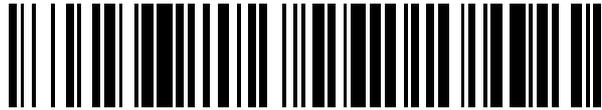


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 169**

51 Int. Cl.:

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 8/42 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2013 PCT/EP2013/069062**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14041140**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2013 E 13762485 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2895160**

54 Título: **Procedimientos de tratamiento de las afecciones relacionadas con el cabello**

30 Prioridad:

13.09.2012 US 201261700623 P

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

09.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GIULIANI, GIAMMARIA;
PAUS, RALF;
RAMOT, YUVAL;
BARONI, SERGIO;
VITI, FRANCESCA;
BELLINIA, SALVATORE y
MARZANI, BARBARA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 675 169 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de tratamiento de las afecciones relacionadas con el cabello

Antecedentes

5 La piel y su estructura del folículo piloso del apéndice tienen una arquitectura bien organizada y un excelente sistema caracterizado por mecanismos moleculares que regulan la autorrenovación de las células madre, la proliferación, la migración y el compromiso del linaje. Cada folículo piloso está compuesto por una porción permanente, que incluye glándulas sebáceas y el área del bulbo subyacente, y una porción de renovación dinámica, que experimenta ciclos de fase anágena (una fase de crecimiento activo), catágena (una fase de remodelación) y finalmente telógena (una fase quiescente).
10 células madre epiteliales foliculares, ubicadas en el área del bulbo piloso, y las células mesenquimatosas especializadas que constituyen la papila folicular.

Las células madre epiteliales son multipotenciales, dando lugar a células hijas que migran hacia arriba para servir como progenitores epidérmicos para generar células epidérmicas durante la reparación de la herida o migran hacia abajo para convertirse en progenitores de la matriz capilar, lo que después da lugar al tallo piloso.

15 Hay varias razones por las cuales el crecimiento del cabello puede disminuir o cesar. La producción de fibras capilares puede cesar, por ejemplo, porque las células de la matriz han agotado sus capacidades proliferativas: esto supone que la capacidad proliferativa de las células de la matriz se determina de una vez por todas al inicio de un nuevo ciclo capilar y que no se generan nuevas células de la matriz para toda la fase de crecimiento.

20 Las células madre pueden generar continuamente nuevas células de la matriz. La producción de fibras capilares puede cesar cuando se ordena a las células madre que dejen de generar nueva progenie.

Algunos tipos de alopecia, clasificada como alopecia cicatricial o cicatrizal, tal como liquen planopilar, alopecia fibrosante frontal, lupus eritematoso cutáneo crónico, queratosis folicular, espinulosa decalvante o foliculitis decalvante, son trastornos que causan la destrucción de las células madre del folículo piloso en el área del bulbo y la pérdida de cabello permanente. Por lo tanto, prevenir la destrucción de las células madre del folículo piloso de modo
25 que la capacidad básica del folículo piloso para regenerarse se mantenga puede permitir el rebrote del cabello en pacientes que padecen trastornos relacionados con la destrucción de células madre.

Mirimani y col., (Arch Dermatol. 2009, 145 (12), 1363) describe un estudio de caso en el que un individuo diagnosticado con liquen planopilar recibió hidrocortisona por vía oral y empleó un champú
antiseborreico. Se observó alopecia persistente con pérdida de marcados en el cabello folicular.

30 Por consiguiente, existe la necesidad de agentes eficaces que preserven las células madre del folículo piloso de manera que el folículo piloso se retenga y sea capaz de regenerarse.

Sumario

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido N-acetil-3-(4'-aminofenil)-2-metoxipropiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo, y
35 un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o mejora del liquen planopilar en un paciente que lo necesite, en el que la composición es para administración tópica a dicho paciente, como se expone en las reivindicaciones.

