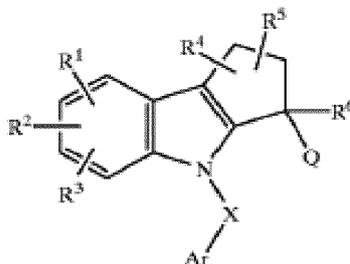
En otra realización, el antagonista del receptor DP anterior es ácido [4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metanosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP anterior es ácido {4-[1-(4-clorofenil)etil]-7-fluoro-5-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il}acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP anterior es ácido [9-(4-clorobencil)-6-fluoro-8-metanosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]-acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP anterior es ácido [4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-metanosulfonil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta-[b]indol-3-il]acético.

20

En otra realización, el antagonista del receptor DP anterior es ácido (3R)-[4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metanosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP anterior es ácido (+.-.)-4-[1-(4-clorofenil)etil]-7-fluoro-5-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP anterior es ácido (+.-.)-[9-(4-clorobencil)-6-fluoro-8-metanosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acético, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, el antagonista del receptor DP anterior es ácido [4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-metanosulfonil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético.

30

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:



en la que:

- 5 cada uno de R.sup.1, R.sup.2 y R.sup.3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:
 (1) hidrógeno, y (2) R.sup.c,
- 10 cada uno de R.sup.4 y R.sup.5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:
 (1) H, (2) F, (3) CN, (4) alquilo C.sub.1-6, (5) OR.sup.a, y (6) S(O).sub.n alquilo C.sub.1-6, en la que cada uno de dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halógeno, o
- 15 R.sup.4 y R.sup.5 en el mismo átomo de carbono pueden representar un oxo, o
 R.sup.4 y R.sup.5 en el mismo átomo de carbono o en átomos de carbono adyacentes tomados juntos forman un anillo de 3 o 4 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados entre N, S u O opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre F, CF.sub.3 y CH.sub.3;
 R.sup.6 se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 20 (1) H, (2) alquilo C.sub.1-6 opcionalmente sustituido con uno a seis grupos seleccionados independientemente entre OR.sup.a y halógeno, y (3) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro halógenos; o
- 25 R.sup.5 y R.sup.6 unidos en átomos de carbono adyacentes forman juntos un anillo de 3 o 4 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados entre N, S u O opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre F, CF.sub.3 y CH.sub.3;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en: C.dbd.O, SO.sub.2, y alquilo C.sub.1-4, en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a seis halógenos;
 Ar es fenilo cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente
- 30 entre R.sup.c;
 Q es alquilo C.sub.1-6 sustituido con COOH o tetrazolilo, o
 Q y R.sup.6 forman juntos un anillo de 3 o 4 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de:
- 35 (1) halógeno, (2) oxo, (3) OR.sup.a, (4) COOH, (5) C(O)NHSO.sub.2
 R.sup.7, y (6) tetrazolilo,
 R.sup.7 se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 40 (1) alquilo C.sub.1-6 opcionalmente sustituido con uno a seis halógenos, (2) arilo, y (3) heteroarilo,
- 45 en la que dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, Oalquilo C.sub.1-5, alquilo C.sub.1-5, y en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a seis halógenos;
- R.sup.a y R.sup.b se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C.sub.1-6 opcionalmente sustituido con uno a seis halógenos;
 R.sup.c es
- 50 (1) halógeno, (2) CN, (3) alquilo C.sub.1-6 opcionalmente sustituido con uno a seis grupos seleccionados

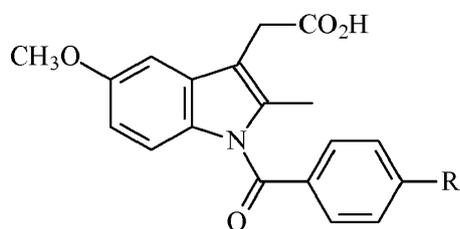
independientemente entre halógeno, NR^{sup.a} R^{sup.b}, C(O)R^{sup.a}, C(OR^{sup.a})R^{sup.a} R^{sup.b}, y OR^{sup.a}, (4) alqueno C_{sub.2-6} opcionalmente sustituido con uno a seis grupos seleccionados independientemente entre halógeno y OR^{sup.a}, (5) heterociclilo, (6) arilo, (7) heteroarilo, (8) C(O)R^{sup.a}, (9) C(OR^{sup.a})R^{sup.a} R^{sup.b}, (10) C(O)OR^{sup.a}, (11) CONR^{sup.a} R^{sup.b}, (12) OCONR^{sup.a} R^{sup.b}, (13) S(O)_{sub.n} R^{sup.7}, (14) NR^{sup.a} C(O)Oalquilo C_{sub.1-6}, en la que alquilo está opcionalmente sustituido con uno a seis halógenos y (15) S(O)_{sub.n} NR^{sup.a} R^{sup.b},

en la que heterociclilo, arilo, heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre halógeno; y

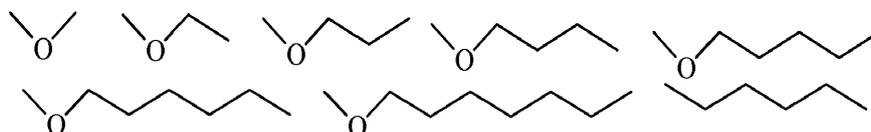
n es 1, 1 o 2.

En otra realización, el antagonista del receptor DP es MK-0524, MK-0524A, o MK-0524B (todos pueden obtenerse en Merck), o un compuesto relacionado con actividad antagonista del receptor DP.

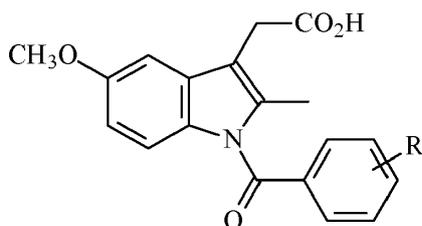
En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:



en la que R se selecciona entre Cl o 1 de las siguientes estructuras:

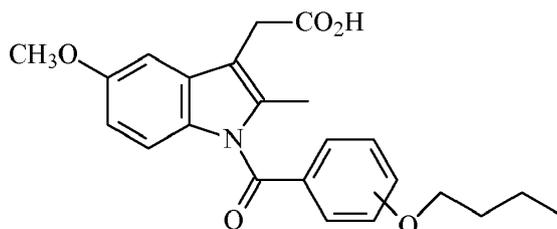


En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la estructura:



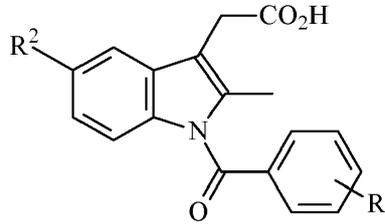
en la que R se define como anteriormente, y el grupo R está en una posición seleccionada entre meta, orto y para.

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:



en la que el grupo n-butiloxi está en una posición seleccionada de meta, orto, y para.

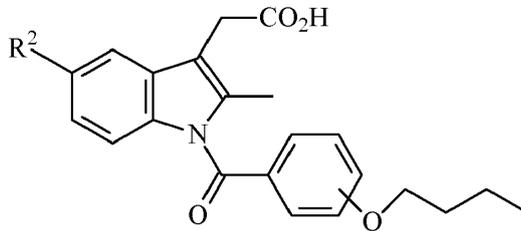
En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:



5

en la que R se define como anteriormente, y R² se selecciona entre OCH₃, H, CH₃, isopropilo, F, Cl y OH.

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:

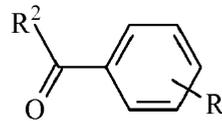


10

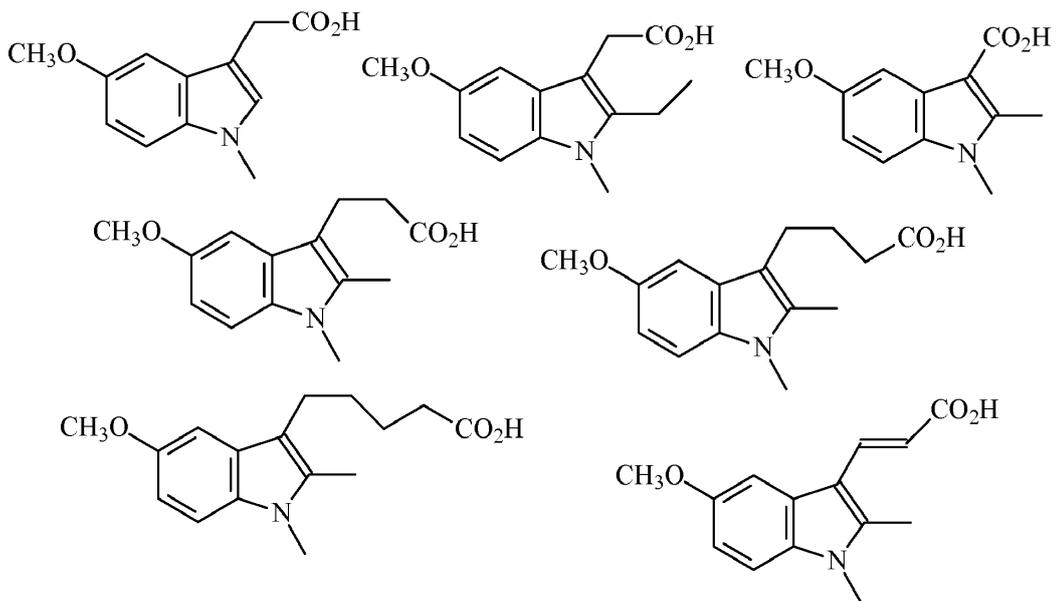
en la que R se define como anteriormente, y R² se selecciona entre OCH₃, H, CH₃, isopropilo, F, Cl y OH.

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:

15

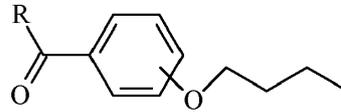


en la que R se define como anteriormente, y R₂ se selecciona entre:

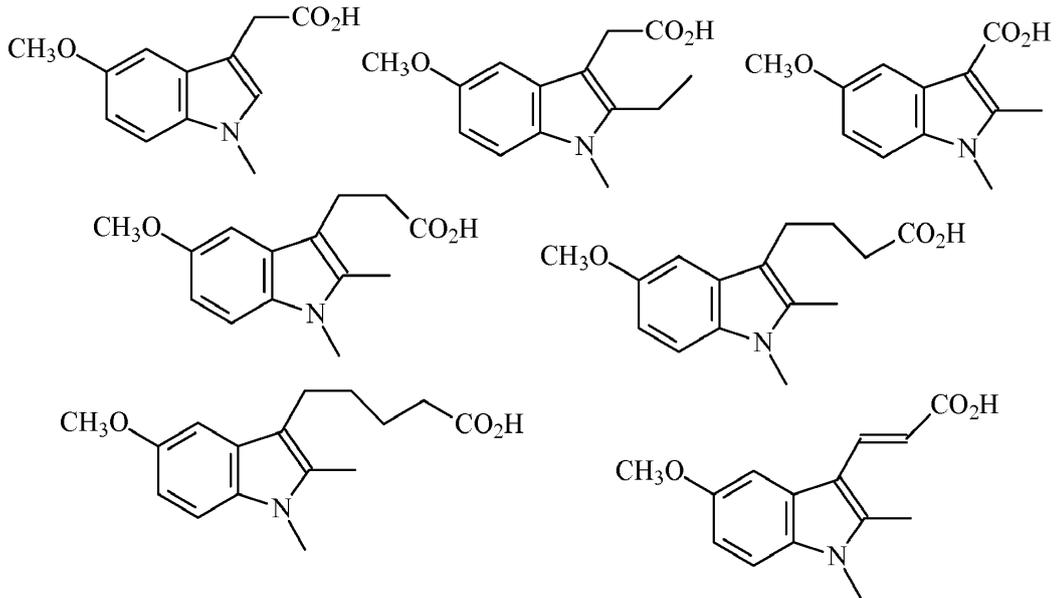


20

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:

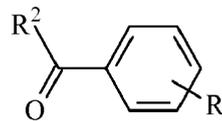


5 en la que R se selecciona entre:

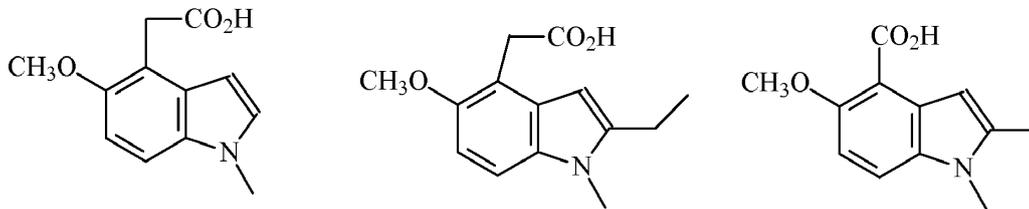


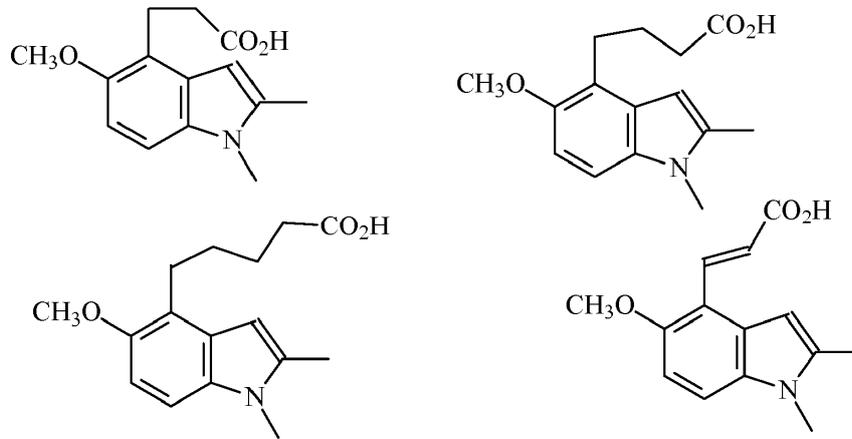
10

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:



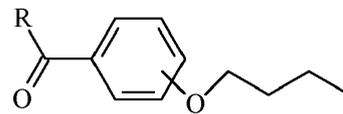
15 en la que R se define como anteriormente, y R2 se selecciona entre:



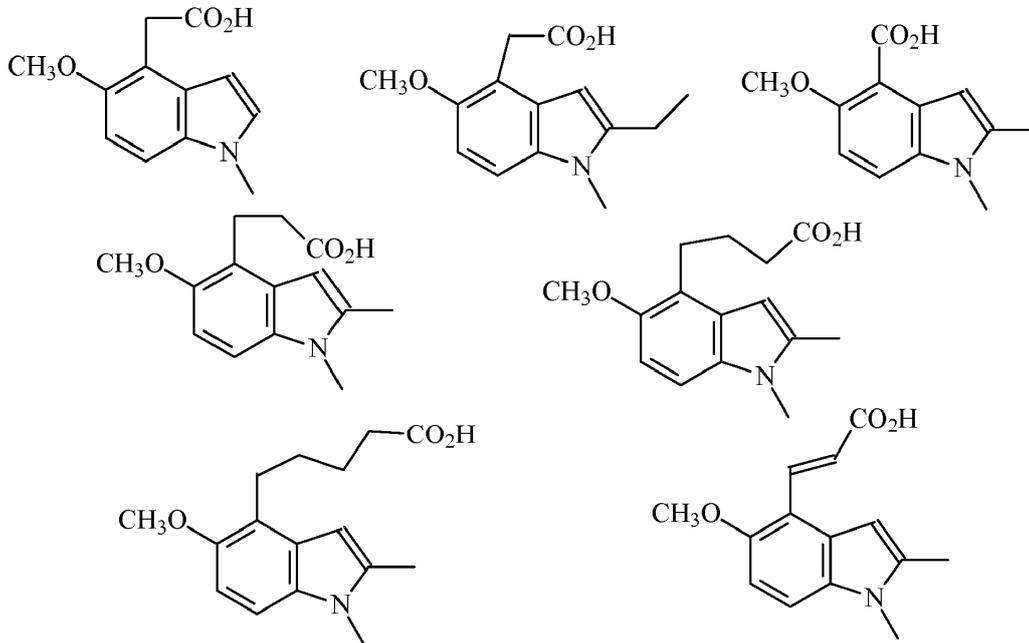


En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:

5

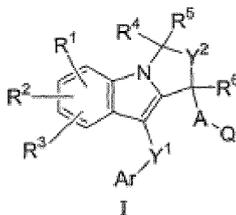


en la que R se selecciona entre:



10

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:



en la que

- 5 cada uno de R^{sup.1}, R^{sup.2} y R^{sup.3} se selecciona independientemente entre hidrógeno y R^{sup.g};
 R^{sup.4} se selecciona entre H, CN, alquilo C_{sub.1-6} opcionalmente sustituido con uno a seis halógenos,
 OR^{sup.a} y S(O)_{sub.nalquilo} C_{sub.1-6};
 R^{sup.5} se selecciona entre H y alquilo C_{sub.1-6} opcionalmente sustituido con uno a seis halógenos; o
 R^{sup.4} y R^{sup.5} juntos representan un oxo; o
 10 R^{sup.4} y R^{sup.5} tomados juntos forman un anillo de 3 o 4 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos
 seleccionados entre NR^{sup.f}, S, y O opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre
 F, CF_{sub.3} y CH_{sub.3};
 R^{sup.6} se selecciona entre H y alquilo C_{sub.1-6} opcionalmente sustituido con uno a seis grupos
 seleccionados independientemente entre OR^{sup.a} y halógeno,
 15 Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados
 independientemente entre R^{sup.g};
 A es alquilo C_{sub.1-3} opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno, O(CH_{sub.2})₁₂,
 S(CH_{sub.2})_{sub.1-2};
 Q se selecciona entre: (1) COOH, (2) CONR^{sup.a}R^{sup.b}, (3) C(O)NHSO_{sub.2}R^{sup.c}, (4)
 20 SO_{sub.2}NHR^{sup.a}, (5) SO_{sub.3}H, (6) PO_{sub.3}H_{sub.2}, y (7) tetrazolilo,
 Y^{sup.1} es --(CR^{sup.d}R^{sup.e})_{sub.a}--X--(CR^{sup.d}R^{sup.e})_{sub.b}--, fenileno, cicloalquilideno C_{sub.3-6} o
 cicloalquileo C_{sub.3-6}, en la que a y b son los números enteros 0-1 de tal forma que la suma de a y b
 equivale a 0, 1 o 2;
 X es un enlace, O, S, NR^{sup.a}, C(O), OC(O), C(O)O, C(O)NR^{sup.a}, OC(O)NR^{sup.a}, NR^{sup.a}C(O),
 25 CR^{sup.d}dbd.CR^{sup.e} o C.ident.C;
 Y^{sup.2} es CR^{sup.d}R^{sup.e}, CR^{sup.d}R^{sup.e}--CR^{sup.d}R^{sup.e}, o CR^{sup.d}dbd.CR^{sup.e},
 R^{sup.a} y R^{sup.b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{sub.1-10}, alqueno C_{sub.2-10},
 alquino C_{sub.2-10}, Cy y Cy alquilo C_{sub.1-10}, en la que alquilo, alqueno, alquino y Cy están
 opcionalmente sustituidos con uno a seis sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno,
 30 amino, carboxi, alquilo C_{sub.1-4}, alcoxi C_{sub.1-4}, arilo, heteroarilo, aril alquilo C_{sub.1-4}, hidroxí,
 CF_{sub.3}, OC(O)alquilo C_{sub.1-4}, OC(O)NR^{sup.i}R^{sup.i}, y ariloxi; o
 R^{sup.a} y R^{sup.b} junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a
 7 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno,
 35 azufre y N-R^{sup.f};
 R^{sup.c} se selecciona entre alquilo C_{sub.1-6} opcionalmente sustituido con uno a seis halógenos, arilo y
 heteroarilo, en la que dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, Oalquilo
 C_{sub.1-6}, alquilo C_{sub.1-6}, y en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a seis
 halógenos;
 40 R^{sup.d} y R^{sup.e} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{sub.1-6}
 o haloalquilo C_{sub.1-6}, o
 R^{sup.f} se selecciona entre H, alquilo C_{sub.1-6}, haloalquilo C_{sub.1-6}, Cy, C(O)alquilo C_{sub.1-6},
 C(O)haloalquilo C_{sub.1-6}, y C(O)-Cy,
 R^{sup.g} se selecciona entre (1) halógeno, (2) CN, (3) alquilo C_{sub.1-6} opcionalmente sustituido con uno a
 ocho grupos seleccionados independientemente entre arilo, heteroarilo, halógeno, NR^{sup.a}R^{sup.b},
 45 C(O)R^{sup.a}, C(OR^{sup.a})R^{sup.a}R^{sup.b}, SR^{sup.a} y OR^{sup.a}, en la que arilo, heteroarilo y alquilo están
 cada uno opcionalmente sustituidos con uno a seis grupos seleccionados independientemente entre
 halógeno, CF_{sub.3}, y COOH, (4) alqueno C_{sub.2-6} opcionalmente sustituido con uno a seis grupos
 seleccionados independientemente entre halógeno y OR^{sup.a}, (5) Cy (6) C(O)R^{sup.a}, (7) C(O)OR^{sup.a},
 (8) CONR^{sup.a}R^{sup.b}, (9) OCONR^{sup.a}R^{sup.b}, (10) Oalquilo C_{sub.1-6}, en la que alquilo está
 50 opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, heteroarilo, OH y
 OC(O)R^{sup.a}, (11) O-arilo (12) O-heteroarilo (13) S(O)_{sub.nalquilo} C_{sub.1-6}, en la que alquilo está
 opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, heteroarilo, OH,

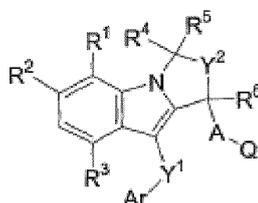
y OC(O)R^{sup.a}, (14) S(O).sub.narilo, (15) S(O)nheteroarilo, (16) --NR^{sup.a}S(O).sub.nR^{sup.b}, (17) --NR^{sup.a}R^{sup.b}, (18)--NR^{sup.a}C(O)R^{sup.b}, (19) --NR^{sup.a}C(O)OR^{sup.b}, (20) --NR^{sup.a}C(O)NR^{sup.a}R^{sup.b}, (21) S(O).sub.nNR^{sup.a}R^{sup.b}, (22) NO.sub.2, (23) cicloalquenilo C.sub.5-8, en la que Cy está opcionalmente sustituido con uno a ocho grupos seleccionados independientemente entre halógeno, C(O)R^{sup.a}, OR^{sup.a}, alquilo C.sub.1-3, arilo, heteroarilo y CF.sub.3;

R^{sup.i} y R^{sup.j} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C.sub.1-10, Cy y Cy-alquilo C.sub.1-10; o

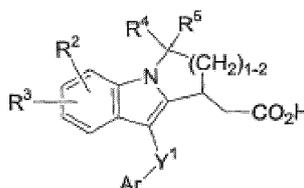
R^{sup.i} y R^{sup.j} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

Cy se selecciona entre heterociclilo, arilo y heteroarilo; y n es 0, 1 o 2.

En otra realización, un antagonista del receptor DP de la fórmula I anterior tiene la estructura:

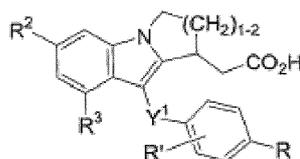


En otra realización, un antagonista del receptor DP de la fórmula I anterior tiene la estructura:



en la que Y^{sup.1} es O, S, C(O) o CH₂, R^{sup.4} y R^{sup.5} son cada uno hidrógeno o R^{sup.4} y R^{sup.5} juntos representan oxo, y R^{sup.2} y R^{sup.3} representan uno o dos sustituyentes distintos de H.

En otra realización, un antagonista del receptor DP de la fórmula I anterior tiene la estructura:



en la que Y^{sup.1} es C(O), CH₂ o S, R y R' son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alcanóilo C.sub.1-3 o CF.sub.3, R^{sup.2} se selecciona entre halógeno, S(O).sub.nalquilo C.sub.1-3, Oalquilo C.sub.1-6 (opcionalmente sustituido con arilo), CN, alquenilo C.sub.2-6, 1- o 2-metiltetrazolilo, 1-metilpiroolilo y alquilo C.sub.1-6, y R^{sup.3} se selecciona entre halógeno, S(O).sub.nalquilo C.sub.1-3, Oalquilo C.sub.1-6, C(O)R^{sup.a}, alquilo C.sub.1-6 (opcionalmente sustituido con 3 a 6 átomos de halógeno, y 0 o 1 grupos seleccionados entre OR^{sup.a}, SR^{sup.a}), alquenilo C.sub.2-6, cicloalquenilo C.sub.5-8, fenilo (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C.sub.1-3, OR^{sup.a} y pirazolilo), naftilo, y heteroarilo seleccionados entre pirrolilo, tienilo, pirazolilo, quinolinilo, benzotienilo, isoxalilo, piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C.sub.1-3.

En otra realización, el antagonista del receptor DP es un compuesto con actividad antagonista del receptor DP, relacionado con 1 de las estructuras anteriores.

La síntesis de los compuestos anteriores se realiza, en otra realización, como se representa en el Esquema 1 a

continuación. La formación de una hidrazona de **12** con acetaldehído en tolueno, seguido de *N*-acilación de otro resto de NH con cloruros de ácido **13a-j**, proporciona las *N*-acil hidrazonas **14a-j**, respectivamente. La hidrólisis ácida de **14a-j**, seguida de la síntesis de indol convencional usando ácido levulínico, produce los ácidos *N*-benzoil-5-metoxi-2-metilindolo-3-acético **2a-j**, respectivamente. En otra realización, como se muestra en el Esquema 2 a 5 continuación, los compuestos se preparan a partir de sus fenilhidrazinas 4-sustituidas correspondientes (**15a-e**, respectivamente) de acuerdo con los mismos procedimientos descritos anteriormente.