La divulgación proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o mejora del liquen planopapilar como se expone en las reivindicaciones, que mejora la regeneración epidérmica en un paciente que lo
40 necesite. La composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, ácido N-acetil-3- (4-aminofenil)-2-metoxipropiónico) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo es para administración tópica.

En el presente documento se desvelan procedimientos para tratar o mejorar la alopecia cicatricial, que comprende administrar tópicamente a un paciente que lo necesite una composición farmacéuticamente aceptable que
45 comprende un compuesto desvelado en el presente documento. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar, o mejorar la alopecia cicatricial, que comprende administrar tópicamente a un paciente que lo necesite una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido N-acetil-3- (4-aminofenil)-2-metoxipropiónico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 También se desvelan en el presente documento procedimientos para proteger a las células progenitoras del folículo piloso antes de la depilación de la piel del mamífero, que comprenden poner en contacto dichas células con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, ácido N-acetil-3- (4-aminofenil)-2-metoxipropiónico) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento se desvela un procedimiento para proteger y/o preservar una composición que comprende células progenitoras del folículo piloso, en el que también se proporciona el procedimiento que comprende poner en contacto dichas células progenitoras del folículo piloso con ácido N-acetil-3- (4-aminofenil)-2-metoxipropiónico.

- 5 También se desvela en el presente documento procedimientos para estimular la cicatrización de heridas en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, ácido N-acetil-3- (4-aminofenil)-2-metoxipropiónico) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 representa el diseño experimental del estudio descrito en el Ejemplo 2.

La Figura 2 representa los datos combinados que muestran la estimulación de la inmunorreactividad de K-15 después de la administración de ácido N-acetil- (R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico.

La Figura 3 muestra la tinción con DPAI de células positivas para K15.

- 15 La Figura 4 representa los datos combinados que muestran la estimulación de la inmunorreactividad de K-19 después de la administración de ácido N-acetil- (R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico.

La Figura 5 muestra la tinción con DPAI de células positivas para K19.

- 20 La Figura 6 representa los datos combinados que muestran números incrementados de células positivas para K19 en concentraciones bajas y altas después de la administración de ácido N-acetil-(R)-(-)- 3- (4-aminofenil)-2-metoxipropiónico.

La Figura 7 representa el aumento en la actividad de LDH después de la administración de ácido N-acetil- (R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico en la dosis de 0,1 mM el día 6 (datos combinados).

La Figura 8 representa la inhibición del alargamiento del tallo piloso después de la administración de dosis altas (1 mM) de ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico el día 6 (datos combinados).

- 25 La Figura 9 representa el catágeno ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico a diversas concentraciones (datos combinados).

La Figura 10 representa la tendencia hacia la fase catágena a diversas dosis de ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico (datos combinados, comparando el porcentaje de cada etapa del ciclo del cabello en cada experimento, n=5; 0,4= (40%)

30 **Descripción detallada**

Las características y otros detalles de la divulgación se describirán ahora más particularmente. Antes de realizar una descripción adicional de la presente invención, en el presente documento se recogen ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben leerse a la luz del resto de la divulgación y deben ser entendidas por un experto en la materia. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que un experto en la técnica entiende habitualmente.

- 35

Definiciones

"Tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular o eliminar, que tiene como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similar.

- 40 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10 o 2-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento alqueno C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{10} y alqueno C_2-C_6 , respectivamente. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, aunque sin limitación, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-meilyl-3-buteno)-pentenilo, etc.

- 45 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno (-O-alquilo). Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen, aunque sin limitación, grupos con un grupo alquilo, alqueno o alqueno de 1-12, 1-8 o 1-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxi C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_6 , respectivamente. Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, etc. De forma similar, los grupos "alquenoxi" de ejemplo incluyen, pero sin limitación, viniloxi, aliloxi, butenoxi, etc.