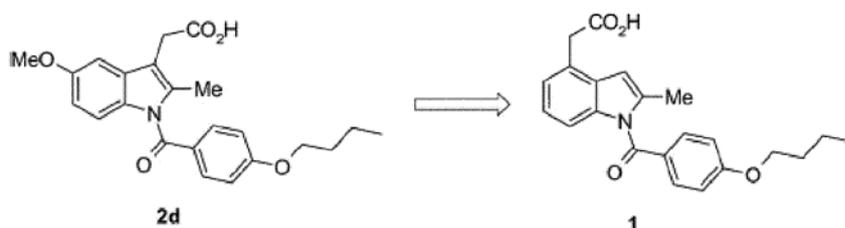
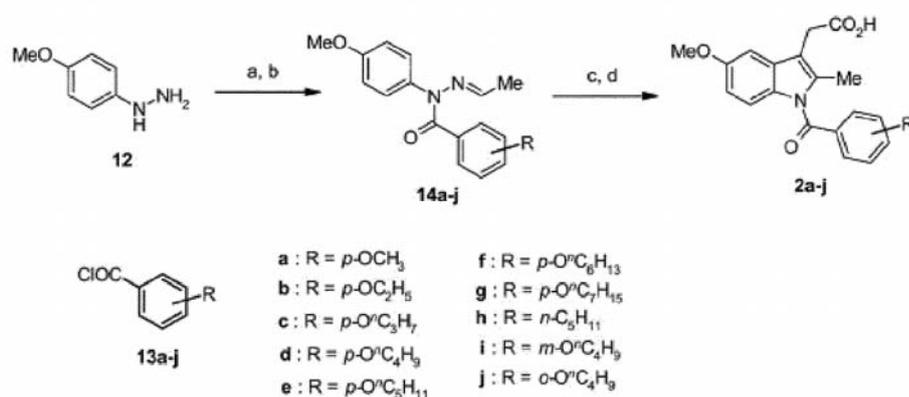
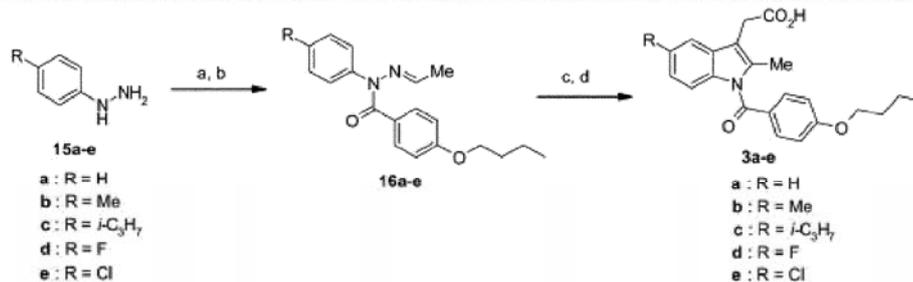
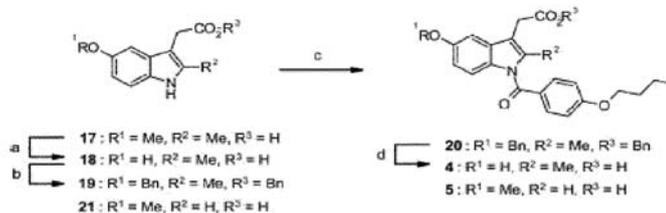


Fig. 1. Descubrimiento de un nuevo plomo químico 1.

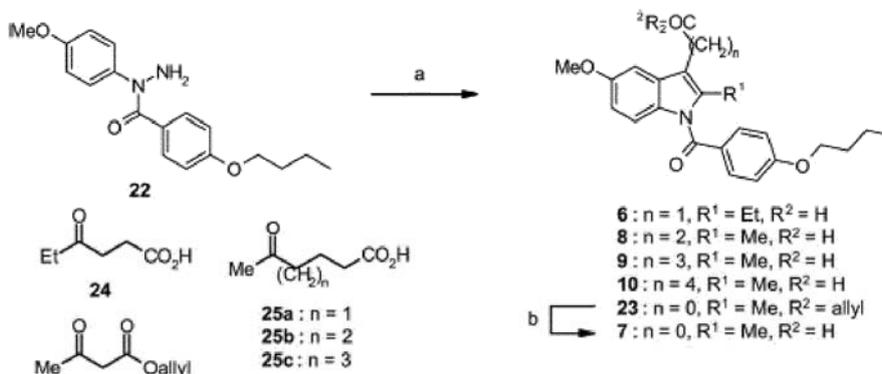
Esquema 1. Síntesis de 2a-j. Reactivos: (a) CH₃CHO, tolueno; (b) 13a-j, piridina, CH₂Cl₂; (c) HCl 4 N, 1,4-dioxano; (d) ácido levulínico, AcOHEsquema 2. Síntesis de 3a-e. Reactivos: (a) CH₃CHO, tolueno; (b) 13d, piridina, CH₂Cl₂; (c) HCl 4 N, 1,4-dioxano; (d) ácido levulínico, AcOH

10 En otra realización, la síntesis de los compuestos anteriores se realiza como se representa en el Esquema 3. El reemplazo del resto metoxi de **17** con un resto benciloxi se logra como se indica a continuación: La desmetilación del grupo 5-metoxi de **17** con cloruro de piridinio a 180 °C seguido de la bencilación de un derivado de fenol formado **18** con bromuro de bencilo, proporciona un éter bencilico **19**, cuya *N*-acilación seguida de hidrogenación catalítica produce **4**. En otra realización, el compuesto **5** se prepara a partir del derivado de indol correspondiente **21** de acuerdo con el procedimiento de *N*-acilación que se ha descrito anteriormente.

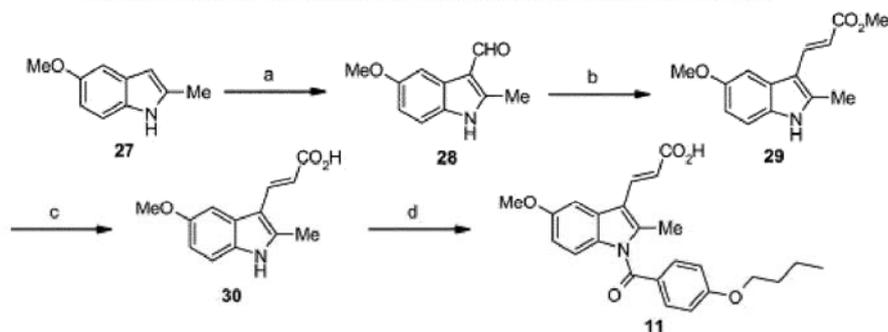


Esquema 3. Síntesis de 4 y 5. Reactivos: (a) HCl-piridina, 180 °C; (b) bromuro de bencilo, K₂CO₃, DMF (c) NaH, 13d, DMF; (d) H₂, Pd-C, i-PrOH, EtOAc

En otra realización, la síntesis de los compuestos anteriores se realiza como se representa en el Esquema 4. Los compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento de síntesis de indol habitual usando *N*-acil hidrazina **22** y los ácidos ceto-carboxílicos correspondientes **24** y **25a-c**, respectivamente. En otra realización, los compuestos se preparan por desprotección del éster alílico **23**, que se preparó a partir de **22** y **26** por el procedimiento de síntesis de indol que se ha descrito anteriormente. En otra realización, los compuestos se preparan a partir de 5-metoxi-2-metilindol **27** como se expone en el Esquema 5. El tratamiento de **27** con dimetilformamida en presencia de oxiclورو de fósforo produce **28**, cuya homologación de C2 por la reacción de Wittig da como resultado **29**. La hidrólisis alcalina de **29** proporciona el ácido carboxílico correspondiente **30**, cuya *N*-acilación con cloruro de 4-*n*butoxibenzoílo en presencia de *n*-BuLi proporciona **11**. En otra realización, la síntesis de ácido 2-metilindolo-4-acético **1** se describe en el Esquema 6, cuya metoxicarbonilación de **32**, que se prepara a partir de **31** por el método habitual, se realiza por la reacción de inserción de monóxido de carbono catalizada con paladio en presencia de metanol. La hidrólisis alcalina de **33**, seguido de *O*-bencilación, proporciona **35**, después de lo cual la *N*-acilación de **35** con un cloruro de ácido **13d** y la desprotección con hidrogenólisis proporciona un ácido carboxílico **37**. El compuesto **37** se convierte en **38** por el procedimiento de homologación de C-1 convencional, seguido de *O*-bencilación. La desprotección de **38** con hidrogenólisis produce **1**.

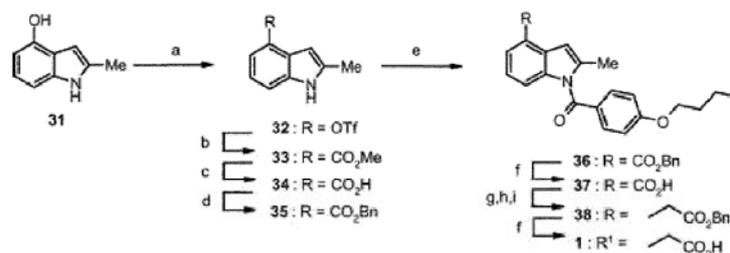


Esquema 4. Síntesis de 6-10. Reactivos: (a) 24 o 25a-c, AcOH; (b) morfolina, Pd(PPh₃)₄, THF.



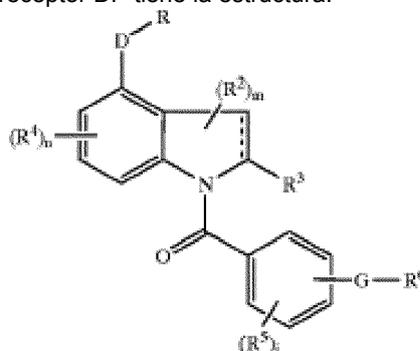
Esquema 5. Síntesis de 11. Reactivos: (a) POCl₃, DMF, -78 °C; (b) BrPh₃P⁺CHCO₂Me, benceno; (c) NaOH, H₂O; (d) *n*-BuLi, 13d, THF.

20



Esquema 6. Síntesis de 1. Reactivos: (a) Tf₂O, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, -78 °C; (b) Pd(PPh₃)₄, CO, TEA, MeOH, DMF; (c) NaOH, MeOH, 1,4-dioxano; (d) bromuro de bencilo, K₂CO₃, DMF; (e) NaH, 13d, DMF; (f) Pd-C, H₂, MeOH, EtOAc; (g) (COCl)₂, DMF, tolueno; (h) TMSCHN₂, THF, CH₃CN; (i) 2,4,6-colidina, alcohol bencilico

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la estructura:



5 en la que:

R representa --COR.sup.1, --CH.sub.2OR.sup.0, o --COOR.sup.20, R.sup.0 representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo C2-6, R.sup.1 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-6, --NR.sup.8R.sup.9 en la que cada uno de R.sup.8 y R.sup.9 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6, --SO.sub.2R.sup.13 en la que R.sup.13 representa un grupo alquilo C1-6, un anillo carbocíclico saturado o insaturado C3-15, o un heterociclo de 4 a 15 miembros que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, átomos de azufre y/o átomos de oxígeno, R.sup.20 representa un grupo alilo o bencilo;

R.sup.2 representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxialquilo C2-6, un átomo de halógeno, un grupo amino, trihalometilo, ciano, hidroxilo, bencilo, o 4-metoxibencilo;

R.sup.3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6, alcoxi C1-6, un átomo de halógeno, trihalometilo, ciano, o hidroxilo;

cada uno de R.sup.4 y R.sup.5 representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, un grupo alcoxialquilo C2-6, un átomo de halógeno, un grupo nitro, amino, trihalometilo, trihalometoxi, ciano o hidroxilo, D representa un enlace sencillo, un grupo alquilenilo C1-6, alquenileno C2-6 u oxialquilenilo C1-6;

--G-R.sup.6 representa:

1) G representa C1-6 alquilenilo que puede reemplazarse por 1 o 2 átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, alquenileno C2-6 que puede reemplazarse por 1 o 2 átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en la que los grupos alquilenilo y alquenileno pueden estar sustituidos por un grupo hidroxilo o alcoxi C1-4, --C(O)NH--, --NHC(O)--, --SO.sub.2NH--, --NHSO.sub.2--, o un grupo diazo, R.sup.6 representa un anillo carbocíclico saturado o insaturado C3-15, o un heterociclo de 4 a 15 miembros que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, átomos de azufre y/o átomos de oxígeno, en la que los anillos pueden estar sustituidos por 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-6, alcoxi C1-10, alcoxialquilo C2-6, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, trihalometilo, nitro, amino, fenilo, fenoxi, oxo, acilo C2-6, alcano C1-6 sulfonilo, y ciano,

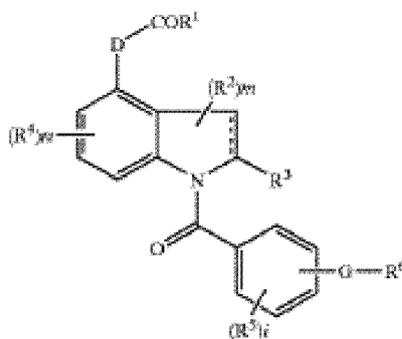
2) junto con G y R.sup.6,

(i) un grupo alquilo C1-15 que puede reemplazarse por 1 a 5 átomos de oxígeno y/o átomos de azufre,

En otras realizaciones, el antagonista del receptor DP es una sal no tóxica de uno de los compuestos anteriores.

En otras realizaciones, el antagonista del receptor DP se selecciona entre los siguientes compuestos: (1) éster bencílico del ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (2) ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (3) ácido 1-(4-((2R)-1,4-benzodioxan-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (4) ácido 1-(4-((2S)-1,4-benzodioxan-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (5) ácido 1-(4-((2S)-1-metilindolin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (6) ácido 1-(4-((2R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (7) ácido 1-(4-((2S)-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (8) ácido 1-(4-((2S)-6-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (9) ácido 1-(4-((2S)-6-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (10) ácido 1-(4-((2S)-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (11) ácido 1-(4-((2S)-4,7-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (12) ácido 1-(4-((2S)-7-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (13) ácido 1-(4-((2S)-1-etilindolin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (14) ácido 1-(4-((2S)-4,8-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (15) ácido 1-(4-((2S)-5-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (16) ácido 1-(4-((2S)-5-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (17) ácido 1-(4-((2S)-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (18) ácido 1-(4-((2R)-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (19) ácido 1-(4-((2S)-8-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (20) ácido 1-(4-((2R)-1,4-benzoxatiazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (21) ácido 1-(4-((3S)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (22) ácido 1-(4-((3R)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (23) ácido 1-(4-((3R)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (24) ácido 1-(4-((3R)-5-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (25) ácido 1-(4-((3R)-6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (26) ácido 1-(4-((3R)-7-metil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (27) ácido 1-(4-((2R)-5-fluoro-1,4-benzodioxan-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (28) ácido 1-(4-((2S)-8-fluoro-1,4-benzodioxan-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (29) ácido 1-(4-((3R)-7-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (30) éster alílico del ácido 3-(1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)acrílico, (31) ácido 3-(1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)acrílico, (32) ácido 3-(1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)propanoico, (33) éster bencílico del ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)oxiacético, (34) ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)oxiacético, (35) éster bencílico del ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-carboxílico, (36) ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-carboxílico, (37) éster bencílico del ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-1H-indol-4-il-acético, (38) ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-1H-indol-4-il-acético, (39) ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il-acético, (40) ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-4-il-acético, (41) 2-(1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)etanol, (42) 2-(1-(4-((2S)-4,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)etanol, (43) 2-(1-(4-((2S)-6-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)etanol, (44) 2-(1-(4-((2S)-7-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)etanol, (45) 2-(1-(4-((2S)-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)etanol, (46) 2-(1-(4-((3R)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)etanol, (47) N-metilsulfonil-(1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)acetamida, (48) N-fenilsulfonil-(1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)acetamida, (49) acetato de 2-(1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)benzoil)-2-metil-1H-indol-4-il)etilo, (50) éster bencílico del ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)-2-metilbenzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, (51) éster bencílico del ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)-2-metilbenzoil)-1H-indol-4-il-acético, (52) ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)-2-metilbenzoil)-2-metil-1H-indol-4-il-acético, y (53) ácido 1-(4-((2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-ilmetoxi)-2-metilbenzoil)-1H-indol-4-il-acético o una sal no tóxica de los mismos.

En otras realizaciones, el antagonista del receptor DP tiene la estructura:



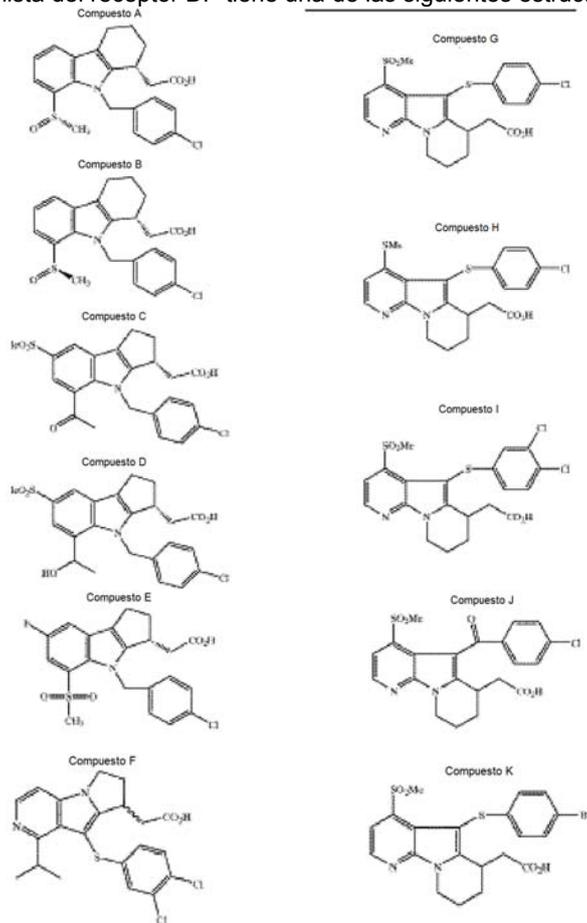
en la que

- 5 R.sup.1 representa hidroxilo, alcoxi C1-6, o NR.sup.8R.sup.9, en la que cada uno de R.sup.8 y R.sup.9 representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, o SO.sub.2R.sup.13, en la que R.sup.13 representa alquilo C1-6, un anillo carbocíclico saturado o insaturado C3-15 o un anillo heterocíclico de 4 a 15 miembros que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, átomos de azufre y/o átomos de oxígeno;
- 10 R.sup.2 representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxilquilo C2-6, un átomo de halógeno, amino, trihalometilo, ciano, hidroxilo, bencilo, o 4-metoxibencilo;
- R.sup.3 representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, un átomo de halógeno, trihalometilo, ciano, o hidroxilo;
- 15 cada uno de R.sup.4 y R.sup.5 representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxilquilo C2-6, un átomo de halógeno, nitro, amino, trihalometilo, ciano, o hidroxilo;
- D representa un enlace sencillo, alquilenilo C1-6, alquilenilo C2-6, u oxialquilenilo C1-6;
- en --G--R.sup.6,
- 20 1)
- G representa un enlace sencillo, alquilenilo C1-6 que puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, alquilenilo C2-6 que puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en la que el alquilenilo y el alquilenilo pueden estar sustituidos con hidroxilo o alcoxi C1-4, --C(O)NH--, --NHC(O)--, --SO.sub.2NH--, --NHSO.sub.2--, o diazo;
- 25 R.sup.6 representa un anillo carbocíclico saturado o insaturado C3-15, o un anillo heterocíclico de 4 a 15 miembros que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, átomos de azufre y/o átomos de oxígeno, en la que el anillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C1-6, alcoxi C1-10, alcoxilquilo C2-6, un átomo de halógeno, hidroxilo, trihalometilo, nitro, amino, fenilo, fenoxilo, oxo, acilo C2-6, alcanosulfonilo C1-6 y ciano,
- 30 2) G y R.sup.6 se toman juntos para representar
- (i) alquilo C1-15 que puede estar sustituido con 1 a 5 átomos de oxígeno y/o átomos de azufre;
- 35 (ii) alquilenilo C2-15 que puede estar sustituido con 1 a 5 átomos de oxígeno y/o átomos de azufre; o
- (iii) alquilenilo C2-15 que puede estar sustituido con 1 a 5 átomos de oxígeno y/o átomos de azufre,
- 40 en la que el alquilo, el alquilenilo y el alquilenilo pueden estar sustituidos con 1 a 12 sustituyentes seleccionados entre alcoxi C1-6, un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo y NR.sup.11R.sup.12, en la que cada uno de R.sup.11 y R.sup.12 representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, alquilenilo C2-6, fenilo, benzoilo, naftilo, fenilo sustituido con alquilo C1-6, o alquilo C1-6 sustituido con fenilo o ciano;
- 45 n representa de 1 a 3;
- m representa de 1 a 3;
- i representa de 1 a 4; y



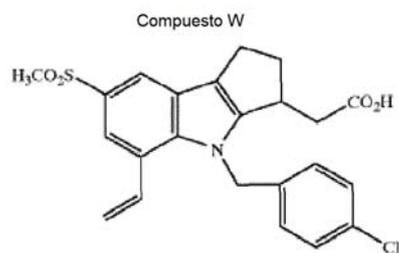
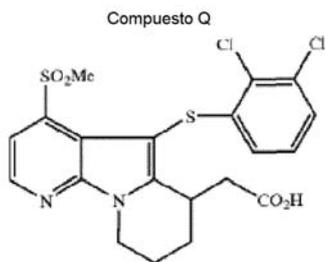
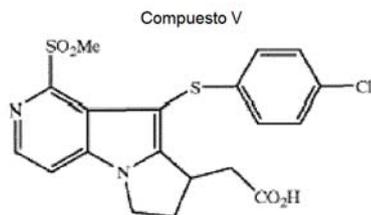
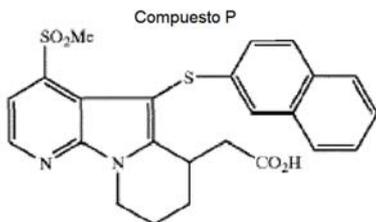
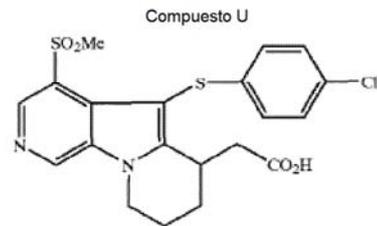
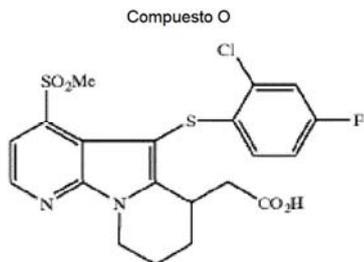
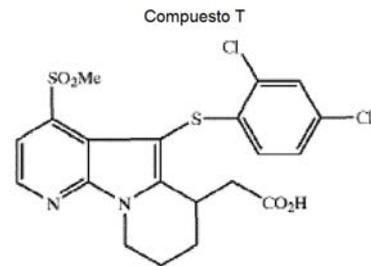
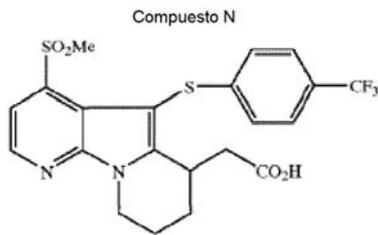
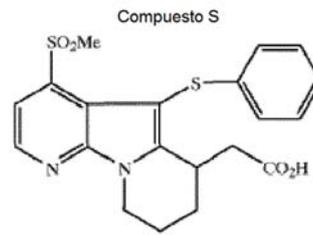
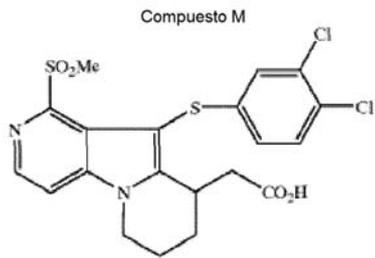
representa un enlace sencillo o un doble enlace.

En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene una de las siguientes estructuras:

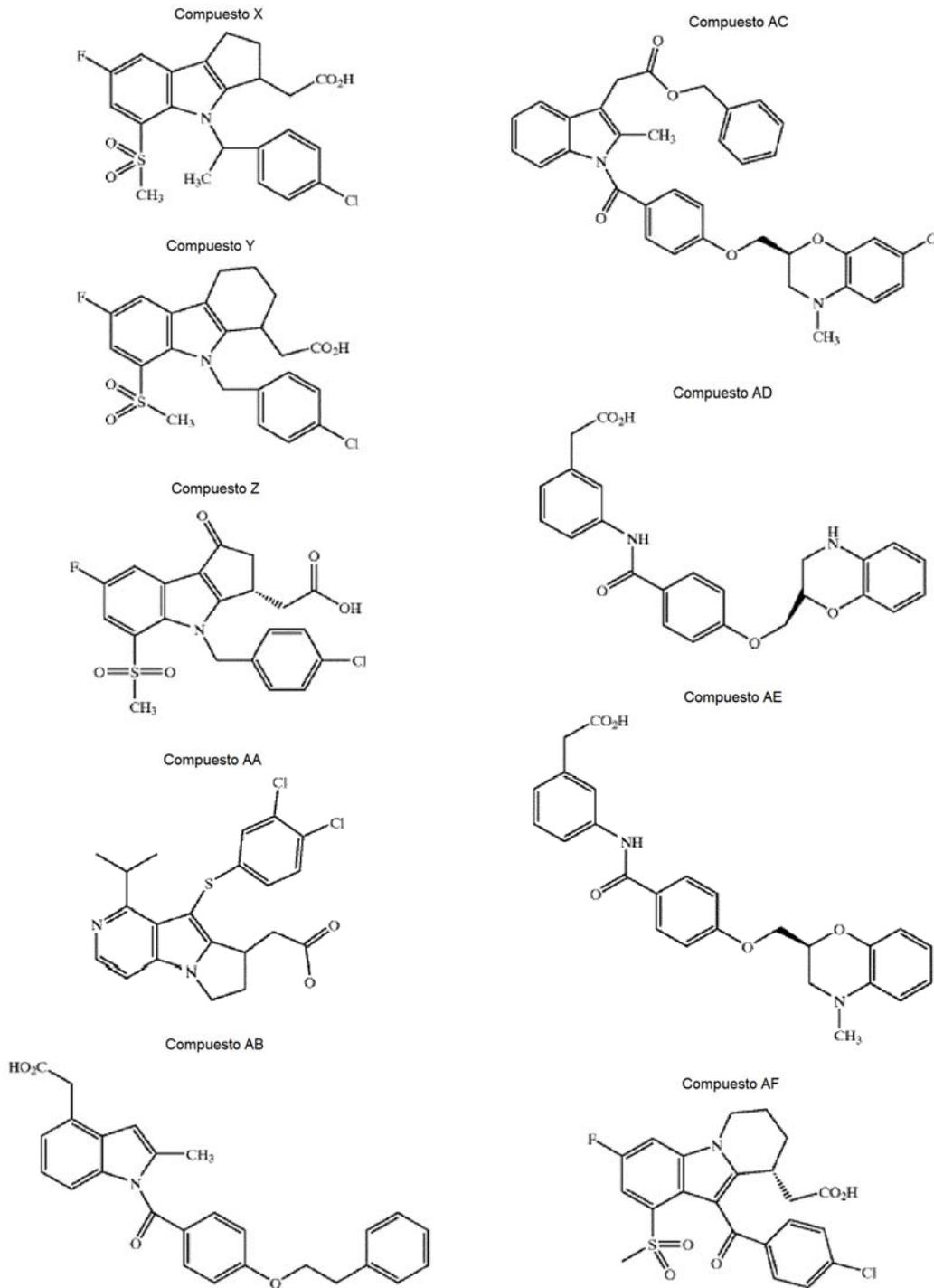


En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene una de las siguientes estructuras:

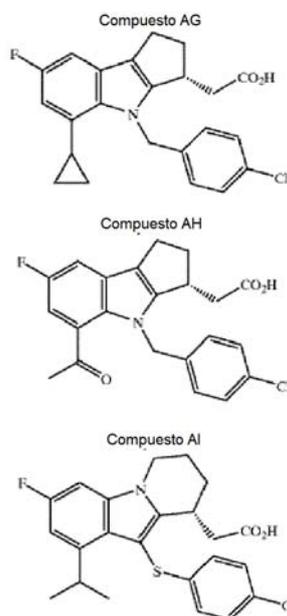




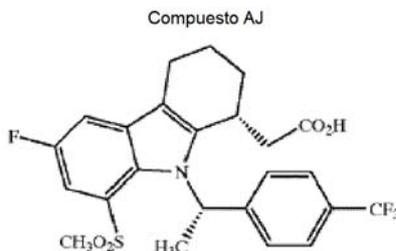
En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene una de las siguientes estructuras:



En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene una de las siguientes estructuras:



En otra realización, el antagonista del receptor DP tiene la siguiente estructura:



5

En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [5-[(4-Clorofenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [5-[(4-Clorofenil)tio]-4-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [5-[(3,4-Diclorofenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [5-(4-Clorobenzoil)-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [5-(4-Bromofenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [9-[(3,4-Diclorofenil)tio]-1-(metilsulfonyl)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [10-[(3,4-Diclorofenil)sulfanil]-1-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-9-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido (4-(Metilsulfonyl)-5-[[4-(trifluorometil)fenil]tio]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [5-[(2-Cloro-4-fluorofenil)tiol]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [4-(Metilsulfonyl)-5-(2-naftiltio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [5-[(2,3-Diclorofenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [5-[(4-Metilfenil)tiol]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [4-(Metilsulfonyl)-5-(feniltio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [5-[(2,4-Diclorofenil)tiol]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [5-[(4-Clorofenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4,3-b]indolizin-6-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [9-[(4-Clorofenil)tio]-1-(metilsulfonyl)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido (-)-[(4-Clorobencil)-7-

fluoro-5-metanosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido (±)-4-[1-(4-Clorofenil)etil]-7-fluoro-5-metanosulfonyl-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido (±)-[9-(4-Clorobencil)-6-fluoro-metanosulfonyl-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido [4-(4-Clorobencil)-7-fluoro-5-metanosulfonyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido {9-[(3,4-Diclorofenil)tio]-1-isopropil-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acético, Enantiómero A. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido {9-[(3,4-Diclorofenil)tio]-1-isopropil-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acético, Enantiómero B. En otra realización, el antagonista del receptor DP es ácido ((1R)-6-Fluoro-8-(metilsulfonyl)-9-((1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acético.

En otras realizaciones, el antagonista del receptor DP es una sal no tóxica de uno de los compuestos anteriores.

Los métodos para sintetizar el receptor DP anterior se conocen bien en la técnica, y se describen, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente: documento WO03/062200, publicado el 31 de julio de 2003; documento WO01/66520, publicado el 13 de septiembre de 2001; documento WO03/022814, publicado el 20 de marzo de 2003; y documento WO03/078409, publicado el 25 de septiembre de 2003.

En otra realización, el antagonista del receptor DP es una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los antagonistas del receptor DP anteriores. En otra realización, el antagonista del receptor DP es un compuesto relacionado con la actividad del antagonista del receptor DP.

En otra realización, el antagonista del receptor DP es cualquier otro antagonista del receptor DP conocido en la técnica.

El receptor DP que se inhibe por composiciones y tratamientos de la presente invención tiene, en otra realización, la secuencia:

MKSPFYRCQNTTSVEKGN SAVMGGVLFSTG LLGNLLALG LLARSGLGWCS
 RRPLRPLPSVFYMLVCGLTVTDLLGKCLLSPV VLAAYAQNRSRLV LAPALDNSLCQ
 AFAFFMSFFGLSSTLQLLAMALEC WLSLGHPPFFYRRHITLRLGALVAPVVS AFSLAF
 CALPFMGFGKFVQYCPGTWCFIQMVHEEGSLSVLGYSVLYSSLMALLV LATVLCN
 LGAMRNLYAMHRR LQRHPR SCTRDC AEP RADGREAS P QPLEELD HLLLALMTVL
 FTMCSLPVIYRAYYGAFKDVKEKNRTSEEAEDLRALRFLS VISIVDPWIFIIFRSPVFR
 IFFHKIFIRPLRYRSRCSNSTNMESSL (SEQ ID No: 1).

En otra realización, el receptor DP es un homólogo de la SEQ ID No: 1. En otra realización, el receptor DP es una variante de la SEQ ID No: 1. En otra realización, el receptor DP es un isómero de la SEQ ID No: 1. En otra realización, el receptor DP es un fragmento de la SEQ ID No: 1. En otra realización, el receptor DP comprende la SEQ ID No: 1,

En otra realización, el receptor DP está codificado por una secuencia nucleotídica que tiene la secuencia:

cgcccgagccgcgcggagctgccgggggctccttagcaccggcgccggggccctcgcccttcgcgagcctt
 cactccagccctctgctcccgcacgcatgaagtcgccgttctaccgctgccagaacaccacctctgtgaaaaaggcaactcgg

cggatgaggcggggtgctcttcagcaccggcctcctgggcaacctgctggccctggggctgctggcgctcggggctgggg
 tgggtctcggcgctccactgcgcccgtgccctcggctctctacatgctgggtgtggcctgacggtcaccgacttctgggcaa
 gtgcctcctaagccccgggtgctgctgctgcctacgctcagaaccggagtctgcggggtgcttgcgcccgattggacaactcgtgt
 gccaaacctcgcctcttcatgtcctctttgggctctcctgacactgcaactcctggccatggcactggagtgtgctctcccta
 gggcaccttcttctaccgacggcacatcacctgcgctggcgccactgggtggccccgggtggtgagcgccttctccctggctt
 ctgctgctaccttctcatgggcttcgggaagtcgtgcaactgccccggcacctgggtgctttatccagatggtccacgaggagg
 gctcgtgctgggtgctggggactctgtgctctactccagcctcatggcgctgctggtcctcggcaccgtgctgtgcaacctcggcg
 ccatgcgcaacctctatgcatgacccggcggtgcagcggcaccgcgctcctgcaccagggactgtccgagccgcgcgcg
 gacgggagggaaagcgtcccctcagcccctggaggagctggatcacctcctgctgctggcgctgatgacctgcttctactatgt
 gttctctgccgtaattatcgcgcttactatggagcatttaaggatgtcaaggagaaaaacaggacctctgaagaagcagaagacc
 tccgagccttgcgatttctatctgtgatttcaattgtggaccttggattttatcatttccagatctccagatatttccgataattttcaca
 gatttccattagacctcttaggtacaggagcgggtgcagcaattccactaacatggaatccagctctgtgacagtgttttactctgtg
 gtaagctgaggaatgtcaccatttctcagtaaaagcattgataaaaaaaagacaacttacaatttaaatccttaaaagtacc
 tcccataaaaaagcatgtatgtatgttttcaaaagtatttgatcttaacaatgtgtaccattctatagtcgaacccctcagtgca
 ttttcatTTTTtataacagcaactaaaatttataattgtaaccagtgtaaaagtcttaaaaaacaatggtattaattgtccctacattg
 tggctggggccctatttttttttagagaggccttgagacatacaggctttttaaatacagtagaaacaccactgtttacgattatac
 gatggacattcataaaaagcataatttcttaccctattcatttttgggtgaaacctgattcattgattttatattcattgccgatgtttagtca
 tttctttccaattgatctaagcatagcctgaattatgatgttctcagagaagtgagggtgggaaatagaccaggtcaggcagttgg
 aggggcttccccagccaccatcgggggagctactgctgcctcaggtggagacctgaagctgtaactagatgcagagcaagatagca
 ctatagcccacaacccaagaaagcaaaaatcgttttatctttgaaatccagtttctttgtattgagtcaagggtgctagtaggaatc
 aaaagtgggggtgggtgcaaaatgttcttctcagtttttagaacctccattttataaaagaattatcctatcaatggattctttagtga
 aggatttactctttgaaaaccagtgctgactcactgtagacatgtttactgtttgactgtgtggcacaggggggctttggca
 cagcaaaaagcccaccaggacttagcctcagttgacgatagtaacaatggccttaacatctacctaacagctacctattacagcc
 gtattctgctgctcggtagacggtaagatcttaggtccaagatttactcaaatfacacctcaaaaactggagcagcatatagccg
 aaaaggagcacaactgagcacttfaatagtaattttaaagtttcaagggtcagcaafatgatgactgaaagggaaggtggagga
 aacgcagctgcaactgaagcgggagactctaaaccagcttgcaggtaaagctttcaccttggtaaaagaacagctggggagggt
 tcaagggtttcagcatctctggagttcctttgtatctgacaatctcaggactccaagggtgcaaagcctgctgatttgcgtgatctca
 agacctccagcagaagtcccttccaaataaagactggttaattttatgtaatttttggtagcaaaactgtgaaaaagccaaattaggcatac
 aaggagatgatttaacagatgacatgatgaaaaaatacagttgttttgaatttactttgtttgtacctcaatgtgtaagtacat
 gcatgtttattgtcagaggaagaacatgtttttgtattctttttggagagggtgtgtaggataattgtccagtttaattgaaaaggcc
 ccagatgaatcaataaataattttagtaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa. (SEQ ID No: 2).

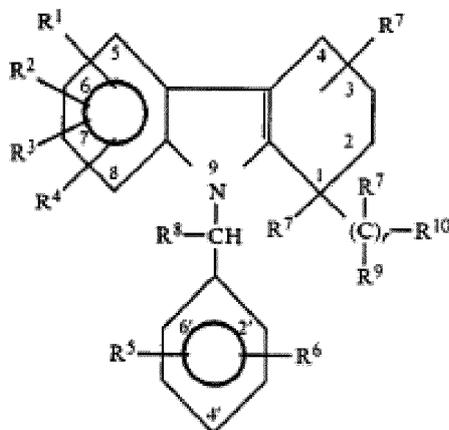
En otra realización, el receptor DP está codificado por una molécula nucleotídica que es un homólogo de la SEQ ID No: 2. En otra realización, la molécula nucleotídica es una variante de la SEQ ID No: 2. En otra realización, la molécula nucleotídica es un isómero de la SEQ ID No: 2. En otra realización, la molécula nucleotídica es un

fragmento de la SEQ ID No: 2. En otra realización, la molécula nucleotídica comprende la SEQ ID No: 2.

En otra realización, el receptor DP tiene una secuencia AA expuesta en una de las siguientes entradas de GenBank: BC040968, AK026202 y U31099. En otra realización, el receptor DP tiene una secuencia nucleotídica expuesta en una de las entradas de GenBank anteriores. En otra realización, el receptor DP es un homólogo de una secuencia expuesta en una de las entradas de GenBank anteriores. En otra realización, el receptor DP es una variante de una secuencia expuesta en una de las entradas de GenBank anteriores. En otra realización, el receptor DP es un isómero de una secuencia expuesta en una de las entradas de GenBank anteriores. En otra realización, el receptor DP es un fragmento de una secuencia expuesta en una de las entradas de GenBank anteriores. En otra realización, el receptor DP comprende una secuencia expuesta en una de las entradas de GenBank anteriores.

En otra realización, se utiliza un antagonista del receptor DP-2 en composiciones y tratamientos de la presente invención. En otra realización, el antagonista es cualquier antagonista DP-2 conocido en la técnica.

15 En otra realización, una composición de la presente invención comprende un antagonista de prostaglandina. En otra realización, el antagonista de prostaglandina tiene la fórmula:



20 en la que:

cada uno de R.sup.1, R.sup.2, R.sup.3, R.sup.4, R.sup.5 y R.sup.6 se selecciona independientemente entre: (1) hidrógeno; (2) alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; (3) alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; (4) $-(CH_2)_n$, en la que n es de 0 a 3 y M es

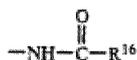
25

(a) OR.sup.13; (b) halógeno; (c) CF.sub.3; (d) SR.sup.13; (e) fenilo o fenilo sustituido, en la que fenilo sustituido es como se define a continuación en la definición de R.sup.13; (f) COOR.sup.14; (g)



30

(h) tetrazol; (i)



en la que R.sup.16 es alquilo de C.sub.1 a C.sub.6, bencilo o fenilo; (j) $-NR^{14}$ R.sup.14; (k) $-NHSO_2$ R.sup.17, en la que R.sup.17 es alquilo de C.sub.1 a C.sub.6, 4-metilfenilo, fenilo, o CF.sub.3; (l)



35

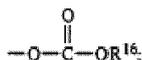
(m) $-SOR^{13}$; (n) $-CONR^{14}$ R.sup.14; (o) $-SO_2$ NR.sup.14 R.sup.14; (p) $-SO_2$ R.sup.13; (q) NO.sub.2; (r)



(s)



(t)



5

(v) N.sub.3; y (u) CN;

R.sup.7 es H o alquilo de 1 a 6 carbonos;

R.sup.8 es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 cada R.sup.9 es independientemente H, OH, -O-alquilo de C.sub.1 a C.sub.4 o alquilo de 1 a 4 carbonos; R.sup.10 es COOH; CH.sub.2 OH; CHO; tetrazol; NHSO.sub.2 R.sup.11 en la que R.sup.11 es OH, alquilo o alcoxi de 1 a 6 carbonos, perhaloalquilo de 1 a 6 carbonos, fenilo o fenilo sustituido por alquilo o grupos alcoxi de 1 a 3 carbonos, halógeno, hidroxil, COOH, CN, formilo o acilo de 1 a 6 carbonos; CONHSO.sub.2 R.sup.11, hidroximetilcetona; CN; o CON(R.sup.9).sub.2;

15

r es de 1 a 6;

cada R.sup.13 independientemente es H; alquilo de C.sub.1 a C.sub.6; bencilo, fenilo o fenilo sustituido en la que los sustituyentes son alquilo de C.sub.1 a C.sub.3, halógeno, CN, CF.sub.3, COOR.sup.14, CH.sub.2 COOR.sup.14, alcoxi de C.sub.1 a C.sub.3, o perfluoroalquilo de C.sub.1 a C.sub.4;

cada R.sup.14 es independientemente H, fenilo, bencilo o alquilo de C.sub.1 a C.sub.6; y

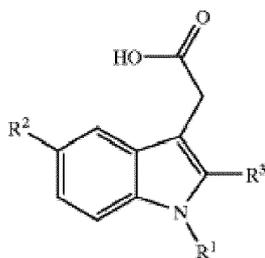
20

cada R.sup.15 independientemente es H, (CH.sub.2).sub.m COOR.sup.14, en la que m es de 0 a 4, alquilo de C.sub.1 a C.sub.6, CF.sub.3, fenilo, o fenilo sustituido, en la que fenilo sustituido es como se ha definido anteriormente en la definición de R.sup.13.

25 En otra realización, el antagonista de prostaglandina es una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores antagonistas de prostaglandina. En otra realización, el antagonista de prostaglandina es un compuesto con actividad antagonista de prostaglandina, relacionado con una de las estructuras anteriores.

En otra realización, un compuesto utilizado en la presente invención es un antagonista de CRTH2.

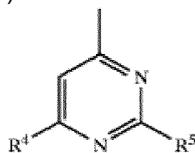
30 En otra realización, el antagonista de CRTH2 tiene la estructura:



en la que:

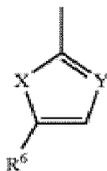
35

R.sup.1 es un grupo 1,3-benzotiazol opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C.sub.1-6, alcoxi C.sub.1-6 o un grupo de fórmula (A) o (B):



en la que R.sup.4 y R.sup.5 son independientemente halógeno, alilo C.sub.1-6, alcoxi C.sub.1-6, fenoxi

opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C.sub.1-6, o alcoxi C.sub.1-6



- 5 en la que uno de X e Y es nitrógeno y el otro es nitrógeno, oxígeno o azufre, y R^{sup.6} es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alilo C.sub.1-6, o alcoxi C.sub.1-6; R^{sup.2} es hidrógeno, halógeno, alquilo C.sub.1-6, alcoxi C.sub.1-6, y R^{sup.3} es hidrógeno o alquilo C.sub.1-6.

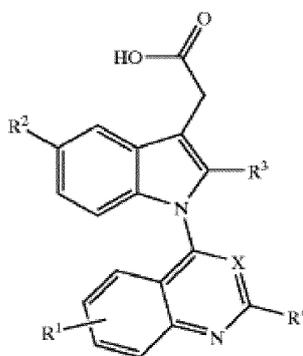
En otra realización, "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada.

- 10 En otra realización, R^{sup.1} de la fórmula anterior es un grupo 1,3-benzotiazol, o un grupo de fórmula (A). En otra realización, los grupos R^{sup.4} y R^{sup.5} pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, R^{sup.4} y R^{sup.5} son ambos propoxi, cloro o fenoxi.

En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido [1-(2,6-difenoxipirimidin-4-il)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético.

- 15 En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido [1-(2,6-difenoxipirimidin-4-il)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido [1-(2,6-diisopropoxipirimidin-4-il)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido [5-metoxi-2-metil-1-(6-metil-2-fenilpirimidin-4-il)-1H-indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido [1-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los compuestos anteriores.
- 20

En otra realización, el antagonista de CRTH2 tiene la estructura:



25

en la que:

- 30 R^{sup.1} es hidrógeno, halógeno, alquilo C.sub.1-6, o alcoxi C.sub.1-6;
 R^{sup.2} es hidrógeno, halógeno, alquilo C.sub.1-6, o alcoxi C.sub.1-6;
 R^{sup.3} es hidrógeno o alquilo C.sub.1-6;
 R^{sup.4} es hidrógeno, alquilo C.sub.1-6, alcoxi C.sub.1-6, o tialquilo C.sub.1-6; y
 X es N o CH.

- 35 En otra realización, "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada.

En otra realización, R^{sup.1} en la fórmula anterior es hidrógeno, cloro o metilo.

En otra realización, R^{sup.2} es metilo, iso-propilo o metoxi.

40

En otra realización, R^{sup.4} es hidrógeno o metoxi.

En otra realización, X es CH.

En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(7-cloro-4-quinazolinil)-2-metil-1H-indolo-3-acético. En otra
 5 realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 5-metoxi-2-metil-1-(4-quinazolinil)-1H-indolo-3-acético. En otra
 realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 2-metil-1-(2-metil-4-quinazolinil)-1H-indolo-3-acético. En otra
 realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(6-cloro-2-quinolinil)-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-acético. En otra
 realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(6,8-dicloro-4-quinazolinil)-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-acético. En
 otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(4-cloro-2-quinolinil)-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-acético. En
 10 otra realización, el antagonista de CRTH2 en la fórmula anterior es ácido 1-(7-cloro-4-quinazolinil)-5-metoxi-2-metil-
 1H-indolo-3-acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 2,5-dimetil-1-(4-quinazolinil)-1H-indolo-3-
 acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(7-cloro-4-quinazolinil)-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-
 3-acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 2,5-dimetil-1-(4-quinazolinil)-1H-indolo-3-acético.
 En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(7-cloro-4-quinazolinil)-5-fluoro-1H-indolo-3-acético. En otra
 15 realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 5-metoxi-2-metil-1-[2-(metiltio)-4-quinazolinil]-1H-indolo-3-acético. En
 otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 5-metoxi-1-(6-metoxi-4-quinolinil)-2-metil-1H-indolo-3-acético. En
 otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 2-metil-1-[2-(metiltio)-4-quinazolinil]-1H-indolo-3-acético. En otra
 realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-[2-(etiltio)-4-quinazolinil]-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-acético. En
 otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(7-cloro-4-quinazolinil)-2,5-dimetil-1H-indolo-3-acético. En otra
 20 realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(7-cloro-4-quinazolinil)-2-metil-5-(1-metiletil)-1H-indolo-3-acético. En
 otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 2,5-dimetil-1-[2-(metiltio)-4-quinazolinil]-1H-indolo-3-acético. En
 otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(7-cloro-4-quinazolinil)-2-metil-5-(2-metilpropoxi)-1H-indolo-3-
 acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(7-cloro-4-quinolinil)-2-metil-1H-indolo-3-acético. En
 otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(7-cloro-2-metil-4-quinolinil)-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-
 25 acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 5-metoxi-2-metil-1-(7-metil-4-quinolinil)-1H-indolo-3-
 acético. En otra realización, el antagonista de CRTH2 es ácido 1-(7-cloro-4-quinolinil)-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-3-
 acético.

En otra realización, el antagonista de CRTH2 es una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los antagonistas de
 30 CRTH2 anteriores.

En otra realización, el antagonista de CRTH2 es cualquier otro antagonista CRTH2 conocido en la técnica.

Muchos de los genes de mayor importancia estaban relacionados con la inflamación. Las 3 categorías de funciones
 35 génicas más pobladas son la respuesta al estímulo biótico, la respuesta de defensa y la respuesta inmunitaria con p
 valores que varían de $1,81 \times 10^{-2}$ a $2,67 \times 10^{-2}$. La categoría más comúnmente representada -respuesta al estímulo
 biótico- se define, en otra realización, como: "Un cambio en el estado o actividad de una célula o un organismo (en
 cuando a movimiento, secreción, producción de enzimas, expresión génica, etc.) como resultado de un estímulo
 biótico, un estímulo causado o producido por un organismo vivo" (*"A change in state or activity of a cell or an*
 40 *organism (in terms of movement, secretion, enzyme production, gene expression, etc.) as a result of a biotic*
stimulus, a stimulus caused or produced by a living organism") (Hill DP, Begley DA, Finger JH, Hayamizu TF,
 McCright IJ, Smith CM, Beal JS, Corbani LE, Blake JA, Eppig JT, Kadin JA, Richardson JE, Ringwald M. 2004. The
 mouse Gene Expression Database (GXD): updates and enhancements. *Nucleic Acids Res* 32: D568-D571).

45 Además, el cuero cabelludo calvo mostró una disminución relativa en la proporción de células negativas de integrina
 alfa-6 dentro del compartimiento de células madre. Esto se debe, en otra realización, a una disminución en el
 número de capas celulares de la vaina de la raíz externa a medida que el folículo se miniaturiza. Dado que es
 probable que la población de protuberancia negativa de la integrina alfa-6 suprabasal sea una población de proge-
 nie de la capa basal, estos hallazgos muestran que, en las condiciones utilizadas en el presente documento, el cuero
 50 cabelludo tiene un estado más elevado de activación y división en el compartimiento de células madre de la capa
 basal en comparación con el cuero cabelludo calvo.

Por lo tanto, los hallazgos de la presente invención revelan genes que participan en el crecimiento del cabello, el
 mantenimiento y ciclo del FP sano, y la pérdida del cabello, que pueden usarse como dianas del método de la
 55 presente invención.

En otra realización, se utiliza una composición o tratamiento de la presente invención sobre la piel humana.

"Cabello deficiente" se refiere, en otra realización, a una región de la piel o el cuero cabelludo que carece de una

cantidad normal de pelo. En otra realización, el término se refiere a una región en la que el sujeto está insatisfecho con la cantidad de pelo presente.

Los métodos de inyección, transporte y administración de células en la piel o el cuero cabelludo de un sujeto se conocen bien en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Zheng Y et al (Organogenesis from dissociated cells: generation of mature cycling hair follicles from skin-derived cells. *J Invest Dermatol.* 2005 May; 124(5): 867-76) y en el Ejemplo 9 en el presente documento.

En otra realización, la presente invención actúa generando nuevos folículos pilosos (FP).

10

En otra realización, la presente invención actúa estimulando la formación de nuevos FP.

En otra realización, el tratamiento comprende adicionalmente la etapa de poner en contacto el sujeto con una prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello. En otra realización, el cuero cabelludo del sujeto se pone en contacto con la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello. En otra realización, la piel del sujeto se pone en contacto con la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello. En otra realización, el sujeto se pone en contacto con la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello, por ejemplo sistémicamente, y la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello alcanza el tejido diana a través de difusión, transporte activo, u otro proceso biológico.

20

En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es una prostaglandina E1. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es un análogo de la prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es Misoprostol (cytotec). En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 11 β -Misoprostol. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 8-iso Misoprostol. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es Mifepristona. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es Misoprostol (ácido libre). En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 11 β -Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina E1-d4. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 13,14-dihidro-19(R)-hidroxi Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 15-ceto Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 16,16-dimetil-6-ceto Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 16-fenil tetranor Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 19(R)-hidroxi Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 2,3-dinor Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es 8-iso Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es Biciclo Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es ácido dihomo- γ -linolenico. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es Limaprost. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 es Δ 17-Prostaglandina E1. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello se selecciona entre 11 β -Misoprostol, 8-iso Misoprostol, Mifepristona, Misoprostol (ácido libre), Prostaglandina E1, 11 β -Prostaglandina E1, 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina E1, 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina E1-d4, 13,14-dihidro-19(R)-hidroxi Prostaglandina E1, 15-ceto Prostaglandina E1, 16,16-dimetil-6-ceto Prostaglandina E1, 16-fenil tetranor Prostaglandina E1, 19(R)-hidroxi Prostaglandina E1, 2,3-dinor Prostaglandina E1, 8-iso Prostaglandina E1, Biciclo Prostaglandina E1, ácido dihomo- γ -Linolenico, Limaprost, y Δ 17-Prostaglandina E1. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E1 se selecciona entre 11 β -Misoprostol, 8-iso Misoprostol, Mifepristona, Misoprostol (ácido libre), Prostaglandina E1, 11 β -Prostaglandina E1, 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina E1, 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina E1-d4, 13,14-dihidro-19(R)-hidroxi Prostaglandina E1, 15-ceto Prostaglandina E1, 16,16-dimetil-6-ceto Prostaglandina E1, 16-fenil tetranor Prostaglandina E1, 19(R)-hidroxi Prostaglandina E1, 2,3-dinor Prostaglandina E1, 8-iso Prostaglandina E1, Biciclo Prostaglandina E1, ácido Dihomo- γ -Linolenico, Limaprost, y Δ 17-Prostaglandina E1. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es cualquier otro análogo de la prostaglandina E1 conocido en la técnica. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es cualquier otro análogo de la prostaglandina E1 agonista conocido en la técnica. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es cualquier otro análogo de la prostaglandina E1 conocido en la técnica que imite la acción de la prostaglandina E1. En otra realización, se administra al sujeto un compuesto o composición que aumenta los niveles de prostaglandina E1 o la síntesis de la prostaglandina E1.