- 50 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-12, 1-10 o 1-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{10} y alquilo C_1-C_6 , respectivamente. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc. Alquilo puede hacer referencia a alquilo C_1 -

- 55

C₆. Cicloalquilo puede hacer referencia a cicloalquilo C₃-C₆.

Los grupos alquilo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con o interrumpidos por al menos un grupo seleccionado de alcanoilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo.

El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-8 o 2-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₈ y alquino C₂-C₆, respectivamente. Entre los ejemplos de grupos alquino se incluyen, aunque sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo y 4-butil-2-hexinilo, etc.

El término "amida" o "amido", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de la forma -R_aC(O)N(R_b)-, -R_aC(O)N(R_b)R_c- o -C(O)NR_bR_c, en el que R_a, R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona y nitro. La amida se puede unir a otro grupo a través del carbono, el nitrógeno, R_b, R_c, o R_a. La amida también puede ser cíclica, por ejemplo R_b y R_c, R_a y R_b, o R_a y R_c se pueden unir para formar un anillo de 3 a 12 miembros, tal como un anillo de 3 a 10 miembros o un anillo de 5 a 6 miembros. El término "carboxamido" se refiere a la estructura -C(O)NR_bR_c.

El término "amina" o "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de la forma -NR_dR_e, -N(R_d)R_e, o -R_eN(R_d)R_f en el que R_d, R_e, y R_f se seleccionan independientemente de alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona y nitro. El amino se puede unir al grupo molecular principal a través del nitrógeno, R_d, R_e o R_f. El amino también puede ser cíclico, por ejemplo dos cualquiera de R_d, R_e o R_f se pueden unir entre sí o con el N para formar un anillo de 3 a 12 miembros, por ejemplo, morfolino o piperidinilo. El término amino también incluye la sal de amonio cuaternario correspondiente de cualquier grupo amino, por ejemplo, -[N(R_d)(R_e)(R_f)]⁺. Los grupos amino a modo de ejemplo incluyen grupos aminoalquilo, en los que al menos uno de R_d, R_e, o R_f es un grupo alquilo.

El término "cicloalcoxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un oxígeno.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado bicíclico, cíclico o bicíclico con puente, saturado o insaturado, monovalente de 3-12, 3-8, 4-8 o 4-6 carbonos, al que se hace referencia en el presente documento, por ejemplo, como "cicloalquilo C₄₋₈," derivado de un cicloalcano. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitación, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos, ciclopentenos, ciclobutanos y ciclopropanos. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con alcanoilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo. Los grupos cicloalquilo pueden fusionarse a otros grupos cicloalquilo, arilo o heterociclilo. Cicloalquilo puede hacer referencia a alquilo C₃-C₆.

Los términos "halo" o "halógeno" o "Hal", tal como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br o I.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere al radical -NO₂.

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

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

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

"Individuo," "paciente" o "sujeto" se usan indistintamente e incluyen a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates, y más preferentemente seres humanos. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse a un mamífero, tal como un ser humano, pero también pueden ser otros mamíferos, tal como un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). "Modulación" incluye antagonismo (por ejemplo, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico. Los compuestos desvelados en el presente documento se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad requerida para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad que da como resultado la prevención o la disminución de los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos usados en las presentes composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro.

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

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma sintética a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas, seguida de procedimientos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos procedimientos de resolución se ilustran mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también se pueden resolver en sus estereoisómeros componentes mediante procedimientos bien conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, cristalización del compuesto como complejo de sal quiral o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los estereoisómeros también se pueden obtener a partir de compuestos intermedios estereoméricamente puros, reactivos y catalizadores mediante procedimientos de síntesis asimétrica bien conocidos.

Los isómeros geométricos también pueden existir en los compuestos de la presente invención. El símbolo \equiv denota un enlace que puede ser un enlace simple, doble o triple como se describe en el presente documento. La presente invención abarca los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como la configuración "Z" o "E", en la que los términos "Z" y "E" se usan de acuerdo con las normas de la IUPAC. Salvo que se especifique otra cosa, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan los isómeros "E" y "Z".

Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono alternativamente se pueden denominar "sic" o

"trans", donde "sic" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designa como "sic" o "trans". El término "sic" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en las que los sustituyentes están dispuestos en ambos lados del plano, iguales y opuestos, se denominan "cis/trans".

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El compuesto puede ser amorfo. El compuesto puede ser un polimorfo. El compuesto puede estar en una forma cristalina.

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

Ciertos compuestos desvelados marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención generalmente pueden prepararse siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en, por ejemplo, en los ejemplos del presente documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

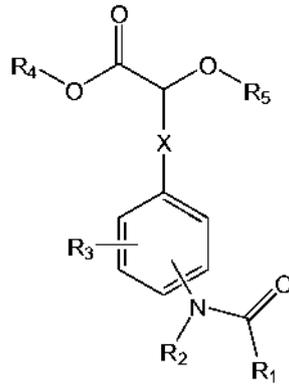
El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto desvelado o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación se puede producir mediante diversos mecanismos, como por hidrólisis en sangre. Por ejemplo, si un compuesto desvelado en el presente documento o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcanoiloximetilo ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocixarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocixarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocixarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocixarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocixarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butilolacton-4-ilo, di-N,N-($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilamino($\text{C}_2\text{-C}_3$)alquilo (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilo, N,N-di($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilcarbamoil-($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilo y piperidin-, pirrolidin- o morfolino($\text{C}_2\text{-C}_3$)alquilo.

De forma similar, si un compuesto desvelado en el presente documento contiene un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco reemplazando el átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)metilo, 1-(alcanoiloxi($\text{C}_1\text{-C}_6$))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi($\text{C}_1\text{-C}_6$))etilo alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)carboniloximetilo, N-alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoil ($\text{C}_1\text{-C}_6$), α -aminoalcanoil ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilacilo y α -aminoacilo o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos de origen natural, -P(O)(OH) $_2$, -P(O)(O)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) $_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un hidrato de carbono).

Si un compuesto desvelado en el presente documento contiene un grupo funcional amina, se puede formar un profármaco reemplazando un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, donde R y R' son cada uno independientemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), bencilo o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo natural- α -aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY 1 en la que Y 1 es H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o bencilo, -C(OY 2)Y 3 en la que Y 2 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y Y 3 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), carboxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), aminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) o mono-N- o diN,N-alquilaminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), -C(Y 4)Y 5 en el que Y 4 es H o metilo y Y 5 es mono-N- o diN,N-alquilamino($\text{C}_1\text{-C}_6$), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Compuestos

Los compuestos desvelados para su uso en uno o más de los procedimientos desvelados están representados por la fórmula I, como se representa a continuación. También se desvelan en el presente documento composiciones que incluyen un compuesto representado por la fórmula I y, por ejemplo, un vehículo o excipiente farmacéutica o cosméticamente aceptable.



I

en la que X es alquileo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno o hidroxilo;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆;

5 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

R₃ se selecciona independientemente, cada vez que está presente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, ciano, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxilo y nitro;

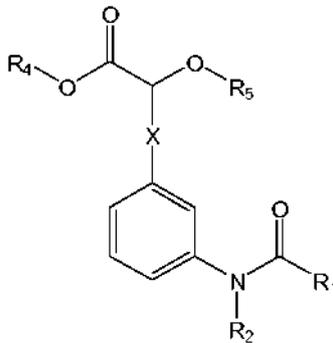
R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

R₅ es alquilo C₁-C₆;

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

R₁ puede ser alquilo C₁-C₆, tal como metilo. R₂ puede ser hidrógeno. R₃ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno e hidroxilo. R₃ puede ser hidrógeno. R₄ y R₅ pueden ser cada uno alquilo C₁-C₆. R₄ puede ser hidrógeno y R₅ puede ser metilo. X puede ser (CH₂)_n, en la que n es 1 o 2, tal como 1.