55

En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es una prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es un análogo de la prostaglandina E2. En

otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 11-desoxi-16,16-dimetil Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 11-desoxi Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 11 β -Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina E1-d4. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 13,14-dihidro Prostaglandina E1-d4. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 15(R)-15-metil Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 15(R)-Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 15(S)-15-metil Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 16-fenoxi tetranor Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 16-fenil tetranor Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 20-etil Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 5-trans Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es éster isopropílico de 8-iso Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 9-desoxi-9-metileno-16,16-dimetil Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 9-desoxi-9-metileno Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es ent-Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Prostaglandina E2-biotinimida. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Prostaglandina E2-d4. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es éster metílico de la Prostaglandina E2. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Prostaglandina E2 serinol amida. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Sulprostona. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello se selecciona entre 11-desoxi-16,16-dimetil Prostaglandina E2, 11-desoxi Prostaglandina E2, 11 β -Prostaglandina E2, 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina E1-d4, 13,14-dihidro Prostaglandina E1-d4, 15(R)-15-metil Prostaglandina E2, 15(R)-Prostaglandina E2, 15(S)-15-metil Prostaglandina E2, 16-fenoxi tetranor Prostaglandina E2, 16-fenil tetranor Prostaglandina E2, 20-etil Prostaglandina E2, 5-trans Prostaglandina E2, éster isopropílico de la 8-iso Prostaglandina E2, 9-desoxi-9-metileno-16,16-dimetil Prostaglandina E2, 9-desoxi-9-metileno Prostaglandina E2, ent-Prostaglandina E2, Prostaglandina E2-biotinimida, Prostaglandina E2-d4, éster metílico de la Prostaglandina E2, Prostaglandina E2 serinol amida, y Sulprostona. En otra realización, el análogo de la prostaglandina E2 se selecciona entre 11-desoxi-16,16-dimetil Prostaglandina E2, 11-desoxi Prostaglandina E2, 11 β -Prostaglandina E2, 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina E1-d4, 13,14-dihidro Prostaglandina E1-d4, 15(R)-15-metil Prostaglandina E2, 15(R)-Prostaglandina E2, 15(S)-15-metil Prostaglandina E2, 16-fenoxi tetranor Prostaglandina E2, 16-fenil tetranor Prostaglandina E2, 20-etil Prostaglandina E2, 5-trans Prostaglandina E2, éster isopropílico de la 8-iso Prostaglandina E2, 9-desoxi-9-metileno-16,16-dimetil Prostaglandina E2, 9-desoxi-9-metileno Prostaglandina E2, ent-Prostaglandina E2, Prostaglandina E2-biotinimida, Prostaglandina E2-d4, éster metílico de la Prostaglandina E2, Prostaglandina E2 serinol amida, y Sulprostona. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es cualquier otro análogo de la prostaglandina E2 conocido en la técnica. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es cualquier otro análogo de la prostaglandina E2 agonista conocido en la técnica. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es cualquier otro análogo de la prostaglandina E2 conocido en la técnica que imite la acción de la prostaglandina E2. En otra realización, se administra al sujeto un compuesto o composición que aumenta los niveles de prostaglandina E2 o la síntesis de prostaglandina E2.

En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es una prostaglandina F2a. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es un análogo de la prostaglandina F2a. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Latanoprost (Xalatan). En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Isopropil unoprostona (Rescula). En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 11-desoxi Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 11 β -13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 11 β -Prostaglandina F2 α -d4. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 11 β -Prostaglandina F2 α Etanolamida. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 13,14-dihidro-15-ceto éster isopropílico de Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 15-ceto Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 15(R)-Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 16,16-dimetil Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 2,3-dinor-11 β -Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 2,3-dinor-8-iso Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 8-iso-15(R)-Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es

AL 8810 isopropil éster. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es CAY10509 (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan). En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es CAY10510 (Cayman Chemical). En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Cloprostenol (sal sódica). En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es ent-Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Latanoprost-d4. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Prostaglandina F2 α Alcohol. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Prostaglandina F2 α -d4. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Prostaglandina F2 α -d9. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es dietil amida de Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es dimetil amida de Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es dimetil amina de Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es etil amida de Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es éster isopropílico de Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es éster metílico de Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es serinol amida de Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Prostaglandina F2 α (sal trometamina). En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello se selecciona entre Latanoprost (Xalatan), Isopropil unoprostona (Rescula), 11-desoxi Prostaglandina F2 α , 11 β -13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina F2 α , 11 β -Prostaglandina F2 α -d4, 11 β -Prostaglandina F2 α Etanolamida, éster isopropílico de 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina F2 α , 15-ceto Prostaglandina F2 α , 15(R)-Prostaglandina F2 α , 16,16-dimetil Prostaglandina F2 α , 2,3-dinor-11 β -Prostaglandina F2 α , 2,3-dinor-8-iso Prostaglandina F2 α , 8-iso-15(R)-Prostaglandina F2 α , éster isopropílico de AL 8810, CAY10509, CAY10510, Cloprostenol (sal sódica), ent-Prostaglandina F2 α Latanoprost-d4, alcohol de Prostaglandina F2 α , Prostaglandina F2 α -d4, Prostaglandina F2 α -d9, dietil amida de Prostaglandina F2 α , dimetil amida de Prostaglandina F2 α , dimetil amina de Prostaglandina F2 α , etil amida de Prostaglandina F2 α , éster isopropílico de Prostaglandina F2 α , éster metílico de Prostaglandina F2 α , serinol amida de Prostaglandina F2 α , Prostaglandina F2 α (sal trometamina). En otra realización, el análogo de prostaglandina F2a se selecciona entre Latanoprost (Xalatan), Isopropil unoprostona (Rescula), 11-desoxi Prostaglandina F2 α , 11 β -13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina F2 α , 11 β -Prostaglandina F2 α -d4, 11 β -Prostaglandina F2 α Etanolamida, éster isopropílico de 13,14-dihidro-15-ceto Prostaglandina F2 α , 15-ceto Prostaglandina F2 α , 15(R)-Prostaglandina F2 α , 16,16-dimetil Prostaglandina F2 α , 2,3-dinor-11 β -Prostaglandina F2 α , 2,3-dinor-8-iso Prostaglandina F2 α , 8-iso-15(R)-Prostaglandina F2 α , éster isopropílico de AL 8810, CAY10509, CAY10510, Cloprostenol (sal sódica), ent-Prostaglandina F2 α Latanoprost-d4, alcohol de Prostaglandina F2 α , Prostaglandina F2 α -d4, Prostaglandina F2 α -d9, dietil amida de Prostaglandina F2 α , dimetil amida de Prostaglandina F2 α , dimetil amina de Prostaglandina F2 α , etil amida de Prostaglandina F2 α , éster isopropílico de Prostaglandina F2 α , éster metílico de Prostaglandina F2 α , serinol amida de Prostaglandina F2 α , Prostaglandina F2 α (sal trometamina). En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es cualquier otro análogo de la prostaglandina F2a conocido en la técnica. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es cualquier otro análogo de prostaglandina F2a agonista conocido en la técnica. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es cualquier otro análogo de la prostaglandina F2a conocido en la técnica que imite la acción de la prostaglandina F2a. En otra realización, se administra al sujeto un compuesto o composición que aumente los niveles de prostaglandina F2a o la síntesis de prostaglandina F2a.

En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 11-ceto Fluprostenol. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 15-ceto Latanoprost. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 15-ceto Latanoprost (ácido libre). En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 15(S)-Latanoprost. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 5-trans Latanoprost. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es 9-ceto Fluprostenol. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Fluprostenol. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Latanoprost-etil amida-d4. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Latanoprost (ácido libre). En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Latanoprost Lactol. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Lumula. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es éster isopropílico de Prostaglandina F2 α . En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es Unoprostona. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello es éster isopropílico de Unoprostona. En otra realización, la prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello se selecciona entre 11-ceto Fluprostenol, 15-ceto Latanoprost, 15-ceto Latanoprost (ácido libre), 15(S)-Latanoprost, 5-trans Latanoprost, 9-ceto Fluprostenol, Fluprostenol Latanoprost-d4 Latanoprost etil amida-d4 Latanoprost (ácido libre) Latanoprost Lactol, Lumula, éster

isopropílico de Prostaglandina F2 α , Unoprostona, éster isopropílico de Unoprostona.

En otra realización, el tratamiento comprende adicionalmente la etapa de alterar la epidermis del cuero cabelludo diana, la abrasión del cuero cabelludo diana, o herir el cuero cabelludo diana. En otra realización, la alteración, herida o abrasión epidérmica se realiza antes de una etapa de tratamiento de la presente invención. En otra realización, la alteración, herida o abrasión epidérmica se realiza simultáneamente con una etapa de tratamiento de la presente invención. En otra realización, la alteración, herida o abrasión epidérmica se realiza simultáneamente con una etapa de tratamiento de la presente invención. En otra realización, la alteración, herida o abrasión epidérmica se realiza después de una etapa de tratamiento de un método de la presente invención. Los procedimientos para alterar, herir y abrasar la epidermis se conocen bien en la técnica, y se describen, por ejemplo, en la Solicitud Internacional PCT número de serie PCT/US2006/011319, publicada como WO 2006/105109.

En otra realización, un cuero cabelludo que lo necesita se pone en contacto con un compuesto o composición del antagonista del receptor DP.

En otra realización, el cuero cabelludo se pone en contacto directamente. En otra realización, un compuesto o composición para un uso de la presente invención se aplica directamente al cuero cabelludo. En otra realización, el cuero cabelludo se pone en contacto indirectamente. En otra realización, se administra al sujeto un compuesto o composición de la presente invención, y luego se pone en contacto con el cuero cabelludo o piel que lo necesita mediante un proceso de transporte. En otra realización, el proceso de transporte es un transporte pasivo. En otra realización, el proceso de transporte es un transporte activo. En otra realización, el proceso de transporte es una combinación de transporte pasivo y activo. En otra realización, el proceso de transporte es la difusión. En otra realización, el proceso de transporte está mediado por el sistema circulatorio. En otra realización, el proceso de transporte está mediado por el sistema linfático.

En una realización, un cuero cabelludo se trata por la presente invención.

Los términos "homología", "homólogo", etc., cuando hacen referencia a cualquier proteína o péptido, se refieren, en una realización, a un porcentaje de residuos de aminoácidos en la secuencia candidata que son idénticos a los residuos de un polipéptido nativo, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr el máximo porcentaje de homología, y sin considerar ninguna sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. Los métodos y programas informáticos para la alineación se conocen bien en la técnica.

La homología, en otra realización, se determina por un algoritmo informático para la alineación de secuencias, mediante métodos ya descritos en la técnica. Por ejemplo, el análisis de algoritmos informáticos de la homología de secuencias de ácidos nucleicos puede incluir la utilización de cualquier número de paquetes de software disponibles, tales como, por ejemplo, los paquetes BLAST, DOMAIN, BEAUTY (BLAST Enhanced Alignment Utility), GENPEPT y TREMBL.

En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 70 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 72 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 75 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 78 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 80 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 82 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 83 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 85 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 87 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 88 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 90 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 92 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 93 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 95 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 96 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 97 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 98 %. En otra realización, "homología" se refiere una identidad con respecto a una de

las SEQ ID Nos: 1 o 2 de más del 99 %. En otra realización, "homología" se refiere a una identidad con respecto a una de las SEQ ID Nos: 1 o 2 del 100 %. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la homología se determina a través de la determinación de hibridación de la secuencia
5 candidata, cuyos métodos se describen bien en la técnica (véanse, por ejemplo, "Nucleic Acid Hybridization" Hames, B. D., y Higgins S. J., Eds. (1985); Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, N.Y.; y Ausubel et al., 1989, Current Protocols en Molecular Biology, Green Publishing Associates and Wiley Interscience, N.Y). En otras realizaciones, los métodos de hibridación se realizan en condiciones moderadas a
10 rigurosas, con respecto al complemento de un ADN que codifica un péptido de caspasa nativo. Las condiciones de hibridación están, por ejemplo, durante una noche en incubación a 42 °C en una solución que comprende: formamida al 10-20 %, 5 x SSC (NaCl 150 mM, citrato trisódico 15 mM), fosfato sódico 50 mM (pH 7, 6), 5 x solución de Denhardt, sulfato de dextrano al 10 %, y 20 µg/ml de ADN de esperma de salmón fragmentado desnaturalizado.

En otra realización, la presente invención proporciona un kit que comprende un reactivo utilizado en la realización de
15 un tratamiento de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas y rutas de administración

En otra realización, la presente invención hace uso de una composición farmacéutica que contiene un compuesto
20 antagonista del receptor DP de la presente invención. "Composición farmacéutica" se refiere, en otra realización, a una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere, en una realización, a la cantidad que proporciona un efecto terapéutico para una afección y régimen de administración determinados.

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o composición pueden ser adecuadas, en otra realización, para ser administradas a un sujeto por cualquier método conocido por un experto en la técnica, tal como por vía parenteral, paracancerosa, transmucosa, transdérmica, intramuscular, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular, intracraneal, intravaginal o intratumoral.

30 En otra realización, la composición farmacéutica es adecuada para ser administrada tópicamente a las superficies del cuerpo y, por lo tanto, se formula en una forma adecuada para la administración tópica. En otra realización, la composición farmacéutica debe administrarse al cuero cabelludo diana, a la piel o a la región que tiene pelo. Las formulaciones tópicas adecuadas incluyen, en otra realización, geles, pomadas, cremas, lociones, gotas y similares. Para la administración tópica, el compuesto o composición se prepara y se aplica como una solución, suspensión o
35 emulsión en un diluyente fisiológicamente aceptable con o sin un vehículo farmacéutico.

En otra realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas se han de administrar por vía oral y, por lo tanto, se formulan en una forma adecuada para administración oral, es decir, en forma de una preparación sólida o líquida. Las formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos,
40 partículas esféricas y similares. Las formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En otra realización de la presente invención, el principio activo se formula en una cápsula. De acuerdo con esta realización, las composiciones de la presente invención comprenden, además del compuesto activo y el vehículo o diluyente inerte, una cápsula de gelificación dura.

45 En otra realización, las composiciones farmacéuticas se formulan para administrarse mediante inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular de una preparación líquida. Las formulaciones líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran por vía intravenosa y, por lo tanto, se formulan en una forma adecuada para la
50 administración intravenosa. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran por vía intraarterial y, por lo tanto, se formulan en una forma adecuada para la administración intraarterial. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se administran por vía intramuscular y, por lo tanto, se formulan en una forma adecuada para la administración intramuscular.

En otra realización, la composición farmacéutica se debe administrar como un supositorio, por ejemplo un
55 supositorio rectal o un supositorio uretral. En otra realización, la composición farmacéutica se debe administrar por implantación subcutánea de un gránulo. En otra realización, el gránulo proporciona una liberación controlada del agente activo durante un periodo de tiempo.

En otra realización, el compuesto activo se administra en una vesícula, por ejemplo, un liposoma.

En otras realizaciones, los vehículos o diluyentes usados en la presente invención incluyen, pero sin limitación, una goma, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (por ejemplo lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (por ejemplo celulosa microcristalina), un acrilato (por ejemplo polimetacrilato), carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco o mezclas de los mismos.

En otras realizaciones, los vehículos farmacéuticamente aceptables para formulaciones líquidas son soluciones, suspensiones, emulsiones o aceites acuosos o no acuosos. Los ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medio tamponado. Los ejemplos de aceites son los de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de hígado de pescado, otro aceite marino o un lípido de leche o huevos.

En otra realización, los vehículos parenterales (para inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial o intramuscular) incluyen una solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, lactato de Ringer y aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores electrolíticos tales como los basados en dextrosa de Ringer, y similares. Los ejemplos son líquidos estériles tales como agua y aceites, con o sin la adición de un tensioactivo y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En general, particularmente para soluciones inyectables, agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, y glicoles tales como propilenglicoles o polietilenglicol son los vehículos líquidos preferidos. Los ejemplos de aceites son los de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de hígado de pescado, otro aceite marino o un lípido de leche o huevos.

En otras realizaciones, las composiciones comprenden además aglutinantes (por ejemplo, goma arábica, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, glicolato sódico de almidón), tampones (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato) de diversos valores de pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción en superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, tensioactivos (por ejemplo, laurilsulfato sódico), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo glicerol, polietilenglicol), antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol butilado), estabilizantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes aumentadores de la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), edulcorantes (aspartamo, ácido cítrico), conservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, laurilsulfato sódico), fluidificantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), plastificantes (por ejemplo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsionantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato sódico), revestimientos poliméricos (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes de revestimiento y formadores de película (por ejemplo etilcelulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento son composiciones de liberación controlada, es decir, composiciones en las que el compuesto activo se libera durante un período de tiempo después de la administración. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen la formulación en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites). En otra realización, la composición es una composición de liberación inmediata, es decir, una composición en la que todo el compuesto activo se libera inmediatamente después de la administración.

La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo, por ejemplo mediante procesos de mezcla, granulación o formación de comprimidos, se entiende bien en la técnica. El principio terapéutico activo se mezcla a menudo con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el principio activo. Para la administración oral, el agente activo se mezcla con aditivos habituales para este propósito, tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierte, por los métodos habituales, en formas adecuadas para su administración, tales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Para la administración parenteral, el agente activo se convierte en una solución, suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias habituales y adecuadas para este propósito, por ejemplo, solubilizantes u otras sustancias.

SECCIÓN DE DETALLES EXPERIMENTALES

En la medida en que cualquiera de los siguientes Ejemplos no están relacionados con el tratamiento de Alopecia Androgénica, son ejemplos comparativos.

5 **EJEMPLO 1: HISTOPATOLOGÍA DE LA ALOPECIA ANDROGENÉTICA**

MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES (EJEMPLOS 1-5)

Muestras tisulares

10

Se obtuvieron muestras de cuero cabelludo humano de 8 sujetos durante el trasplante de cabello, con aprobación de la University of Pennsylvania Institutional Review Board. Durante el procedimiento, se toman especímenes de 2 milímetros de ancho por varios centímetros (cm) de largo del cuero cabelludo del donante, y después se diseccionan en varios tamaños de injerto (injertos capilares únicos a múltiples injertos capilares). Parte del tejido se considera

15 insatisfactorio para el trasplante, debido a una sección accidental, por ejemplo. Estas muestras de donantes descartadas se usaron como especímenes con pelo. De forma análoga, se realizan "perforaciones" cilíndricas de cuero cabelludo calvo de 1,2 mm y 1,7 mm de diámetro para crear sitios receptores vacíos para el cuero cabelludo del donante, que se utilizó como muestras calvas. Los sujetos eran hombres de raza caucásica de 40-63 años que no usaban minoxidilo o finasterida. Para el aislamiento de ARN, se almacenaron muestras emparejadas de 5

20 pacientes en RNAlater® (Qiagen). Para la citometría de flujo, las muestras emparejadas de 3 pacientes se mantuvieron a 4 °C en DMEM + estreptomycin y fungazona (GIBCO) hasta su uso. Las escisiones de cuero cabelludo utilizadas para la hibridación *in situ* se proporcionaron por la University of Pennsylvania Human Cooperative Tissue Network.

25 ***Citometría de flujo***

Las muestras se trataron con 2,5 U/ml de Dispasa (Sigma) en DMEM con FBS al 0,3 %, gentamicina y HEPES 0,01 M durante una noche. La epidermis se retiró suavemente de la dermis, con eliminación simultánea de los tallos del cabello. Con la eliminación de los tallos del cabello individuales, los queratinocitos del folículo circundante

30 también se separaron de la dermis. Los folículos del cuero cabelludo calvo también se separaron cuidadosamente de forma individual. La epidermis aislada se lavó a continuación en PBS y se trató con tripsina durante 20 minutos a 37 °C en presencia de ADNasa. La muestra se agitó vorticialmente suavemente y se filtró a través de un filtro estéril de 70 µm. Las células se centrifugaron a 200 x g durante 5 minutos y se lavaron dos veces con PBS. Las células se contaron usando un hemocitómetro. Para cada fase del procedimiento anterior, se guardó tejido para el control de la

35 purificación exitosa mediante tinción con hematoxilina y eosina. Se utilizaron 600.000 células para contar cada muestra con intentos de cuantificar el máximo posible durante el análisis de flujo. Las muestras se tiñeron con anticuerpos contra la integrina alfa-6 (PharMingen, San Jose, CA, Clon GoH3), se fijaron y se permeabilizaron (Caltag labs, Burlingame, CA), y se tiñeron con anticuerpos contra ACTINA (Sigma clon AC-15), KRT15 (Lab Vision clon LHK15), FST (R&D Systems Clon 85918) y con un control de isotipo (IgG2a Sigma). El isotipo, y los anticuerpos

40 KRT15 y FST se pre-etiquetaron con cromóforos preconjugados en Fab (kit Zenon Tricolor IgG2a). El anticuerpo contra ACTINA se conjugó directamente en FITC por el fabricante. Las células se contaron en una máquina Becton Dickson FACScalibur® usando la aplicación Cell Quest® (BD Biosciences, San Jose CA). Se detectaron los canales FITC, PE y PerCP usando los respectivos filtros de paso de banda (530/30, 575/26, 695/45), después de la excitación de un láser de argón 488 de 15 mW. Los datos se analizaron con el software FloJo® (Treestar). Para

45 cada paciente ensayado, se usó una selección de poblaciones idéntica para todas las muestras usando los mismos anticuerpos.

Preparación de dianas e hibridación

50 Se convirtieron 5 µg (mcg) de ARN total en ADNc de primera cadena utilizando la transcriptasa inversa Superscript II cebada por un oligómero poli(T) que incorporaba el promotor T7. La síntesis de ADNc de segunda cadena se siguió por transcripción *in vitro* para la amplificación lineal de cada transcripción e incorporación de CTP y UTP biotinizados. Los productos de ARNc se fragmentaron a 200 nucleótidos o menos, se calentaron a 99 °C durante 5 minutos y se hibridaron durante 16 h a 45 °C en micromatrices Affymetrix U133A (matriz de genoma humano U133A). A

55 continuación, las micromatrices se lavaron a rigurosidad baja (6 x SSPE) y alta (MES 100 milimolar (mM), NaCl 0,1 M) y se tiñeron con estreptavidina-ficoeritrina. La fluorescencia se amplificó añadiendo anti-estreptavidina biotinizada y una alícuota adicional de tinción de estreptavidina-ficoeritrina. Se usó un escáner confocal para recoger la señal de fluorescencia a 3 micrómetros (mcm) de resolución después de la excitación a 570 nm. La señal media de 2 exploraciones secuenciales se calculó para cada característica de micromatriz.

Análisis de datos iniciales

Se utilizó el sistema operativo Affymetrix GeneChip® (GCOS, v. 1.4, Affymetrix, Inc.) para cuantificar los niveles de señal de expresión para las matrices; los valores por defecto proporcionados por Affymetrix se aplicaron a todos los parámetros de análisis. Se eliminaron los píxeles del borde y se calculó la intensidad media de píxeles dentro del percentil 75 para cada sonda. Estos valores se exportaron como archivos .cel. El promedio del 2 % menor de las intensidades de la sonda que se producen en cada uno de los 16 sectores de micromatrices se estableció como fondo y se restó de todas las características de ese sector. Los pares de sondas se puntuaron positivos o negativos para la detección de la secuencia diana mediante la comparación de las señales de las características de sonda de coincidencia perfecta y de desajuste. El número de pares de sondas que cumplen con el umbral de discriminación por defecto ($\tau = 0,015$) se utilizó para asignar una llamada de ausente, presente o marginal para cada gen ensayado, y se calculó un valor de p para reflejar la confianza en la llamada de detección. Los valores de bandera se exportaron adicionalmente en archivos .chp.

Las intensidades de la sonda Affymetrix se importaron en GeneSpring® (v7.2, Agilent Technologies), donde se calcularon los valores de la señal del conjunto de sondas usando el algoritmo GC-RMA. Tras la importación de los valores de bandera Affymetrix, los conjuntos de sondas se filtraron para retener sólo aquellos que estaban marcados como P (presentes) en al menos dos de las 10 muestras. Esta lista se utilizó para el análisis de componentes principales (PCA) en base a la condición para evaluar tendencias globales en la similitud de muestra. Este análisis demostró agrupaciones basadas tanto en el paciente como la fecha de procesamiento, y motivó el uso de ANOVA de 3 vías de modelo mixto como un medio para encontrar genes regulados diferencialmente entre los sitios de interés.

Los datos de la señal de GC-RMA se importaron en Partek Genomics Solution® (PGS, v6.2, Partek, Inc.), donde los datos se transformaron por \log_2 , y se aplicó un ANOVA de modelo mixto de 3 vías. La ubicación (sin pelo o con pelo) se consideró un efecto fijo, mientras que el paciente y la fecha de procesamiento se consideraron efectos aleatorios. Los conjuntos de sonda se clasificaron ascendiendo los valores de p para el término "ubicación" del ANOVA, priorizando de este modo los genes que mejor se diferenciaban entre cuero cabelludo calvo y con pelo. Los 250 mejores conjuntos de sonda, que tenían una tasa de falsos descubrimientos (FDR, por el método "reductor" aplicado en PGS) de menos del 18 %, se conservaron para el análisis posterior. Esta lista se importó en GeneSpring® para su análisis, visualización y agrupación jerárquica adicional de los genes y muestras. El cambio de plegado se calculó tomando la media geométrica de las relaciones de 5 cabellos / calvo en pares para cada gen (usando valores de señal de GC-RMA). Los cambios positivos de los plegados indican una mayor expresión relativa en el cuero cabelludo, y los valores negativos indican una mayor expresión en el cuero cabelludo calvo. Se encontró que 169 conjuntos de sondas eran más altos en el cuero cabelludo y 81 se encontró que eran más altos en el cuero cabelludo calvo. El cambio múltiple se calculó tomando la media geométrica de las relaciones en pares de 5 pacientes con pelo/calvos para cada gen (usando valores de señal de GC-RMA). Los cambios múltiple positivos indican una mayor expresión relativa en el cuero cabelludo con pelo, y los valores negativos indican una mayor expresión en el cuero cabelludo calvo. Se encontró que 169 conjuntos de sondas eran más altos en el cuero cabelludo con pelo, y se encontró que 81 eran más altos en el cuero cabelludo calvo.

Como una validación adicional de la relación entre las muestras, se calculó una matriz de correlación de 10 x 10 pares usando los datos de GC-RMA transformados con \log_2 de los que se habían eliminado los efectos por lotes del paciente y la fecha de procesamiento (PGS, usando el mismo ANOVA de modelo mixto de 3 vías que se ha descrito anteriormente). Se calcularon la desviación media y estándar para todas las correlaciones pareadas con pelo, con pelo-sin pelo y sin pelo-sin pelo (excluyendo los pares individual-individual).

Las anotaciones para los 251 conjuntos de sondas se extrajeron utilizando la herramienta de anotación funcional DAVID (Dennis G et al., DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. Genome Biol. 2003; 4(5): P3. Las listas de 169 y 81 genes se analizaron por separado, y se puntuaron por su sobrerrepresentación de categorías de procesos biológicos de ontología génica (GO_BP_All) con un mínimo de 5 genes por categoría.

Hibridación in situ

Se construyeron plantillas de sonda derivadas de PCR anti-sentido para contener el promotor T7. Las plantillas de sondas amplificadas se purificaron en gel de agarosa a través de un kit de extracción QIAquick® (Qiagen, Chatsworth, CA). Los productos purificados se convirtieron en ribosondas que contenían digoxina con el kit de etiquetado de ARN DIG (Roche, Indianápolis, IN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Tejido fijado en

paraformaldehído (PFA), incluido en parafina de escisiones del cuero cabelludo con pelo. No se utilizó tejido de pacientes que participaron en experimentos de matriz o citometría de flujo. El tejido incluido de parafina se eliminó con xileno y se hidrató de nuevo. El tejido se permeabilizó con proteinasa K (Roche, Indianápolis, IN) y se fijó de nuevo en PFA al 4 % seguido de acetilación en anhídrido acético y trietanolamina. Las secciones se hibridaron 5 previamente durante 2 horas, y después se hibridaron con 500-1000 ng/ml de sonda durante 16 horas. Las láminas se lavaron posteriormente, se bloquearon, se trataron con anticuerpos contra digoxina preconjugada en fosfatasa alcalina (Roche, Indianápolis, IN), y se desarrollaron con NBT y BCIP (Roche, Indianápolis, IN).

Imunohistoquímica

10

El tejido era de diferentes sujetos que los usados para experimentos de micromatrices o citometría de flujo. En resumen, los portaobjetos fijados con PFA, incluidos en parafina que contenían cabello de cuero cabelludo humano procedente de las escisiones se desparafinaron y se rehidrataron. Se utilizó recuperación antigénica por microondas con tampón citrato 10 mM (pH 6,8). Los portaobjetos se trataron con peroxidasa de hidrógeno para bloquear la 15 actividad endógena de peroxidasa de rábano picante, se lavaron y se trataron con un reactivo de bloqueo y después con un anticuerpo primario (anti-KRT 15 a de pollo en 1:200, Covance), se lavaron y se trataron con anticuerpo anti-polio biotinilado secundario (Kirkegaard and Perry Laboratories, Inc), se lavaron, se trataron con estreptavidina-HRP (Vectastain, Burlingame CA) y se desarrollaron usando DAB (3,3-diaminobencidina).

20 RESULTADOS

El cuero cabelludo humano con pelo y calvo se obtuvo de individuos sometidos a trasplante de pelo, y el tejido representativo fue examinado histológicamente para confirmar la presencia de cuero cabelludo con pelo y calvo (figura 1A-B, respectivamente). El cuero cabelludo calvo exhibía un mayor número de folículos pilosos (FP) 25 miniaturizados y parecidos a vello que satisfacían la definición formal de una reducción del diámetro mínimo del cabello normal de 0,08 mm a <0,06 mm. En general, hubo una gran variación en el tamaño de los folículos seccionados en el cuero cabelludo calvo. Los folículos ocasionales demostraron la fibroplasia en la porción inferior del folículo debajo del tallo del pelo (denominadas estelas fibrosas). También hubo una disminución en el porcentaje normal (>93 %) de los folículos anágenos. Además, se encontró que muchos folículos tenían infiltrados inflamatorios, 30 que estaban compuestos por linfocitos, así como mastocitos, y estaban centrados alrededor del infundíbulo inferior del FP. La miniaturización del folículo piloso se confirmó con microscopía electrónica de barrido (SEM), que demostró una miniaturización drástica de los folículos en el cuero cabelludo calvo (figura 1D-E).

Ninguno de los sujetos mostró una histopatología compatible con otras causas de pérdida inflamatoria del cabello, 35 tales como alopecia areata (infiltrados linfocíticos alrededor de los bulbos de folículos anágenos), o alopecias cicatriciales (a menudo infiltrados liquenoides asociados a la pérdida completa de estructuras foliculares), confirmando que los sujetos tenían AAG.

40 EJEMPLO 2: LAS CÉLULAS PROTUBERANTES SUPRABASALES, PERO NO CÉLULAS MADRE DE FP, SE AGOTAN EN EL CUERO CABELLUDO CALVO

Para determinar si la destrucción de las células madre de FP representaba la miniaturización del folículo, se realizó tinción inmunohistoquímica en el cuero cabelludo calvo con un anticuerpo contra KRT15, un marcador para las células madre del folículo. La expresión de KRT 15 se detectó en los folículos miniaturizados (figura 1C). Para 45 determinar si el cuero cabelludo calvo presentaba cambios en el número de células madre, las suspensiones de queratinocitos se tiñeron para la proteína KRT15 y FST (ambas intracelularmente) y se sometieron a citometría de flujo para identificar las células madre foliculares protuberantes. FST es también un marcador para las células madre de FP. Las células también se tiñeron para el marcador de células basales alfa-6 integrina.

50 Las células se permeabilizaron eficazmente, como se evidencia por la tinción de más del 90 % de células con anticuerpos contra la actina, en contraste con la tinción mínima de un anticuerpo de isotipo no relacionado (figura 2A). Se observó un alto grado de superposición entre tinción de KRT 15 y FST, comparativamente con menos células positivas individuales (KRT 15⁺/FST⁻ o KRT 15⁻/FST⁺) que las células positivas dobles o negativas dobles (KRT15⁺/FST⁺ o KRT15⁻/FST⁻) como se muestra por la pendiente del gráfico de KRT 15 frente a FST, que estaba 55 cerca de 1 (figura 2B). Las muestras con pelo de cada paciente produjeron resultados similares.

Los porcentajes de células madre de FP en la capa basal de la protuberancia, definidas como KRT15⁺ o FST⁺ y alfa-6 integrina⁺, fueron similares entre el cuero cabelludo con pelo y calvo para las tres muestras pareadas (figura 2). El porcentaje de la población de KRT15⁺/alfa-6 integrina⁺ en el cuero cabelludo con pelo y calvo fue, respectivamente,

de 2,12 frente a 2,39 en el 1^{er} paciente (figura 2C); 2,05 frente a 2,55 en el 2^o paciente. De forma análoga, en el 3^{er} paciente, el porcentaje de las poblaciones de FST⁺/alfa-6 integrina⁺ de cuero cabelludo con pelo y calvo fueron del 1,52 % frente al 1,38 % (figura 2D). Por lo tanto, el número de células madre foliculares en cuero cabelludo frente a no calvo fue esencialmente constante.

5

Las poblaciones de KRT15⁺ y FST⁺ diferían entre el cuerpo cabelludo calvo y con pelo con respecto a la distribución de células alfa-6 integrina⁺. Se encontraron menos células alfa-6 integrina⁺ en el compartimento de células madre del cuero cabelludo calvo. Los porcentajes de la población de KRT15⁺/alfa-6 integrina⁺ fueron el 0,7 % y el 0,26 % en cuero cabelludo con pelo y calvo, respectivamente, y la población de FST⁺/alfa-6 integrina⁺ fue del 0,96 % al 0,45 %, respectivamente. Por lo tanto, la relación de KRT15⁺/alfa-6 integrina⁺ con respecto a KRT15⁺/alfa-6 integrina⁺ aumentó de 2,17 a 5,3 entre el cuero cabelludo con pelo y calvo, y la relación de células FST⁺/alfa-6 integrina⁺ con respecto a las células FST⁺/alfa-6 integrina⁺ aumentó de 2,2 a 5,3. El 3^{er} sujeto presentó un aumento de 2 veces similar en la relación de células KRT 15⁺/alfa-6 integrina⁺ con respecto a KRT15⁺/alfa-6 integrina⁺ (1,55 frente a 2,97).

10

Por lo tanto, el cuero cabelludo calvo mostró un descenso relativo en la proporción células alfa-6 integrina negativas dentro del compartimento de las células madre.

EJEMPLO 3: EL CUERO CABELLUDO CON PELO Y CALVO PRESENTA UN AUMENTO DE LA EXPRESIÓN DE GENES DE ORGANOGÉNESIS E INFLAMACIÓN, RESPECTIVAMENTE

20

Para medir las diferencias en la expresión de marcadores de células madre entre AAG y muestras normales, se aisló ARN de muestras de cuero cabelludo con pelo y calvo de 5 pacientes, se convirtió en ARNc, y se sondó con un chip Affymetrix® U133A, ensayando 22.215 conjuntos de sondas. Se encontró que 12.786 conjuntos de sondas se expresaban en al menos una muestra. Después obtener lecturas de intensidad para los conjuntos de sondas, se tomaron medias geométricas de las relaciones específicas del paciente de cuero cabelludo con pelo con respecto a calvo. Los datos se analizaron con un algoritmo de ANOVA de 3 vías para asignar valores de p (significancia), en base a la variable primaria de cabello con pelo frente a calvo, mientras que las variables del paciente y la fecha del experimento se consideraron como efectos aleatorios secundarios. Todos los conjuntos de sondas ensayados se ordenaron entonces de acuerdo con el valor de p de la expresión diferencial desde la más a la menos significativa. A continuación, se enumeran los primeros 251 genes en orden según la significancia estadística. El número de Acceso al Genbank se sigue del símbolo de gen común entre paréntesis:

NM_030977 (KRTAP2-4);NM_002279 (KRTHA3B);NM_030975 (KRTAP9-9); NM_021013 (KRTHA4); NM_004138
 35 (KRTHA3A); NM_030967 (KRTAP1-1); NM_030966 (KRTAP1-3); NM_002277 (KRTHA1); NM_018654 (GPRC5D);
 NM_002281 (KRTHB1); X99142 (KRTHB6); NM_021146 (CDT6); NM_021246 (LY6G6D); AJ406939 (KRTAP4-9);
 X90763 (KRTHA5); NM_002282 (KRTHB3); NM_002960 (S100A3); NM_000095 (COMP); NM_002283 (KRTHB5);
 NM_002278 (KRTHA2); NM_014069 (PSORS1C2); AL524520 (GPR49); NM_003862 (FGF18); BC006245 (FGF18);
 NM_004693 (K6HF); NM_000295 (SERPINA1); NM_030797 (DKFZP566A1524); N30878; AU147799(LRRC15);
 40 NM_015393 (DKFZP564O0823); NM_014031 (SLC27A6); AW009884 (PPP2R1B); NM_014600 (EHD3);
 NM_012342 (BAMBI); AF061812 (KRT16); BC002449 (EFHD1); NM_017637 (BNC2); AL569804 (PDZRN3);
 AF288571 (LEF1); NM_004267 (CHST2); NM_001200 (BMP2); NM_001085 (SERPINA3); AF062006 (GPR49);
 J04177 (COL11A1); NM_004789 (LHX2); AV726673 (THBS1); M65254 (PPP2R1B); NM_003063 (SLN); NM_013281
 (FLRT3); NM_017410 (HOXC13); T79584 (PPP2R1B); AB040875 (SLC7A11); BC006471 (AF1Q); AL365343
 45 (SLC7A8); U11701 (LHX2); NM_002402 (MEST); AI189753 (TM4SF1); NM_002716 (PPP2R1B); NM_004750
 (CRLF1); AI754416 (CDC42EP3); NM_001442 (FABP4); D89377 (MSX2); NM_005980 (S100P); AI380298 (SDC2);
 NM_006317 (BASP1); BE464799; AL136842 (CDC42EP3); AA127885 (UNC5B); AL161999 (CYFIP2); AK025843
 (KIAA0992); NM_002448 (MSX1); AA583044 (BMP2); AL365347 (SLC7A8); AF070448 (CTSL2); BE673445;
 AF039555 (VSNL1); NM_013272 (SLCO3A1); NM_006241 (PPP1R2); NM_024090 (ELOVL6); AW194730
 50 (STK17A); NM_004392 (DACH1); NM_003385 (VSNL1); AF231124 (SPOCK); BF576710 (PTP4A1); NM_001069
 (TUBB); AU144855 (CYP1B1); BC003576 (ACTN1); NM_000428 (LTBP2); NM_005384 (NFIL3); AI703188
 (GPR161); NM_002305 (LGALS1); L42612 (KRT6A); U90902 (TIAM1); AU157932 (KIAA0992); NM_015907 (LAP3);
 NM_022003 (FXFD6); NM_003330 (TXNRD1); AL049369 (DSCR1); Z48199 (SDC1); X69397 (CD24); AI638420
 (CLIC4); AL577531 (CALD1); AF007162 (CRYAB); AB014609 (MRC2); NM_016081 (KIAA0992); AI082078
 55 (ACTN1); AL080102 (EIF5); NM_000422 (KRT17); NM_001408 (CELSR2); NM_023009 (MLP); M19267 (TPM1);
 NM_006623 (PHGDH); NM_000346 (SOX9); AL049370 (UNC5B); AA195259 (PPFIA1); NM_001540 (HSPB1);
 U73936 (JAG1); AL545760 (UBE2D1); NM_006225 (PLCD1); NM_007150 (ZNF185); NM_007026 (DUSP14);
 AA772285 (VDR); AL136827 (WDR37); BF033313 (YWHQAQ); AI928387 (LOC157542); NM_014688 (USP6NL);
 NM_001450 (FHL2); Z24727 (TPM1); AK000818 (FLJ20811); NM_002394 (SLC3A2); BF346592 (DLGAP4);

AF220036 (TRIM9); AI765445 (BTG3); BC001120 (LGALS3); NM_001444 (FABP5); AI806207 (KIAA0121); BC002827 (TPM4); BF215996 (MYO1B); NM_002655 (PLAG1); AB014486 (SCAP2); NM_000852 (GSTP1); AF064238 (SMTN); NM_001908 (CTSB); W27419 (IBRDC3); NM_002899 (RBP1); BC001279 (KIAA0626); AL136710 (ANK3); NM_000424 (KRT5); NM_006540 (NCOA2); AB014555 (HIP1R); BC004892 (RCN2); AF070673
5 (SNN); AI767414 (BTD); NM_004360 (CDH1); AL567820 (ACTG1); NM_004384 (CSNK1G3); AW062341 (TCF3); BC002690 (KRT14); AU145192 (ACTG1); AF217963 (MAGED1); U64317 (NEDD9); N25732 (FOXO3A); AI769685 (CARS); AA923354 (MAOA); AFFX-HSAC07/X00351_3 (ACTB); U63743 (KIF2C); NM_003183 (ADAM17); BC000398 (PAFAH1B2); D86227 (UMPS); AL562733 (ERAL1); BE314601 (HSPC111); BC005374 (TXNDC4); NM_003720 (DSCR2); AB041836 (PQBP1); NM_024659 (FLJ11753); AI828880 (PTPN2); NM_006102 (PGCP);
10 NM_018306 (FLJ11036); NM_018465 (C9orf46); NM_012461 (TINF2); AL080149 (BRD1); AF285167 (ABCA1); NM_000917 (P4HA1); NM_015493 (ANKRD25); NM_004233 (CD83); NM_014367 (E2IG5); NM_003516 (HIST2H2AA); BC001669 (OXA1 I); AB011110 (RSA4); NM_006327 (TIMM23); NM_021913 (AXL); NM_005666 (HFL3); H15647 (PITPN); NM_004184 (WARS); AL574184 (HPGD; hidroxiprostaglandina deshidrogenasa 15-(NAD)); AI986461 (TRAM2); AW188940 (B2M); AF226990 (HLA-C); AL035683 (B4GALT5); U55968 (LPIN2);
15 NM_004390 (CTSH); AA530995; NM_003289 (TPM2); BC005312 (HLA-DRB4); NM_002615 (SERPINF1); NM_002609 (PDGFRB); AI825832 (PCDH21); NM_005746 (PBEF1); NM_001218 (CA12); NM_006227 (PLTP); BE878277; M12679 (HLA-C); AF198052 (FYB); NM_002912 (REV3L); M90684 (HLA-G); M60334 (HLA-DRA); NM_006198 (PCP4); Y13710 (CCL18); NM_012198 (GCA); BC004489 (HLA-C); NM_025111 (DKFZp434B227); NM_003254 (TIMP1); BC001234 (LOH11CR2A); NM_002121 (HLA-DPB1); NM_031311 (CPVL); X02761 (FN1);
20 J05594 (HPGD; hidroxiprostaglandina deshidrogenasa 15-(NAD)); AF138302 (DCN); AV725664 (PPAP2B); NM_016361 (ACP6); M27487 (HLA-DPA1); NM_002198 (IRF1); AY007239 (MOXD1); Y00062 (PTPRC); AA083478 (TRIM22); AV711904 (LYZ); NM_004530 (MMP2); NM_020427 (ARS); NM_000689 (ALDH1A1); NM_006732 (FOSB); AL139318 (DCT); NM_000954 (PTGDS; prostaglandina D2 sintasa 21 kDa (cerebro)); AF059180 (HBB); AF349114 (HBB); AF349571 (HBA2); NM_000558 (HBA2); AF105974 (HBA2); BC005931 (HBA2); V00489 (HBA2);
25 T50399 (HBA2); y M25079 (HBB).

Para corroborar el ensayo estadístico utilizado, se realizaron varios ensayos adicionales, como se describe a continuación. En primer lugar, se examinó la correlación dentro de duplicados de muestras con pelo y dentro de duplicados de muestras calvas. Se observaron altos grados de correlación (datos no mostrados), lo que indica el
30 éxito del uso de controles internos entre pacientes. En segundo lugar, las 10 muestras se agruparon de acuerdo con la expresión génica común en un análisis jerárquico utilizando los 250 genes más importantes. Los especímenes con pelo y las muestras calvas se agruparon entre sí, proporcionando evidencia colaborativa adicional (datos no mostrados). Además, esta lista de genes se comparó entre los pacientes. Los genes que presentaron mayor expresión en el cuero cabelludo con pelo también mostraron una dirección uniforme de pendiente entre todos los
35 pacientes (datos no mostrados). Del mismo modo, los genes más altos en el cuero cabelludo calvo mostraron una dirección uniforme de la pendiente entre todos los pacientes (datos no presentados). Por lo tanto, los genes más estadísticamente significativos mostraron un comportamiento muy uniforme en todos los sujetos, corroborando adicionalmente los datos de expresión génica.

40 Con el fin de caracterizar de una manera no sesgada los patrones de expresión global de los genes que eran mayores en el donante o el receptor, las categorías funcionales de cada uno de los 251 genes más significativamente diferentes se determinó en base a las clasificaciones de ontología génica (GO) (Gene Ontology: The tool for unification of biology. Gene Ontology Consortium (2000) Nature Genet 25: 25-29). Los 251 genes más significativos se subdividieron en 2 listas de genes: los que se enriquecieron en el cuero cabelludo con pelo (169), y
45 los enriquecidos en el cuero cabelludo calvo (81). A continuación, se analizó cada lista de genes para determinar cualquier categoría de GO funcional de genes común dentro de la lista usando un algoritmo computerizado. Los valores de p se asignaron en base a la importancia de la superposición de las categorías comunes. Sólo se consideraron en el análisis las categorías pobladas por 5 conjuntos de sondas. Se encontraron 13 categorías comunes para los genes más altos en el cuero cabelludo del donante, y 8 para el cuero cabelludo calvo (datos no presentados). Las 4 categorías de funciones genéticas más pobladas fueron desarrollo, morfogénesis, desarrollo de
50 órganos y organogénesis, con valores de p que variaban de $1,99 \times 10^{-10}$ a $4,72 \times 10^{-12}$. Además de los múltiples genes conocidos, se descubrieron genes que no se sabía que se expresaban en los FP.

Por lo tanto, los hallazgos de la presente invención revelan genes que participan en el crecimiento del cabello, el
55 mantenimiento y ciclado sano de los FP, y la pérdida del cabello.

EJEMPLO 4: GENES DE FP NOVEDOSOS IDENTIFICADOS POR EL ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

A continuación, se caracterizó la magnitud del cambio múltiple y la significancia de los cambios génicos específicos

entre el cuero cabelludo con pelo y calvo. Los medios geométricos de los 5 sujetos de la abundancia de cada transcrito se expresaron como un cambio múltiplo, con un valor positivo que indicaba el enriquecimiento en el cuero cabelludo con pelo, y un valor negativo que indicaba el enriquecimiento en el cuero cabelludo calvo.

- 5 En consonancia con la falta de cambios bruscos en el número de células del compartimento de las células madre protuberantes, no se observaron diferencias significativas entre la expresión de KRT 15 y FST (figura 3A).

Para determinar la contribución de la luz UV a la firma genética del cuero cabelludo calvo, se midió la expresión de genes que se sabe que se ven afectados por la luz UV. El mensaje de colágeno se aumento significativamente (Col11A1 $p = 0,0038$, Col3A1 $p = 0,0046$, cuestionando la función de la luz UV. La expresión de PCNA ($p = 0,917$), CDK4 ($p = 0,797$), y ciclina G ($p = 0,257$), que se inducen por la luz UV, no se cambió significativamente (figura 3A). La exposición a la luz UV también se espera que dé como resultado menos linfocitos T y células de Langerhans. Por el contrario, sin embargo, se detectó la evidencia de una mayor infiltración celular inmune en el cuerpo cabelludo calvo. Por lo tanto, la luz UV no explica completamente la firma genética en el cuero cabelludo calvo.

15 Para ensayar la función del metabolismo de esteroides en el envejecimiento, se examinó la expresión de los genes implicados en el metabolismo de esteroides. El receptor de andrógenos (RA) y la enzima 3-beta-HSD eran más abundantes en el cuero cabelludo calvo ($p < 0,05$, figura 3A), corroborando así los hallazgos de la presente invención.

20 También se examinó la expresión génica relacionada con la inmunidad en cuero cabelludo calvo frente a con pelo. Múltiples genes MHC, tanto de clase I como II, se enriquecieron en el cuero cabelludo calvo (figura 3A). Además, los transcritos específicos para los linfocitos T, células de Langerhans y mastocitos se enriquecieron de manera estadísticamente significativa en el cuero cabelludo calvo (CD4 [$p = 0,017$], Ccl4 [$p = 0,0087$], FCER1A [$p = 0,046$]) (figura 3A) En la Figura 3B se representan varios genes que no se conocía que se expresaban en FP humano. Estos genes también mostraron un alto grado de significancia estadística (valor de p mínimo = 0,001) y un enriquecimiento múltiplo mínimo en el cuero cabelludo con pelo de 4,5.

EJEMPLO 5: CARACTERIZACIÓN *IN SITU* E INMUNO-HISTOLÓGICA DE GENES DE FP NOVEDOSOS

30 La hibridación *in situ* y la inmunohistoquímica se usaron después para determinar patrones tisulares de expresión de transcritos significativamente enriquecidos en el cuero cabelludo con pelo, usando muestras de cuero cabelludo con pelo humanas de pacientes diferentes a las utilizadas para generar los datos de matriz y citometría de flujo.

35 La micromatriz demostró que LRRC15 aumentó 4,5 veces en las muestras con pelo (figura 3B). LRRC15 es una glicoproteína transmembrana con repeticiones ricas en leucina. Para determinar si LRRC15 funciona en la migración celular, la expresión de LRRC15 se midió en muestras de cuero cabelludo por inmunohistoquímica. LRRC15 estaba presente en la capa de Huxley y la capa de cutícula de la vaina de la raíz interna, especialmente en el folículo inferior (figura 4A), que es un área de movimiento celular rápido durante el crecimiento del cabello. Por lo tanto, 40 LRRC 15 funciona en la migración celular necesaria para el crecimiento del cabello.

La serpina A aumentó 5,7 veces en las muestras con pelo. La serpina A es, en otra realización, una anti-proteasa del clado A de la misma familia que la anti-tripsina y la anti-quimotripsina. La serpina A se expresó en la capa complementaria de la vaina de la raíz externa, como se muestra por inmunohistoquímica (figura 4B).

45 GPR49 (LGF5, HG38), otra proteína que contiene una repetición rica en leucina, aumentó 6,8 veces en las muestras con pelo, y se expresó en las células de la vaina de la raíz externa humanas, como se muestra por inmunohistoquímica (figura 4C). Se sabe que GPR49 se regula positivamente en la protuberancia de ratón (vaina de la raíz externa), confirmando así los resultados de la presente invención. El enriquecimiento de esta proteína G en 50 los folículos anágenos/terminales muestra su utilidad como una diana farmacológica para estimular el crecimiento del cabello.

El gen de tipo angiopoyetina CDT6 (aumentado 18 veces en las muestras con pelo) es un factor anti-vascular que también se expresa en la córnea (transcrito derivado de la córnea 6), y se cree que mantiene la avascularidad de la 55 córnea. CDT6 se expresó en la vaina de la raíz externa, como se muestra por inmunohistoquímica (figura 4D), que también es avascular.

GPRC5D (aumentado 19,5 veces en muestras con pelo) es un homólogo de RAIG-1 (gen inducible por ácido retinoico 1). GPRC5D se expresó en la vaina de la raíz interna y las células precorticales del cabello, como se

muestra por inmunohistoquímica (figura 4E).

Se encontró que FGF18 (aumentado casi 6 veces en las muestras con pelo, figura 3B) se expresaba en la vaina de la raíz interna, la capa complementaria y, en menor grado, en la vaina de la raíz externa suprabasal del área de la protuberancia (figura 4F-G).

Los genes identificados en este Ejemplo están todos enriquecidos en el cuero cabelludo con pelo y, por lo tanto, son dianas terapéuticas para estimular el crecimiento del cabello.

10 **EJEMPLO 6: LOS NIVELES DE PGD2S SON ELEVADOS EN EL CUERO CABELLUDO CALVO**

MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

Mediciones de Prostaglandina D2 en el cuero cabelludo humano

15

El cuero cabelludo humano se obtuvo a partir de trasplantes de cabello para usar en las mediciones de PGD2. Se tomaron muestras con pelo de sitios donantes de cuero cabelludo con pelo del occipucio. Se tomaron muestras calvas del tejido receptor tomadas en el cuero cabelludo frontal calvo para crear áreas de colocación para los injertos del donante. Inmediatamente después de la cirugía, las muestras se pusieron a 4 grados Celsius. Los pesos de muestra variaron de 0,14-0,94 g y todos los resultados se normalizaron con respecto peso inicial del tejido. En 1-2 días, las muestras se congelaron en nitrógeno líquido y se congelaron a -70 grados Celsius durante al menos 24 horas. Después de la descongelación, las muestras se diluyeron en 1 ml de acetona y se homogeneizaron usando un molino mecánico de mesa PowerGen 700 Fisher de mesa durante 30 segundos en la posición 3. Las muestras se agitaron vorticialmente, se centrifugaron a 5000 x g durante 10 minutos, con retención del sobrenadante y la posterior segunda extracción realizada en el sedimento. Los sobrenadantes combinados se secaron en una centrífuga speed-vac, se suspendieron de nuevo en 100 microlitros (mcl) de tampón EIA, y se determinó la concentración de PGD2 en relación con una curva estándar preparada usando el kit ELISA de Cayman Chemical PGD2-mox. Los valores se normalizaron en el cuero cabelludo con pelo para la determinación del múltiplo.