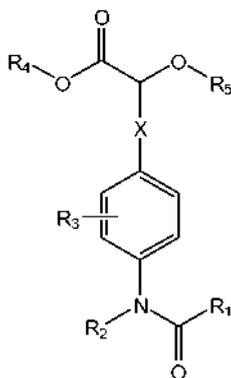
-NR₂-COR₁ puede estar en la posición meta respecto a X como se muestra en la fórmula II.



II

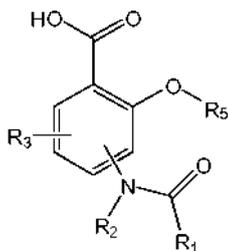
15

-NR₂-COR₁ puede estar en la posición para respecto a X como se muestra en la fórmula III.



III

La divulgación proporciona, al menos en parte, compuestos representados por la fórmula IV, como se representa a continuación. También se desvelan composiciones que incluyen un compuesto representado por la fórmula IV y, por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

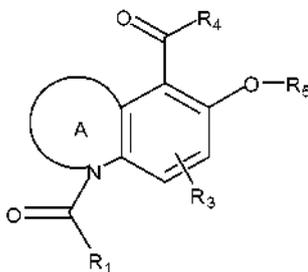


IV

- 5 en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆;
 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;
 R₃ se selecciona independientemente, cada vez que está presente entre el grupo que consiste en hidrógeno,
 10 alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, ciano, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxilo y nitro;
 R₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

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

Los compuestos de Fórmula V también se desvelan como se muestra a continuación, así como las composiciones que incluyen un compuesto representado por la fórmula V y, por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable.



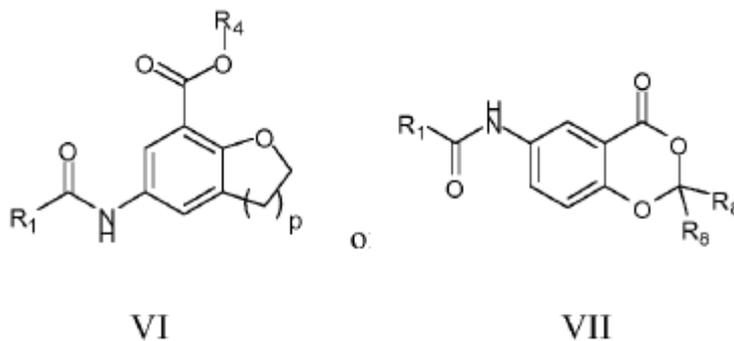
V

- 15 en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆;
 R₃ se selecciona independientemente, cada vez que está presente entre el grupo que consiste en hidrógeno,
 20 alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, ciano, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, hidroxilo y nitro;
 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;
 R₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y
 A es un heterociclo fusionado de cinco o seis miembros;

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

R₁ puede ser alquilo C₁-C₆, tal como metilo. R₁ y R₃ pueden ser cada uno alquilo C₁-C₆, tal como metilo. R₂ puede ser hidrógeno.

En el presente documento se desvela un compuesto que puede estar representado por



5

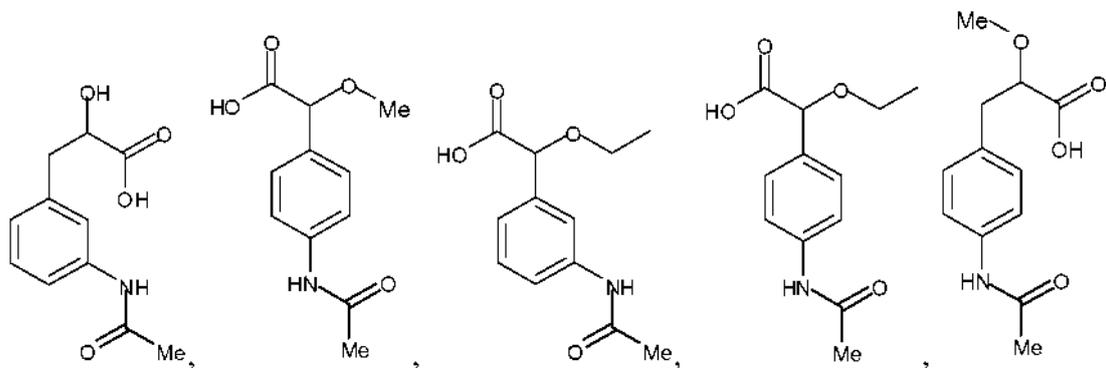
en el que p es 1 o 2;