30 **RESULTADOS**

Además de los genes anteriores, los niveles de la prostaglandina D2 sintasa (PGD2S) de la isoforma de lipocalina (cerebro) estaban elevados en el cuero cabelludo calvo en relación con el cuero cabelludo con pelo (figura 5A). Para confirmar este hallazgo, se ensayaron los niveles de PGD2 en tejido calvo y con pelo de 3 pacientes. La PGD2 se elevó en todas las muestras calvas, con un aumento múltiplo de 11,6 (figura 5B). Este aumento en PGD2 se verificó en 1 individuo por espectrometría de masas. La PGD2 se detectó como de 17 pg/mg de tejido en el cuero cabelludo con pelo y 75,5 pg/mg en el cuero cabelludo calvo, lo que representaba un aumento de 4,4 veces en el tejido calvo. La PGF2a también estaba ligeramente elevada en el cuero cabelludo calvo con 6,7 pg/mg en el cuero cabelludo con pelo y 15,9 pg/mg en el cuero cabelludo calvo. Sin embargo, la PGE2 mostró la tendencia inversa con PGE2 presente en 22,7 pg/mg en el cuero cabelludo con pelo y 12,0 pg/mg en el cuero cabelludo calvo (figura 5C).

Los resultados de la RT-PCR se confirmaron adicionalmente en 2 individuos no medidos en el estudio de matrices original por RT PCR cuantitativa, demostrando un aumento de 5,23 y 10,7 veces de L-PGDS en cuero cabelludo calvo sobre cuero cabelludo con pelo (figura 5D). La tinción inmunohistoquímica de L-PGDS reveló un aumento en el cuero cabelludo calvo, apareciendo L-PGDS en las células a lo largo de la vaina de la raíz fibrosa poblada por fibroblastos dérmicos, así como en lugares dispersos de manera intrafolicular. Dada la falta de expresión de L-PGDS en las células hematopoyéticas, los aumentos en L-PGDS no procedían del escaso infiltrado de células inflamatorias ocasionalmente presente en la AAG.

50 Por lo tanto, la PGD2 sintasa y la PGD2 son dianas para mejorar la calvicie común, por ejemplo, la AAG.

EJEMPLO 7: EL CUERO CABELLUDO CON PELO CONTIENE UNA POBLACIÓN DE CÉLULAS DE CD200^{HIGH} ALFA-6 INTEGRINA^{HIGH} QUE FALTAN EN EL CUERO CABELLUDO CALVO

55 Las muestras de cuero cabelludo con pelo y calvo de 5 pacientes de AAG se sometieron a tinción y FACS para integrina alfa-6 y CD200. En cada caso, se compararon muestras con pelo y calvas del mismo paciente. Se encontró que una población de células alfa-6 integrina^{high} CD200^{high} estaba presente en las muestras con pelo pero no en las muestras calvas (figura 6). Estos hallazgos demuestran la existencia de una población de células madre que puede transplantarse para generar nuevos FP y tratar la calvicie. Además, estos hallazgos demuestran que la

administración de CD200 y sus análogos se pueden usar para tratar la calvicie.

EJEMPLO 8: LAS CÉLULAS DE CD200^{HIGH} ALPHA-6 INTEGRINA^{high} POSEEN UN ALTO POTENCIAL PROLIFERATIVO IN VITRO

5

MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

Se preparan números semejantes (5.000 células/matraz) de células DE alfa-6 integrina^{high} CD200^{high} vivas y células de folículo medio (control positivo) y se siembran en matraces T-25 (Corning) sobre una capa alimentadora de células NIH 3T3 irradiada letalmente. Las células del folículo piloso se cultivan en una mezcla 3:1 de DMEM y medio F12 de Ham (Invitrogen Corp.) complementado con FBS al 10 %, adenina 180 µM, 5 µg/ml de insulina, 0,5 µg/ml de hidrocortisona, toxina cólera 0,1 nM (Sigma-Aldrich) y 10 ng/ml de factor de crecimiento epidérmico (Invitrogen Corp.) durante 2 semanas. Las colonias se fijan con paraformaldehído (Electron Microscopy Sciences) y se tiñen con una mezcla 1:1 de rodamina B y una solución de sulfato de azul de Nilo (Sigma-Aldrich), y se cuenta el número de colonias por matraz.

RESULTADOS

El potencial proliferativo de células alfa-6 integrina^{high} CD200^{high} se mide en un ensayo de formación de colonias. Se encuentra que las células alfa-6 integrina^{high} CD200^{high} muestran un alto potencial proliferativo *in vitro*, en consonancia con su función como células madre del FP.

EJEMPLO 9: LAS CÉLULAS DE CD200^{HIGH} ALFA-6 INTEGRINA⁺ SON CAPACES DE RECONSTITUIR FP

25 **MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES**

Las células alfa-6 integrina^{high} CD200^{high} que expresan una proteína marcadora se aíslan por FACS y se combinan con un número equivalente de células dérmicas recién aisladas de ratones neonatales, y se inyectan por vía subcutánea (sc) (50 mcl de 1×10^4 células por mcl de suspensión) en ratones CB-17 lcr scid/scid. En otros experimentos, las células se colocan en las tráqueas, después se implantan sc en los ratones. 4 semanas después de la implantación, los ratones son sacrificados, y las tráqueas o los crecimientos subcutáneos se extraen y se ensayan para determinar la actividad de la proteína marcadora. Como controles negativos, se inyectan las células dérmicas en solitario o células alfa-6 integrina^{high} CD200^{high} en solitario. En algunos experimentos, los ratones indicadores ROSA26, que expresan beta-galactosidasa bajo el control del promotor ROSA26, se utilizan como la fuente de las células de alfa-6 integrina^{high} CD200^{high}.

RESULTADOS

Para caracterizar adicionalmente la capacidad de las células madre de las células alfa-6 integrina^{high} CD200^{high}, estas células se diseñan para expresar una proteína indicadora y se trasplantan a ratones inmunodeficientes. Las células alfa-6 integrina^{high} CD200^{high} muestran capacidad proliferativa de células madre en este ensayo.

EJEMPLO 10: PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA DE LAS CÉLULAS DE CD200^{HIGH} ALFA-6 INTEGRINA^{HIGH}

45 Se determina el perfil de expresión génica de las células alfa-6 integrina^{high} CD200^{high}, como se describe en el Ejemplo 3. Los genes enriquecidos en las células alfa-6 integrina^{high} CD200^{high} (por ejemplo, con respecto a los quearinocitos basales no protuberantes) tienen una función en la formación de los FP. Por lo tanto, la administración de estos genes, sus productos proteicos, o miméticos y análogos de los mismos, puede usarse para estimular el crecimiento del cabello.

50

EJEMPLO 11: LOS NIVELES DE PGD2S ESTÁN ELEVADOS EN LA PIEL CON HIPERTROFIA DE LAS GLÁNDULAS SEBÁCEAS

Se induce hipertrofia de las glándulas sebáceas en ratones, utilizando un modelo de injerto de ratón atímico con un componente dérmico alterado, usando injertos con un componente dérmico no alterado como control negativo, y se miden los niveles de PGD2 en ambos tipos de piel. Los niveles de PGD2 están elevados en las áreas de la piel que presentan hiperplasia de glándulas sebáceas, lo que indica el papel de la PGD2 en la hiperplasia de las glándulas sebáceas, el acné y la rosácea.

EJEMPLO 12: LA INHIBICIÓN DE PGD2 MEJORA LA HIPERTROFIA DE LAS GLÁNDULAS SEBÁCEAS

Los ratones con hipertrofia de las glándulas sebáceas se tratan con inhibidores de GPD2 y se determina la extensión de la hipertrofia. La hipertrofia de las glándulas sebáceas se mejora en la piel tratada con inhibidores de PGD2, pero no en áreas no tratadas de los mismos ratones o ratones no tratados, lo que confirma el papel de la PGD2 en la hiperplasia de las glándulas sebáceas, el acné y la rosácea.

EJEMPLO 13: LA APLICACIÓN DE PGD2 INDUCE LA ALOPECIA

10 MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

Se trataron ratones c57/black de tipo silvestre de 25 días de edad (correspondientes al final de la primera fase telógena) con 200 ng de PGD2 (Cayman Chemicals) diluidos en 200 µl de acetona aplicada en la espalda central después del afeitado. Los tratamientos posteriores se realizaron cada 3 días, terminando el día 40 para un total de 5 aplicaciones. Las fotografías se tomaron el día 46 de vida, después del final del 2º anágeno. En el segundo experimento, los ratones fueron rasurados y tratados con 10 µg de PGD2 disueltos en 200 µl de acetona los días 66 y 69 de vida, y después se fotografiaron el día n.º 121.

RESULTADOS

El efecto de la PGD2 sobre el crecimiento del pelo se determinó directamente aplicando PGD2 a la espalda de los ratones. La aplicación de PGD2 indujo alopecia después de la segunda fase anágena (figura 7A). En otro experimento, se demostró que la aplicación de PGD2 prevenía el rebrote del pelo durante 50 días después de la última aplicación (figura 7B).

EJEMPLO 14: LOS RATONES K14-COX2 MUESTRAN UNA ELEVACIÓN DE PGD2 Y DEFECTOS DE CRECIMIENTO DEL CABELLO

Los ratones K14-COX2 se examinaron para determinar el fenotipo del pelo. Los ratones mostraron un volumen de capa de pelo en bruto muy bajo, sin cambio significativo en el número de folículos pilosos y el porcentaje anágeno de los ratones el día 29, lo que demuestra un defecto temprano en el crecimiento del pelo. También se detectó hiperplasia sebácea a esta edad. Al día 39, las glándulas sebáceas se habían ampliado aún más y muchos pelos se miniaturizaron (figura 8A).

Para verificar la contribución de L-PGDS al fenotipo de los ratones K14-COX2, se realizó la inmunohistoquímica con anticuerpos contra L-PGDS. Los ratones adultos expresaron L-PGDS en un infiltrado de células dérmicas, fibroblastos de vaina de pelo y melanocitos. La tinción se detectó en la papila dérmica anágena en ratones de tipo salvaje (figura 8B).

Se midieron las PGD2 en la piel de los ratones K14-COX2 a través de espectrometría de masas. La PGD2 era 10 veces más abundante que PGE2 en los ratones K14-COX2 (820,4 ng/gramo de tejido frente a 82,4 ng/gramo). Los niveles de PGD2 también fueron significativamente mayores en los ratones K14-COX2 que en ratones de tipo silvestre en telógeno (420,9 ng/g de tejido, valor de p = 0,01). La PGE2 también estaba elevada, aunque menos, en comparación con ratones de tipo silvestre (60,5 ng/gramo de tejido). También se detectaron ligeras elevaciones en PGJ-M, un metabolito de PGD2 (figura 9).

Estos hallazgos corroboran los hallazgos de alopecia androgenética anteriores en seres humanos, mostrando que las elevaciones de PGD2 están también asociadas a la alopecia e hiperplasia de glándulas sebáceas en ratones.

50 EJEMPLO 15: IDENTIFICACIÓN DE GENES DIANA ADICIONALES QUE REGULAN LA CALVICIE Y LA PÉRDIDA DEL CABELLO

Los conjuntos de datos del Ejemplo 3 se analizaron de nuevo usando los siguientes criterios: Se revisaron los genes que exhibían patrones de expresión diferenciales en cuero cabelludo calvo frente a cuero cabelludo no calvo (como se describe en el Ejemplo 1) para identificar proteínas de la superficie celular, factores de crecimiento, citocinas, receptores acoplados a proteína G y otras moléculas de señalización, y proteínas con actividades biológicas posiblemente relacionadas con la miniaturización del folículo piloso en la calvicie. Este conjunto adicional de genes se enumera a continuación. La anotación de UniGene para el chip Affymetrix va seguida del símbolo genético común entre paréntesis: Hs.283073 (GPRC5D); Hs.146559 (CDT6); Hs.408316 (LY6G6D); Hs.433168 (S100A3); Hs.1584

(COMP); Hs.146824 (PSORS1C2); Hs.522868 (DAZ2); Hs.70936 (DAZ2); Hs.522868 (DAZ4); Hs.166705 (GPR49); Hs.155569 (MGC4504); Hs.87191 (FGF18); Hs.70936 (DAZ3); Hs.145949 (K6HF); Hs.297681 (SERPINA1); Hs.447836 (DAZ3); Hs.447836 (DAZ3); Hs.4863 (DKFZP566A1524); Hs.288467 (LRRC15); Hs.87191 (FGF18); Hs.105460 (DKFZP564O0823); Hs.49765 (SLC27A6); Hs.431156 (PPP2R1B); Hs.368808 (EHD3); Hs.348802
5 (BAMBI); Hs.289242 (EFHD1); (BNC2); Hs.177635 (PDZRN3); Hs.8786 (CHST2); Hs.73853 (BMP2); Hs.76353 (SERPINA3); Hs.166705 (GPR49); Hs.513816; Hs.1569 (LHX2); Hs.22891 (SLC7A8); Hs.164226 (THBS1); Hs.129587 (DNAJC6); Hs.25960 (MYCN); Hs.334629 (SLN); Hs.41296 (FLRT3); Hs.118608 (HOXC13); Hs.6682 (SLC7A11); Hs.75823 (AF1Q); Hs.22891 (SLC7A8); Hs.82120 (NR4A2); Hs.164226 (THBS1); Hs.440459 (MEST); Hs.351316 (TM4SF1); Hs.431156 (PPP2R1B); Hs.82120 (NR4A2); Hs.114948 (CRLF1); Hs.352554 (CDC42EP3);
10 Hs.391561 (FABP4); Hs.89404 (MSX2); Hs.164226 (THBS1); Hs.2962 (S100P); Hs.1501 (SDC2); Hs.1501 (SDC2); Hs.511745 (BASP1); Hs.380850 (KAL1); Hs.355899 (TNFRSF12A); Hs.288741; Hs.352554 (CDC42EP3); Hs.416707 (ABCA4); Hs.13350 (UNC5B); Hs.89404 (MSX2); Hs.211201 (CYFIP2); Hs.194431 (KIAA0992); Hs.245188 (TIMP3); Hs.424414 (MSX1); Hs.334841 (SELENBP1); Hs.82120 (NR4A2); Hs.245188 (TIMP3); Hs.73853 (BMP2); Hs.245188 (TIMP3); Hs.22891 (SLC7A8); Hs.159396 (PAMCI); Hs.87417 (CTSL2); Hs.351316
15 (TM4SF1); Hs.447694; Hs.22049; Hs.149 (CREB5); Hs.2288 (VSNL1); Hs.413843 (S100A2); Hs.372758 (UBE2H); Hs.313068 (PKP1); Hs.113657 (SLCO3A1); Hs.267819 (PPP1R2); Hs.36563 (B7-H4); Hs.82109 (SDC1); Hs.211556 (ELOVL6); Hs.211556 (ELOVL6); Hs.9075 (STK17A); Hs.63931 (DACH1); Hs.2288 (VSNL1); (TM4SF1); Hs.2316 (SOX9); Hs.93029 (SPOCK); Hs.63931 (DACH1); (PTP4A1); Hs.512712 (TUBB); Hs.8944 (PCOLCE2); Hs.154654 (CYP1B1); Hs.8230 (ADAMTS1); Hs.119000 (ACTN1); Hs.105689 (LTBP2); Hs.443020 (PCDH7); Hs.79334 (NFIL3);
20 Hs.4863 (DKFZP566A1524); Hs.271809 (GPR161); Hs.89404 (MSX2); Hs.31720 (HEPH); Hs.173859 (FZD7); Hs.25035 (CLIC4); Hs.25035 (CLIC4); Hs.76884 (ID3); Hs.94070 (OMD); Hs.9315 (OLFML3); Hs.16193; Hs.308053 (IGF1); Hs.80645 (IRF1); (IGKC); Hs.2465 (GPR105); Hs.418367 (NMU); Hs.315186 (PCSK2); Hs.6909 (MOXD1); Hs.444324 (PTPRC); Hs.83942 (CTSK); Hs.318501 (TRIM22); Hs.170019 (RUNX3); Hs.156007 (DSCR1 1); Hs.152823 (OSR2); Hs.170040 (PDGFRL); Hs.76422 (PLA2G2A); Hs.77367 (CXCL9); Hs.381081 (PSMB9); Hs.422857
25 (BCHE); Hs.80552 (DPT); Hs.249159 (ADRA2A); (LYZ); Hs.16530 (CCL18); Hs.367877 (MMP2); Hs.278613 (IFI27); Hs.190783 (HAL); Hs.284394 (C3); Hs.54037 (ENPP4); Hs.90005 (STMN2); Hs.406238 (AOX1); Hs.103505 (ARS); Hs.76392 (ALDH1A1); (STMN2); Hs.1787 (PLP1); Hs.442180 (CILP); Hs.50002 (CCL19); Hs.75678 (FOSB); Hs.25647 (FOS); (PTGDS; prostaglandina D2 sintasa 21 kDa (cerebro)); Hs.446429 (PTGDS; prostaglandina D2 sintasa 21 kDa (cerebro)); Hs.356861; Hs.446429 (PTGDS; prostaglandina D2 sintasa 21 kDa (cerebro)); Hs.340634
30 (CORIN).

LISTA DE SECUENCIAS

<110> THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA
35
<120> ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROSTAGLANDINA D2 PARA EL TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA ANDROGENÉTICA
<130> P-8600-EP
40
<140> EP 07809581.7
<141> 15-06-2007
<150> US 60/814.041
45
<151> 16-06-2006
<150> US 60/845.161
<151> 18-09-2006
50
<160> 2
<170> PatentIn versión 3.3
<210> 1
55
<211> 359
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1

ES 2 618 352 T3

Met Lys Ser Pro Phe Tyr Arg Cys Gln Asn Thr Thr Ser Val Glu Lys
 1 5 10 15

Gly Asn Ser Ala Val Met Gly Gly Val Leu Phe Ser Thr Gly Leu Leu
 20 25 30

Gly Asn Leu Leu Ala Leu Gly Leu Leu Ala Arg Ser Gly Leu Gly Trp
 35 40 45

Cys Ser Arg Arg Pro Leu Arg Pro Leu Pro Ser Val Phe Tyr Met Leu
 50 55 60

Val Cys Gly Leu Thr Val Thr Asp Leu Leu Gly Lys Cys Leu Leu Ser
 65 70 75 80

Pro Val Val Leu Ala Ala Tyr Ala Gln Asn Arg Ser Leu Arg Val Leu
 85 90 95

Ala Pro Ala Leu Asp Asn Ser Leu Cys Gln Ala Phe Ala Phe Phe Met
 100 105 110

Ser Phe Phe Gly Leu Ser Ser Thr Leu Gln Leu Leu Ala Met Ala Leu
 115 120 125

Glu Cys Trp Leu Ser Leu Gly His Pro Phe Phe Tyr Arg Arg His Ile
 130 135 140

ES 2 618 352 T3

Thr Leu Arg Leu Gly Ala Leu Val Ala Pro Val Val Ser Ala Phe Ser
145 150 155 160

Leu Ala Phe Cys Ala Leu Pro Phe Met Gly Phe Gly Lys Phe Val Gln
165 170 175

Tyr Cys Pro Gly Thr Trp Cys Phe Ile Gln Met Val His Glu Glu Gly
180 185 190

Ser Leu Ser Val Leu Gly Tyr Ser Val Leu Tyr Ser Ser Leu Met Ala
195 200 205

Leu Leu Val Leu Ala Thr Val Leu Cys Asn Leu Gly Ala Met Arg Asn
210 215 220

Leu Tyr Ala Met His Arg Arg Leu Gln Arg His Pro Arg Ser Cys Thr
225 230 235 240

Arg Asp Cys Ala Glu Pro Arg Ala Asp Gly Arg Glu Ala Ser Pro Gln
245 250 255

Pro Leu Glu Glu Leu Asp His Leu Leu Leu Leu Ala Leu Met Thr Val
260 265 270

Leu Phe Thr Met Cys Ser Leu Pro Val Ile Tyr Arg Ala Tyr Tyr Gly
275 280 285

Ala Phe Lys Asp Val Lys Glu Lys Asn Arg Thr Ser Glu Glu Ala Glu
290 295 300

Asp Leu Arg Ala Leu Arg Phe Leu Ser Val Ile Ser Ile Val Asp Pro
305 310 315 320

Trp Ile Phe Ile Ile Phe Arg Ser Pro Val Phe Arg Ile Phe Phe His
325 330 335

Lys Ile Phe Ile Arg Pro Leu Arg Tyr Arg Ser Arg Cys Ser Asn Ser
340 345 350

Thr Asn Met Glu Ser Ser Leu
355

<210> 2
<211> 2966
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2

ES 2 618 352 T3

cgccccgagcc gcgcgcggag ctgcccgggg ctccttagca cccgggcgcc ggggccctcg 60
cccttcogca gccttcactc cagccctctg ctccccgaag ccatgaagtc gccgttctac 120
cgctgccaga acaccacctc tgtggaaaaa ggcaactcgg cggtgatggg cggggtgctc 180
ttcagcaccg gcctcctggg caacctgctg gccctggggc tgctggcgcg ctcggggctg 240
gggtggtgct cggggcgctc actgcgcccg ctgcctcggg tcttctacat gctggtgtgt 300
ggcctgacgg tcaccgactt gctgggcaag tgcctcctaa gcccggtggt gctggctgcc 360
tacgtcaga accggagtct gcgggtgctt gcgcccgcat tggacaactc gttgtgcaa 420
gccttcgcct tcttcatgct cttctttggg ctctcctoga cactgcaact cctggccatg 480
gcactggagt gctggctctc cctagggcac cctttcttct accgacggca catcaccctg 540
cgcctggggc cactggtggc cccggtggtg agcgccttct cctggcttt ctgcgcgcta 600
cctttcatgg gcttcgggaa gttcgtgcag tactgccccg gcacctggtg ctttatccag 660
atggtccacg aggagggtc gctgtcggtg ctggggact ctgtgctcta ctccagctc 720
atggcgtgc tggctctcgc caccgtgctg tgcaacctcg gcgccatgcg caacctctat 780
gcgatgcacc ggoggtgca gcgcacccg cgctcctgca ccagggactg tgccgagccg 840
cgcgcggacg ggaggggaag gtcccctcag cccctggagg agctggatca cctcctgctg 900
ctggcgctga tgaccgtgct ctactctatg tgttctctgc ccgtaattta tcgcgcttac 960
tatggagcat ttaaggatgt caaggagaaa aacaggacct ctgaagaagc agaagacctc 1020
cgagccttgc gatttctatc tgtgatttca attgtggacc cttggatttt tatcattttc 1080
agatctccag tatttcggat atttttcac aagattttca ttagacctct taggtacagg 1140
agccggtgca gcaattccac taacatggaa tocagtctgt gacagtgttt ttcactctgt 1200
ggtaagctga ggaatatgct acattttcag tcaaagaacc atgattaaaa aaaaaagac 1260
aactacaat taaatcctt aaaagttacc toccataaca aaagcatgta tatgtatttt 1320
caaaagtatt tgatatctta acaatgtggt accattctat agtcatgaac cccttcagtg 1380
cattttcatt tttttattaa cagcaactaa aattttatat attgtaacca gtgttaaaag 1440
tcttaaaaaa caatggattt aattgtccct acatttgtgc ttggtggccc tatttttttt 1500
ttttagagag gccttgagac atacaggtct tttaaaatac agtagaaca cactgttta 1560
cgattatacg atggacattc ataaaaagca taatttctta ccctattcat tttttggtga 1620
aacctgattc attgatttta tatcattgcc gatgtttagt tcatttcttt gccaatgat 1680
ctaagcatag cctgaattat gatgttcctc agagaagtga ggtgggaaat atgaccaggt 1740
caggcagttg gaggggcttc cccagccacc atcggggagt acttgctgcc tcaggtggag 1800
acctgaagct gtaactagat gcagagcaag atatgactat agcccacaac ccaaagaagc 1860

ES 2 618 352 T3

-

aaaaattcgt	ttttatcttt	tgaaatccag	tttcttttgt	attgagtcaa	gggtgtcagt	1920
aggaatcaaa	agttgggggt	gggttgcaaa	atgttctttc	agtttttaga	acctccattt	1980
tataaaagaa	ttatcctatc	aatggattct	ttagtggaag	gatttatgct	tctttgaaaa	2040
ccagtgtgtg	actcaactga	gagccatggt	tactgtttga	ctgtgtggca	caggggggca	2100
tttggcacag	caaaaagccc	accaggact	tagcctcagt	tgacgatagt	aacaatggcc	2160
ttaacatcta	ccttaacagc	tacctattac	agccgtattc	tgctgtccgt	ggagacggta	2220
agatcttagg	ttccaagatt	ttacttcaaa	ttacaccttc	aaaactggag	cagcatatag	2280
ccgaaaagga	gcacaactga	gcactttaat	agtaatttaa	aagttttcaa	gggtcagcaa	2340
tatgatgact	gaaagggaaa	agtggaggaa	acgcagctgc	aactgaagcg	gagactctaa	2400
accagcttg	caggtaagag	ctttcacctt	tggtaaaaga	acagctgggg	aggttcaagg	2460
ggtttcagca	tctctggagt	tcctttgtat	ctgacaatct	caggactcca	aggtgcaaa	2520
cctgctgcat	ttgcgtgac	tcaagacctc	cagccagaag	tccttccaa	atataagagt	2580
actcatgttt	atattttcc	aactgagcag	caacctcctt	tgtttcactt	atgttttttc	2640
cagtacttga	gataatataa	agctgggtaa	ttttttatgt	aattttttgg	tatagcaaaa	2700
ctgtgaaaaa	gccaaattag	gcatacaagg	agtatgattt	aacagtatga	catgatgaaa	2760
aaaatacagt	tgtttttgaa	atttaacttt	tgtttgtacc	ttcaatgtgt	aagtacatgc	2820
atgttttatt	gtcagaggaa	gaacatgttt	tttgtattct	ttttttggag	aggtgtgtta	2880
ggataattgt	ccagttaatt	tgaaaaggcc	ccagatgaat	caataaatat	aattttatag	2940
taaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaa				2966

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista del receptor de prostaglandina D2 (receptor DP) para su uso en el tratamiento de la alopecia androgenética (AAG) en el cuero cabelludo de un sujeto.
5
2. El antagonista del receptor DP para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antagonista es un antagonista del receptor 2 de prostaglandina D2 (receptor DP2).
3. El antagonista del receptor DP para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que al sujeto también se le administra una prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello seleccionada de entre una prostaglandina E1, una prostaglandina E2, una prostaglandina F2a; o un análogo de las mismas.
10
4. Uso de un antagonista del receptor de prostaglandina DP en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la alopecia androgenética (AAG) en un sujeto.
15
5. El uso de la reivindicación 4, en el que el antagonista del receptor de prostaglandina DP es un antagonista del receptor 2 de prostaglandina D2 (receptor DP2).
6. El uso de la reivindicación 4 o 5, en el que la composición farmacéutica comprende adicionalmente una prostaglandina que promueve el crecimiento del cabello seleccionada de entre una prostaglandina E1, una prostaglandina E2, una prostaglandina F2a; o un análogo de las mismas.
20

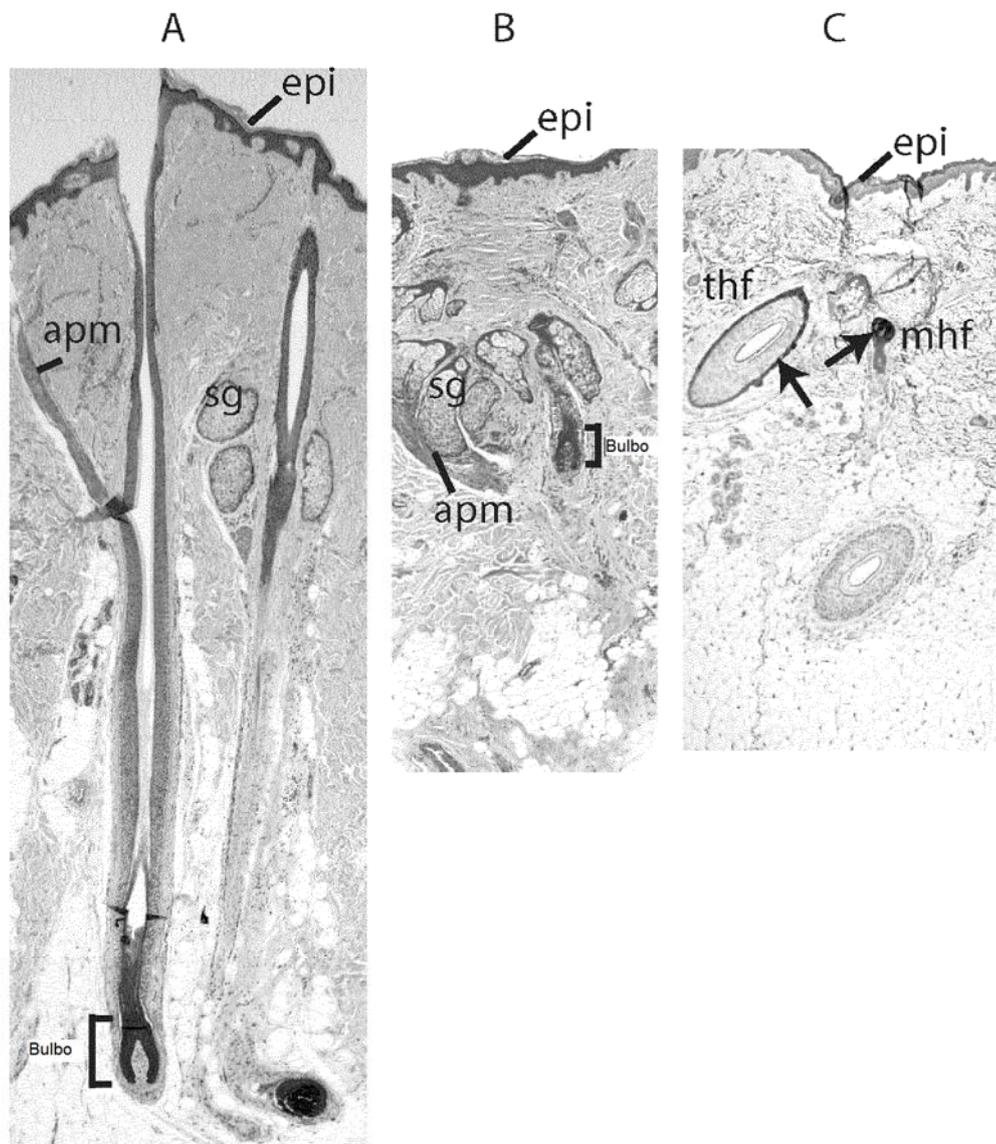


FIGURA 1

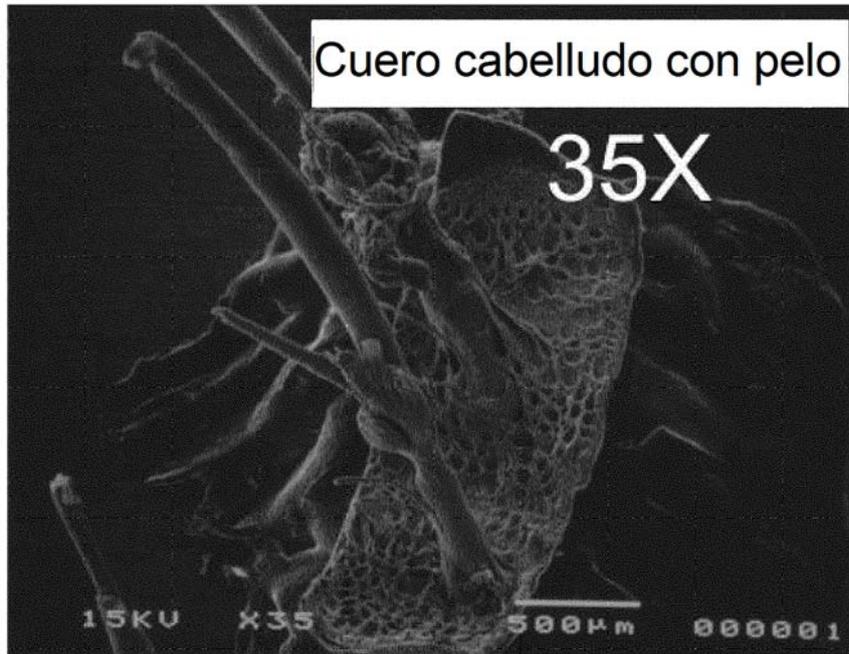


FIGURA 1D

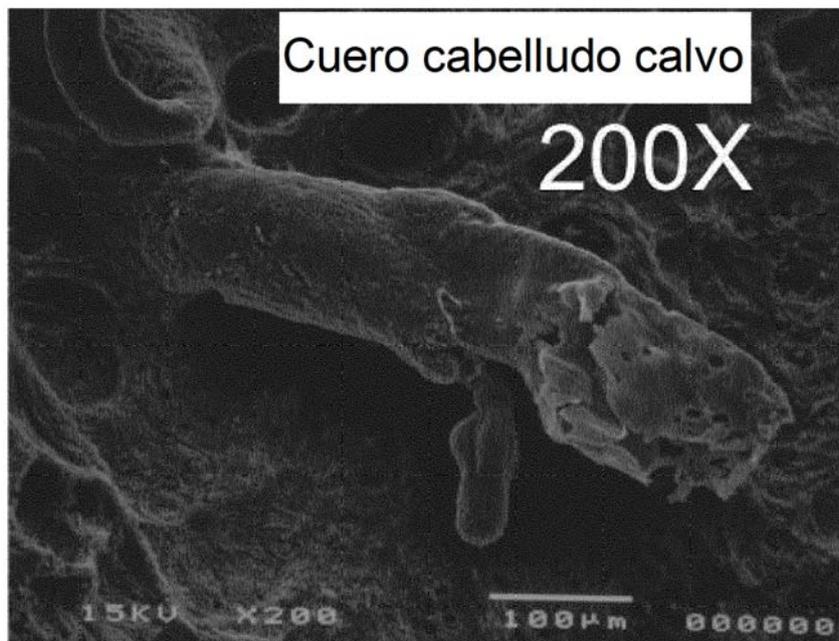


FIGURA 1E

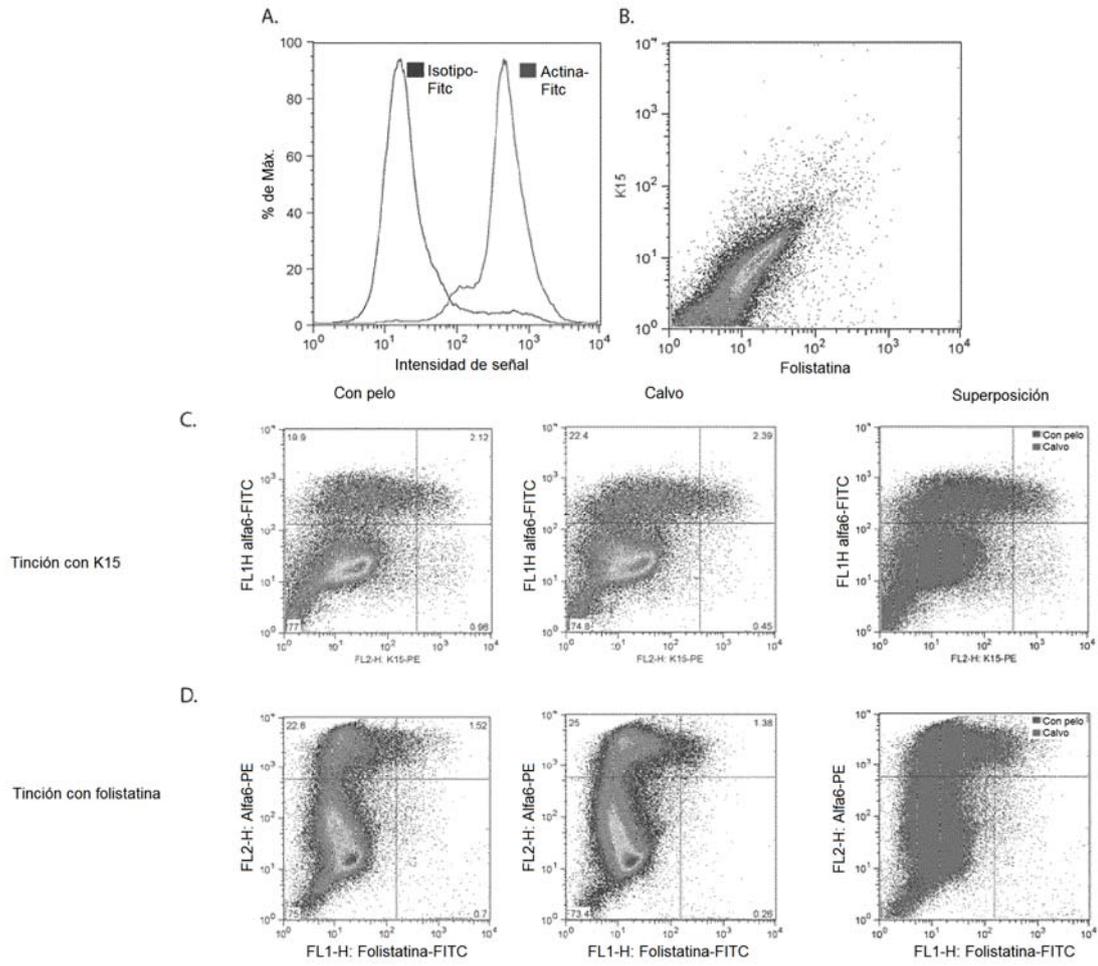


FIGURA 2, PARTE 1

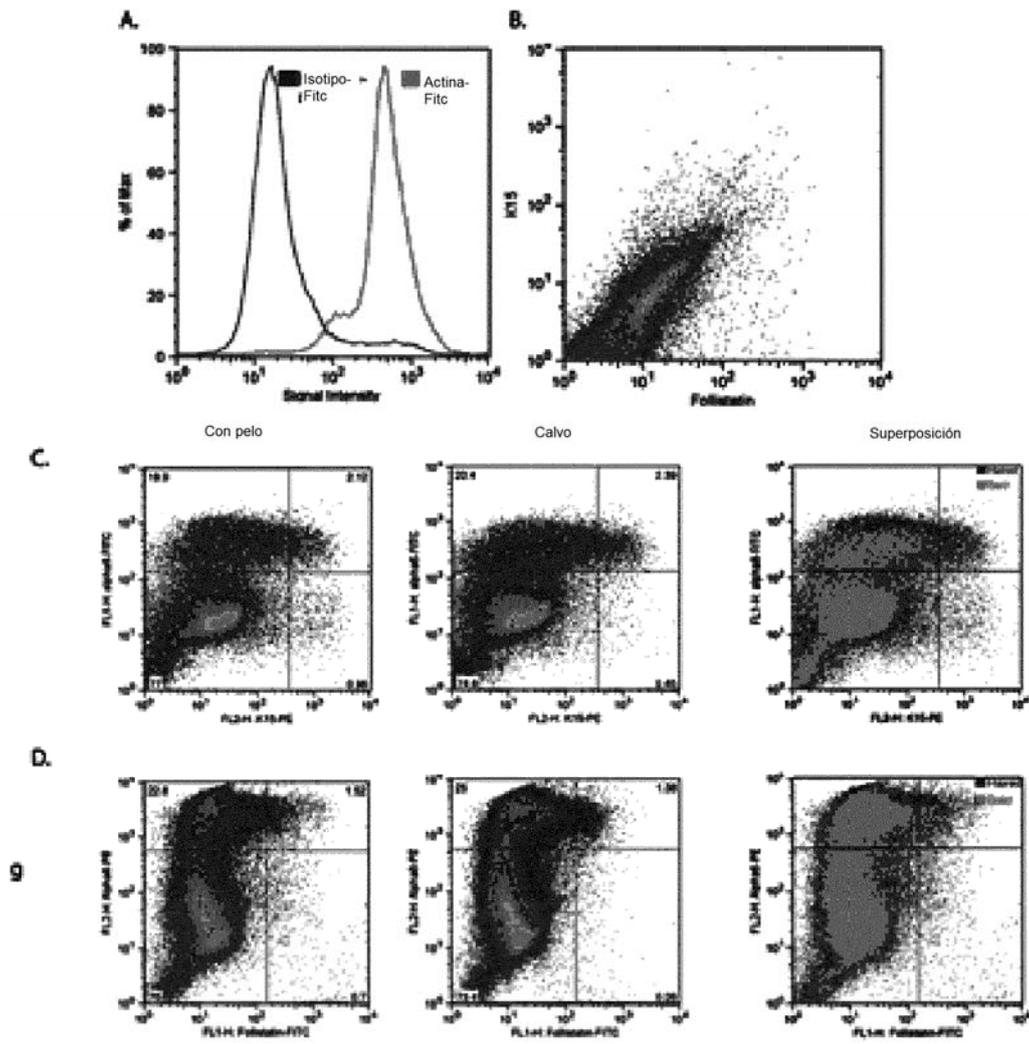


FIGURA 2, PARTE 2

Solapamiento

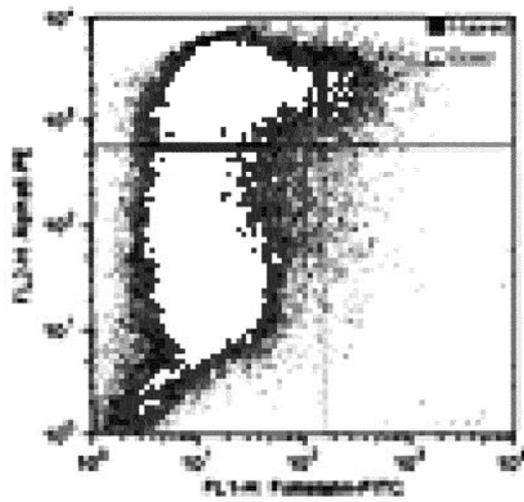
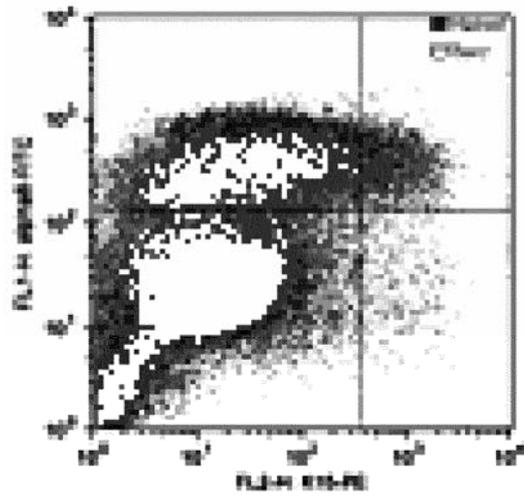
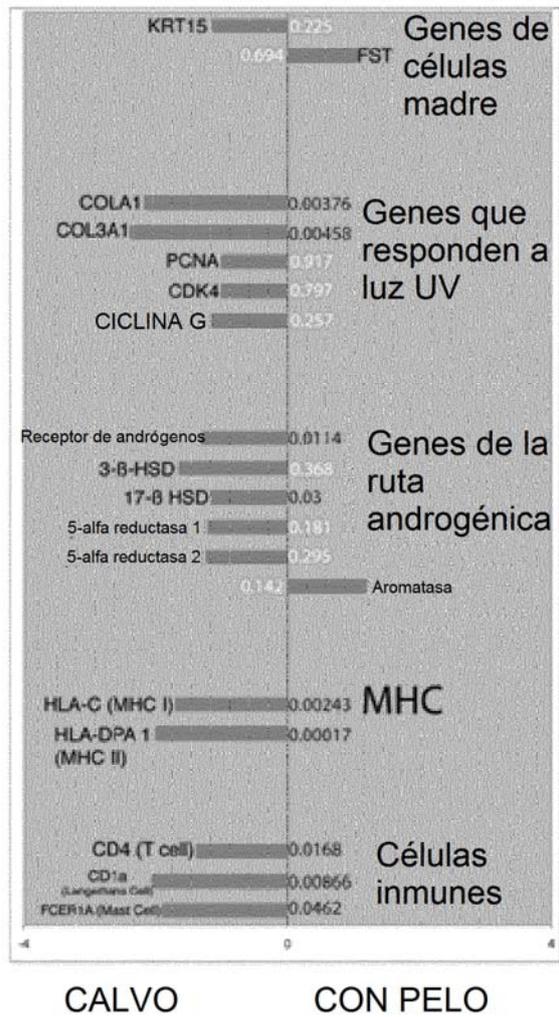


FIGURA 2, PARTE 3

A.



B.

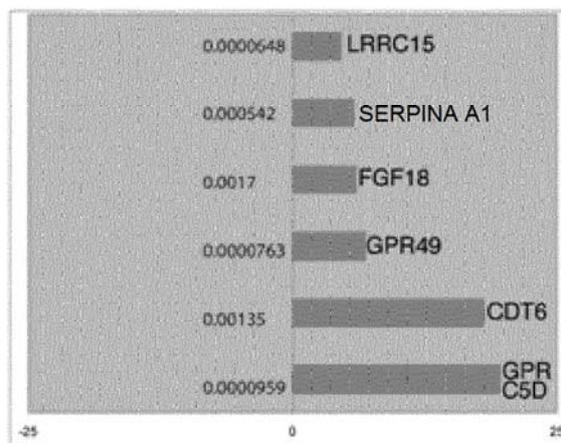


FIGURA 3

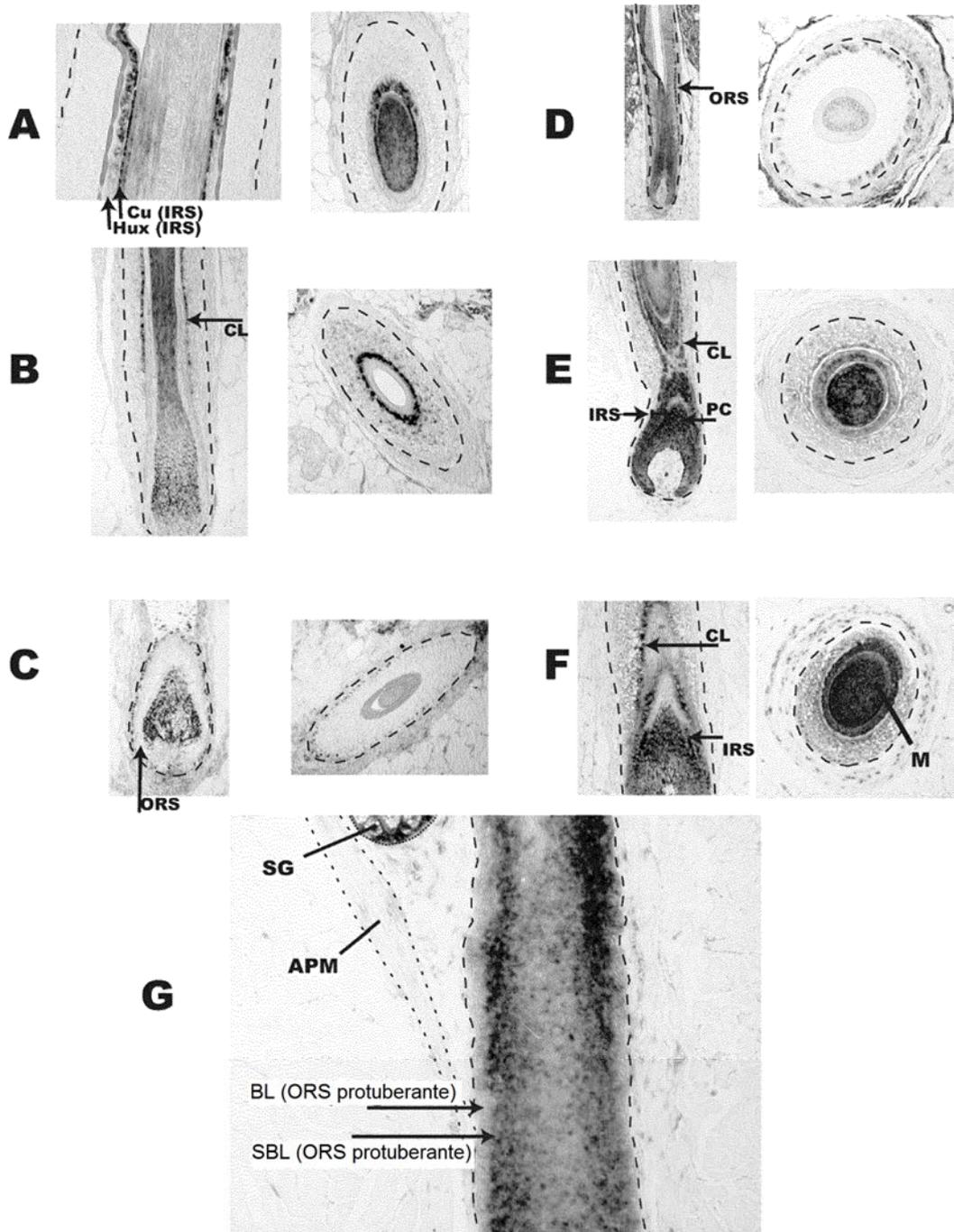


FIGURA 4

Cambio múltiplo de sondas de L-PGDS Affy (cuero cabelludo calvo/con pelo +/- Error estándar; n = 5)

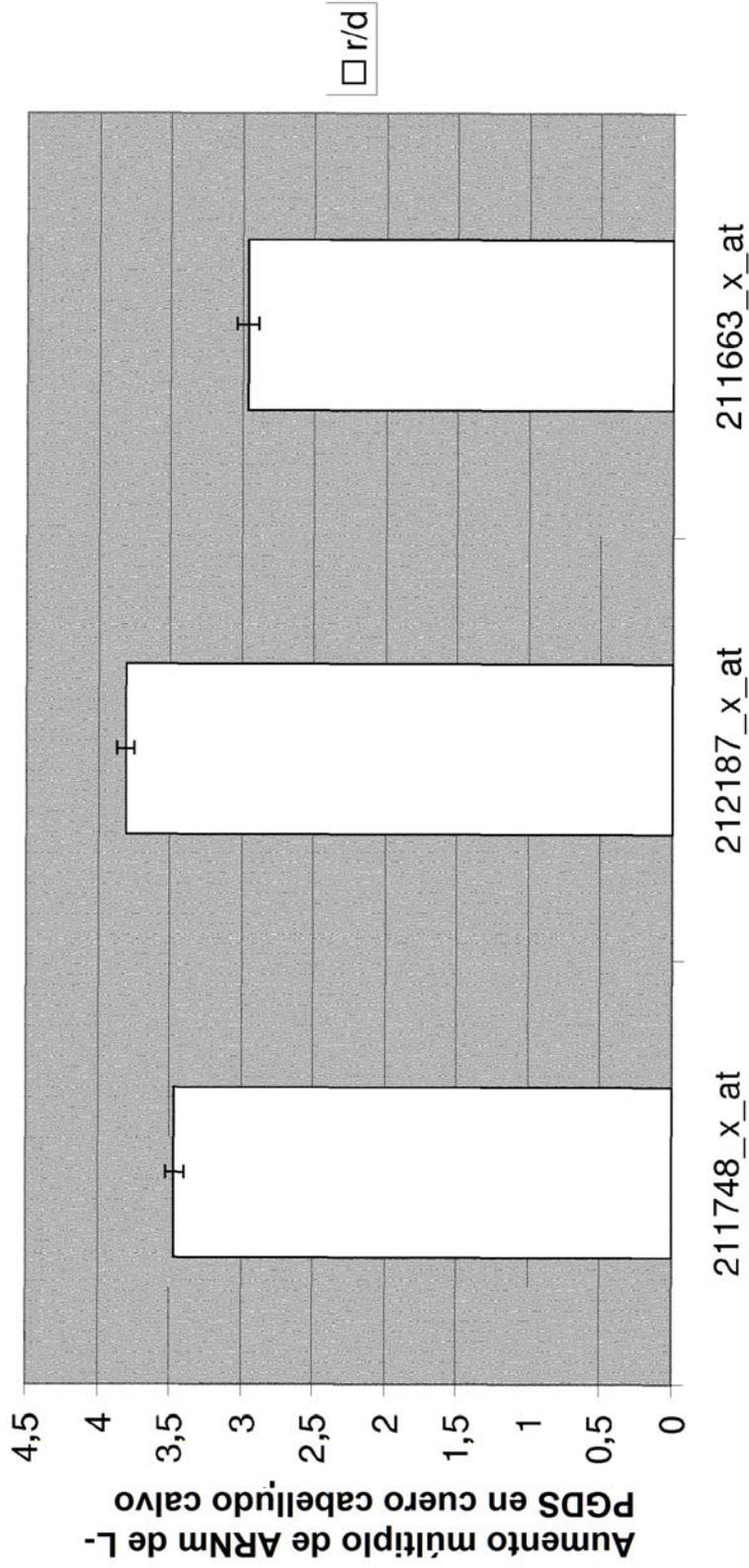


Figura 5A. Conjunto de sondas Affymetrix para L-PGDS

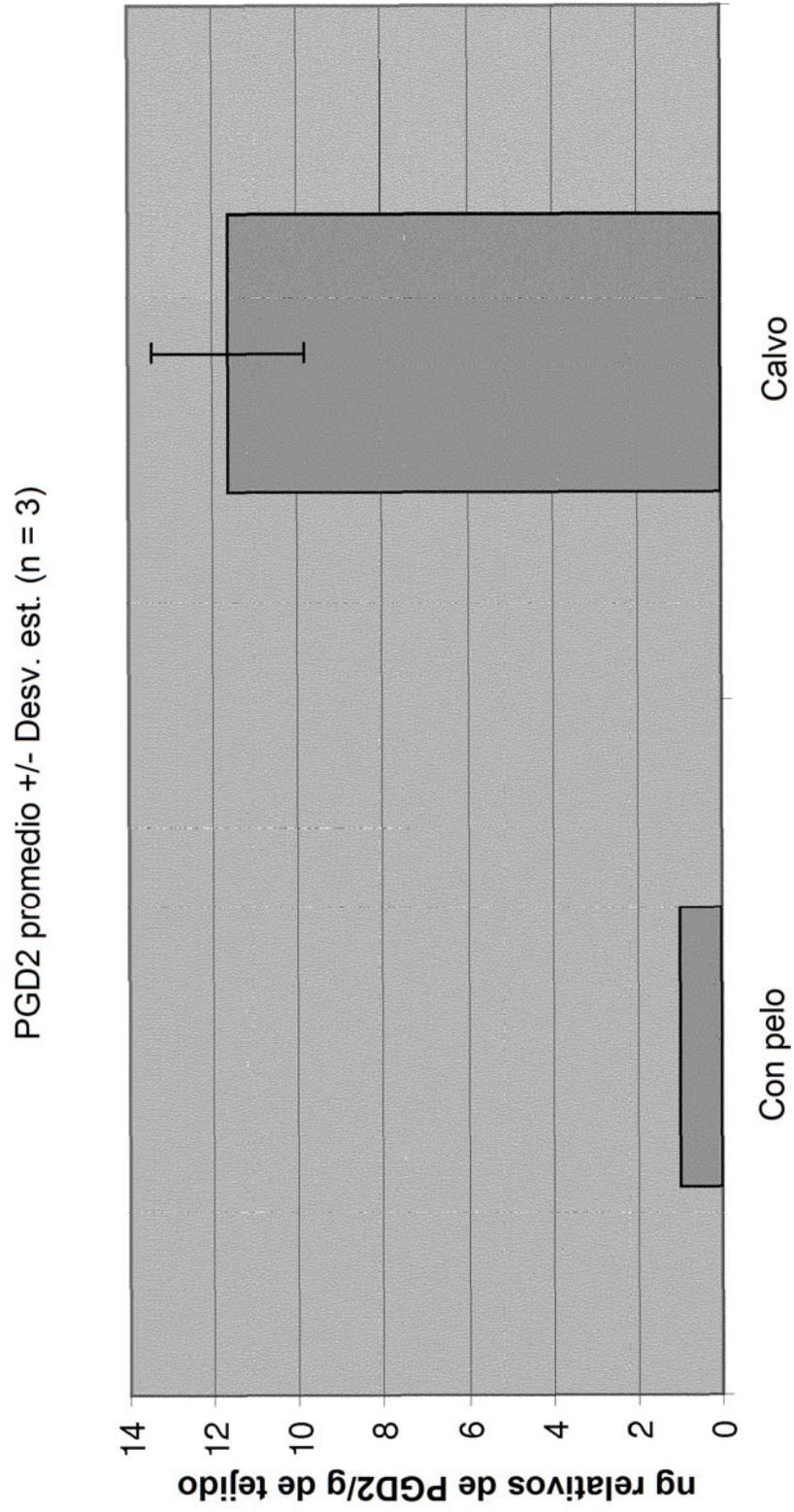


FIGURA 5B

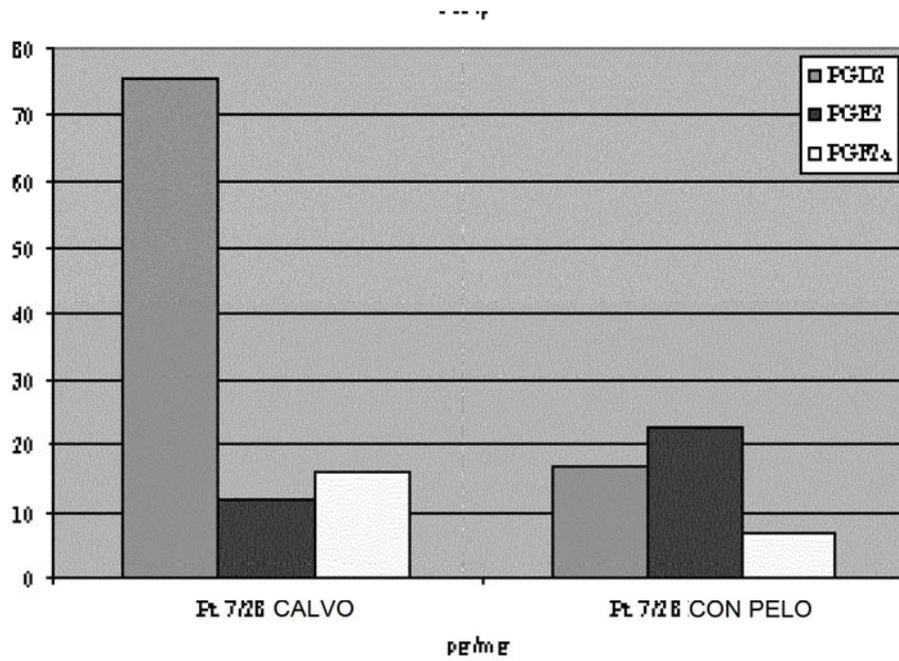


FIGURA 5C

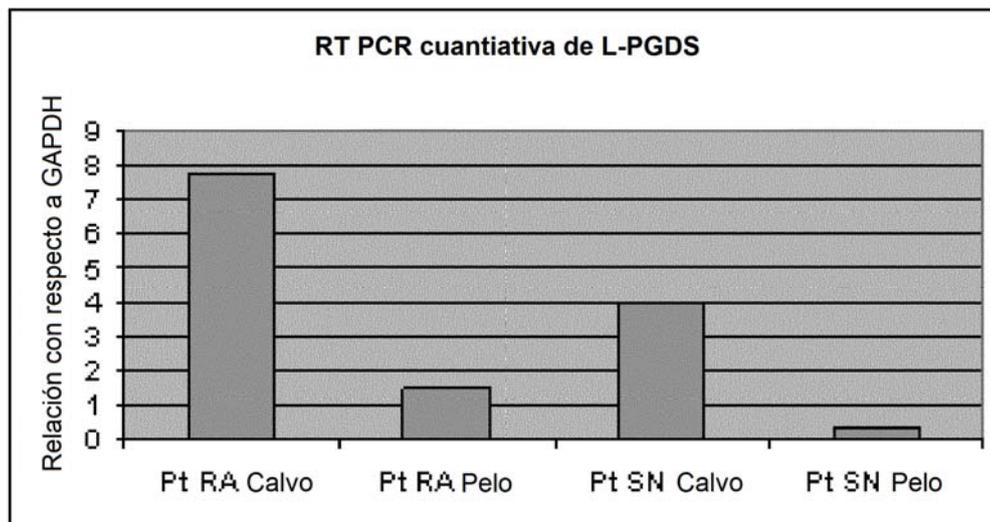


FIGURA 5D

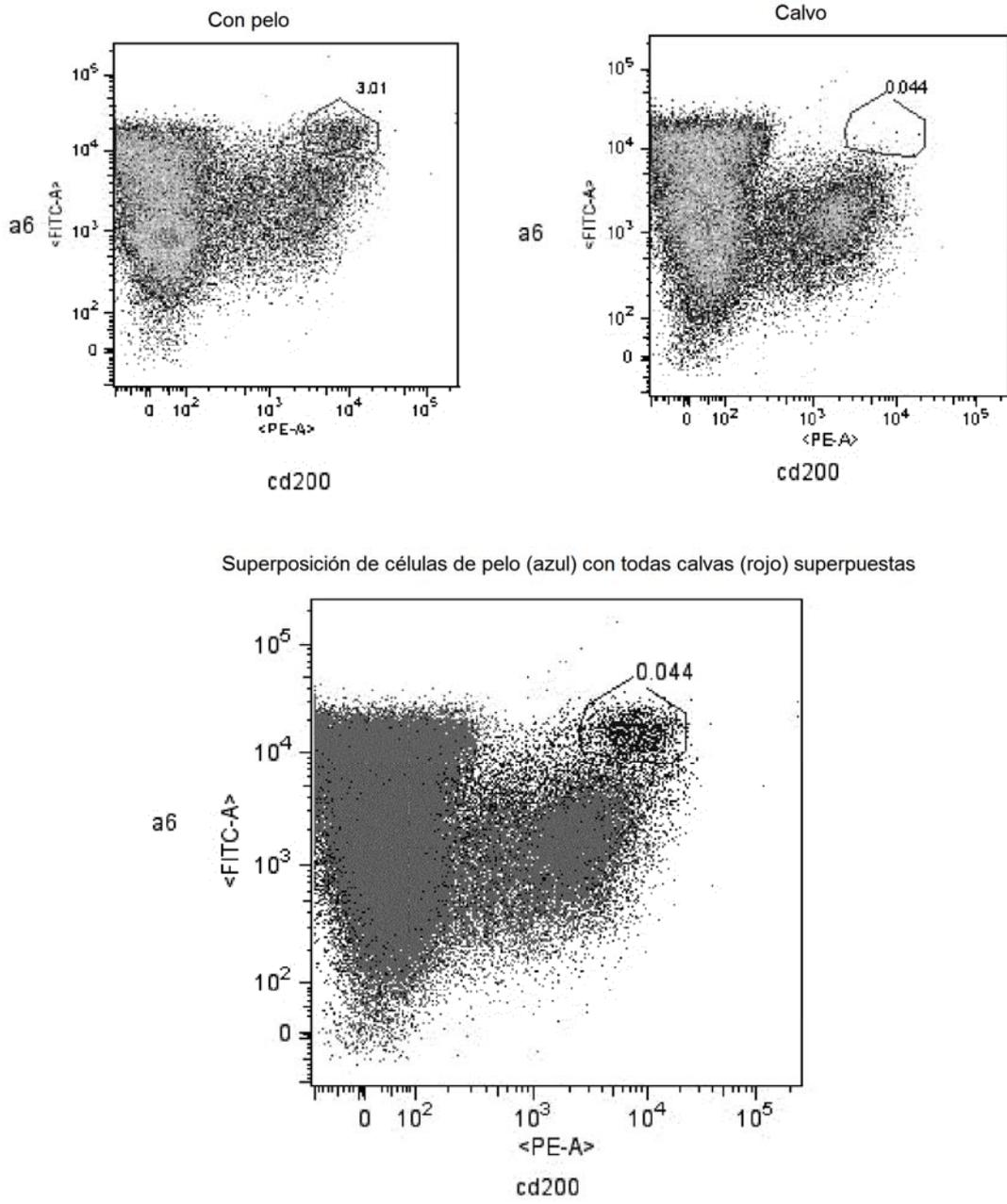
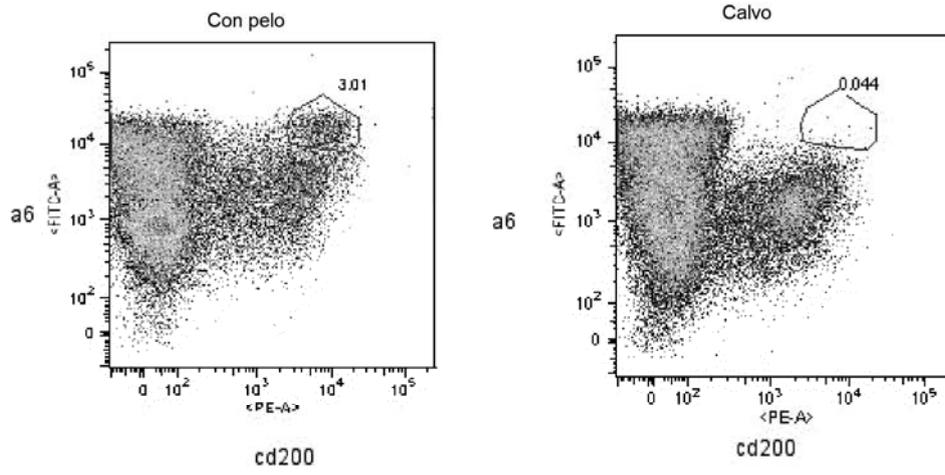


FIGURA 6, PARTE 1



Superposición de células de pelo (azul) con todas calvas (rojo) superpuestas

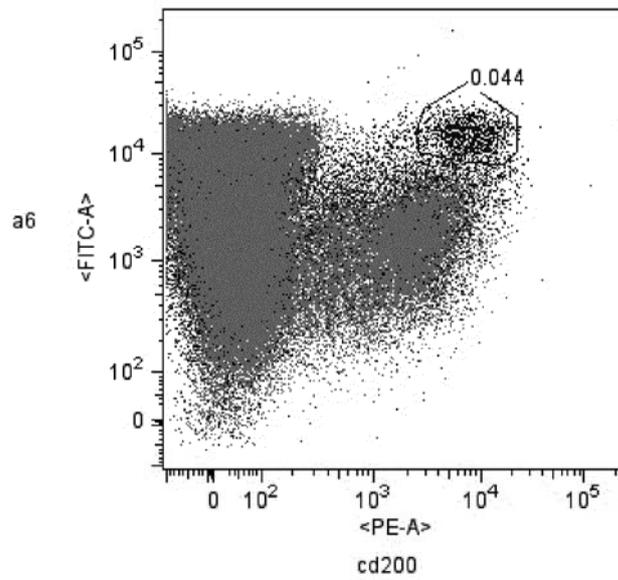
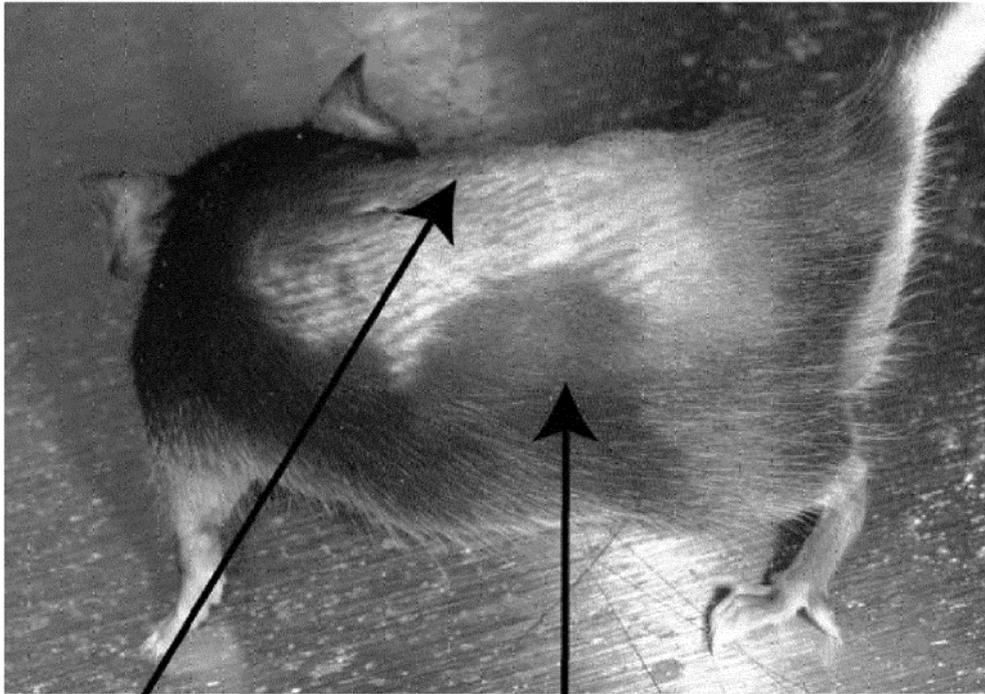


FIGURA 6, PARTE 2



Área de calvicie en el sitio de aplicación de PGD2

Área de rebrote del pelo en el borde del área tratada

FIGURA 7A



FIGURA 7B

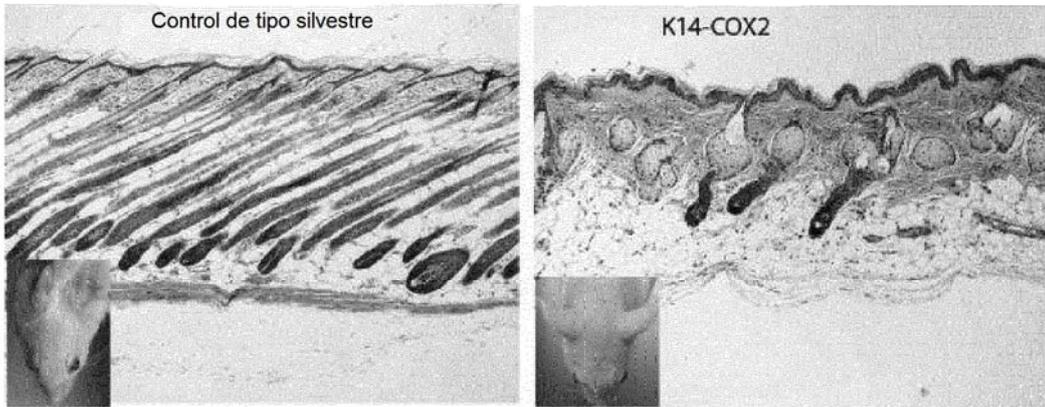


FIGURA 8A

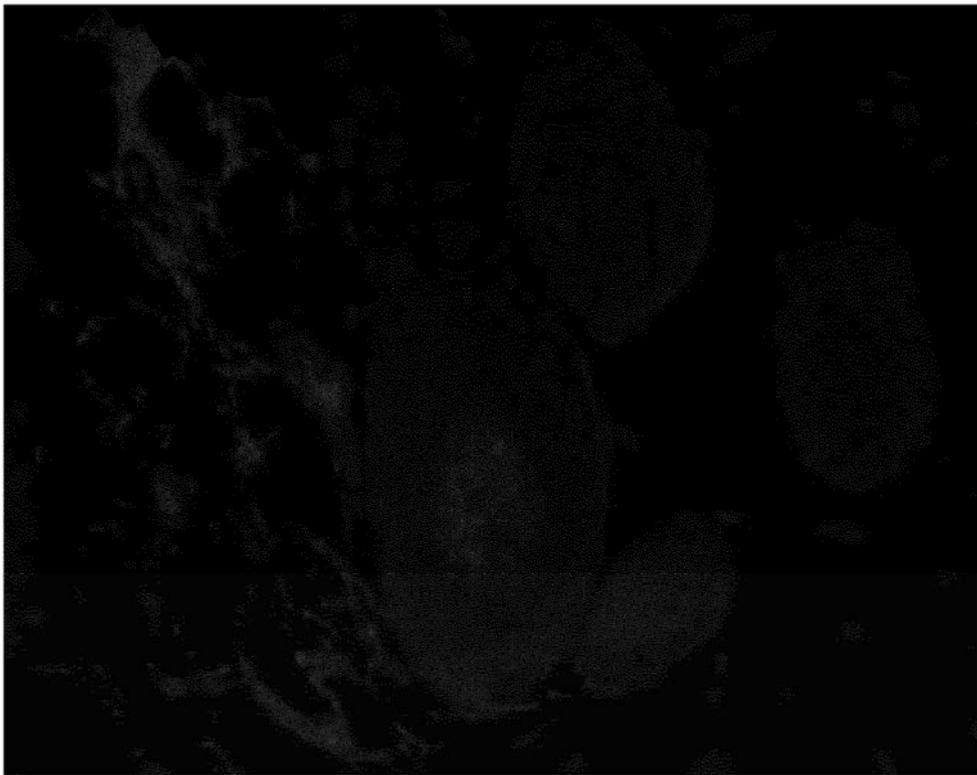


FIGURA 8B, PARTE 1

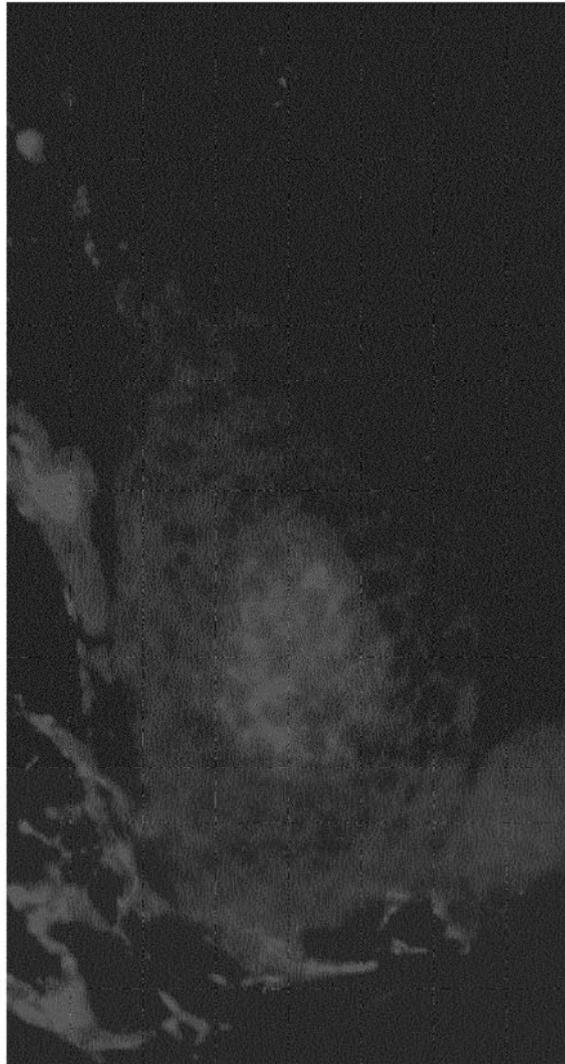


FIGURA 8B, PARTE 2

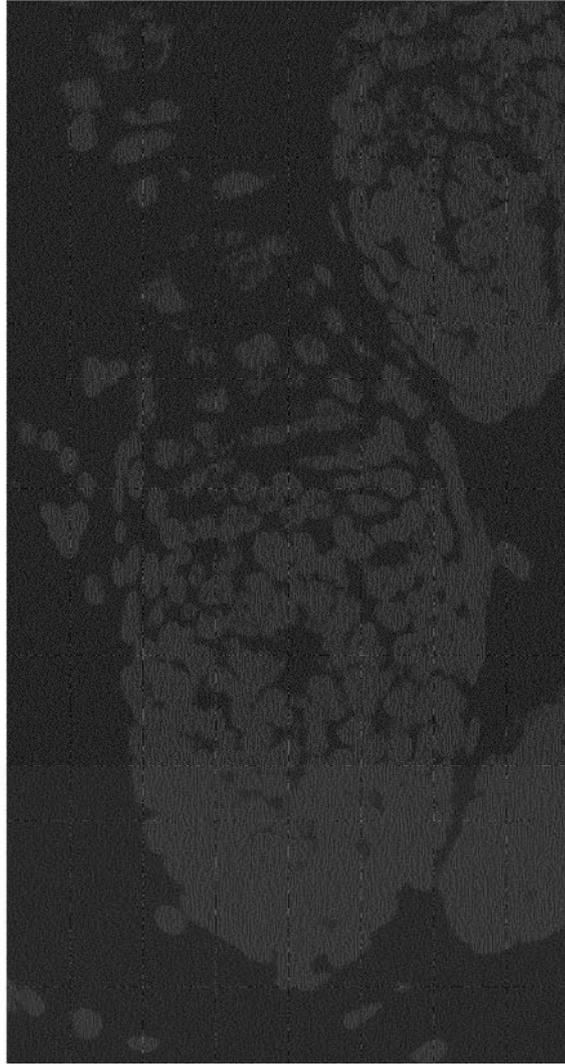


FIGURA 8B, PARTE 3

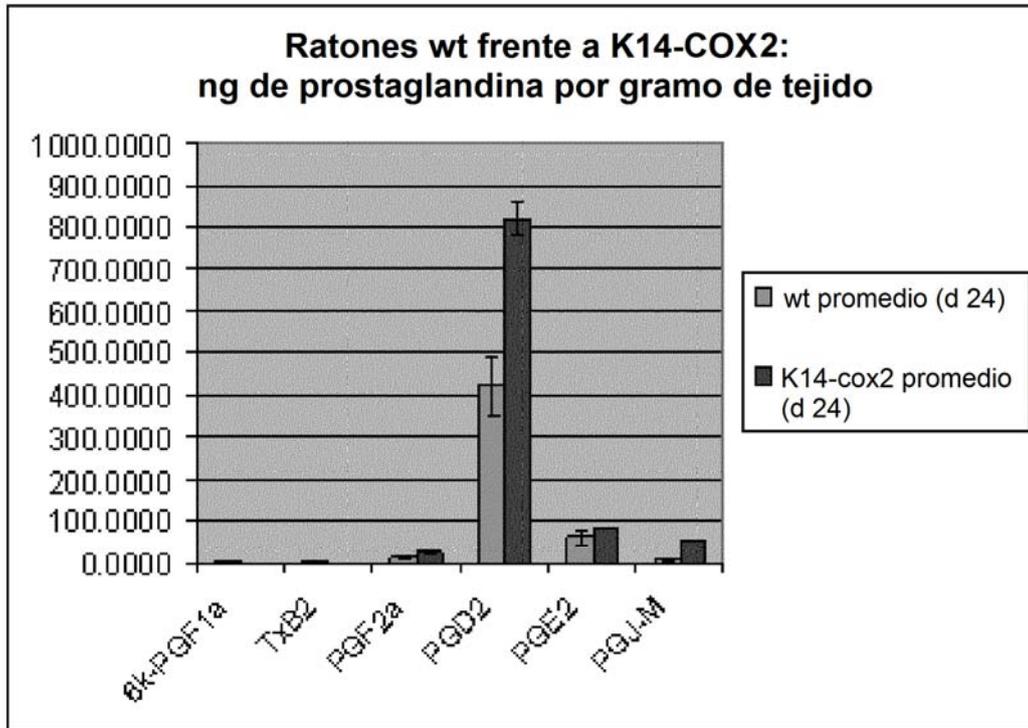


FIGURA 9