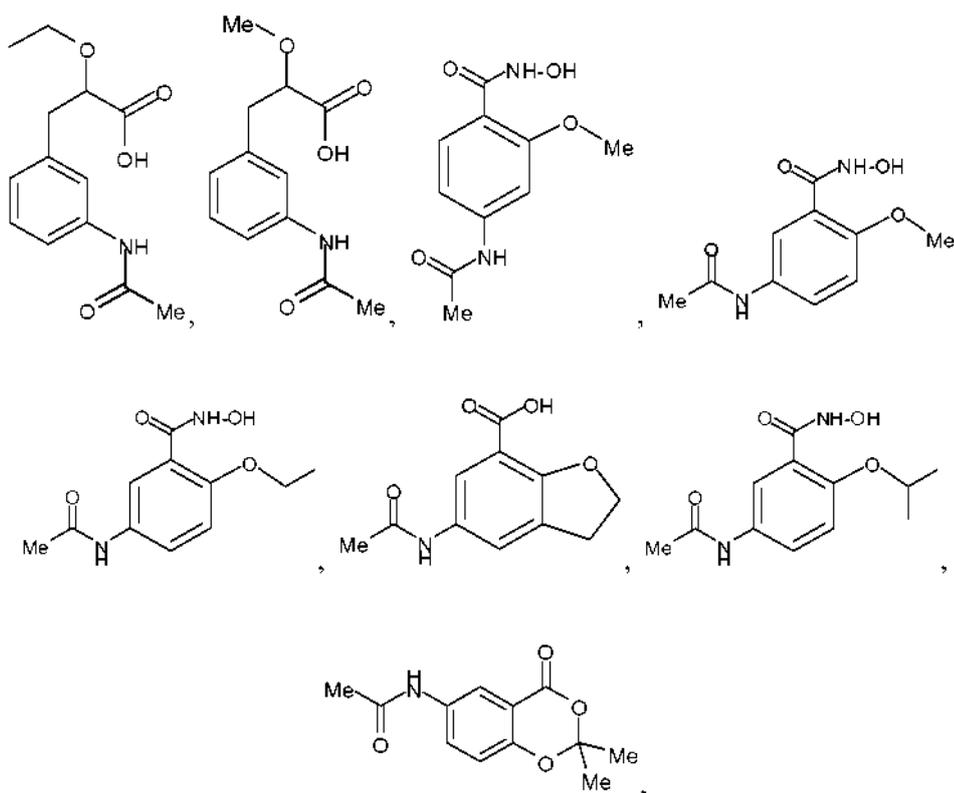
R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆;

R₄ y R₈ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

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

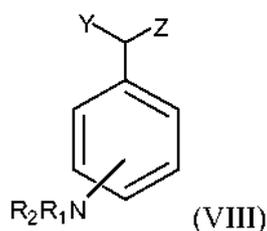
- 10 Los compuestos y composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto, se pueden seleccionar del grupo que consiste en: ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico (compuesto A), ácido N-acetil-(S)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico (compuesto B), ácido N-acetil-(S)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico racémico (compuesto AB);





5 4-acetamino-N-hidroxi-2-metoxibenzamida; ácido 1-acetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-carboxílico, ácido 5-acetamido-2-hidroxibenzoico (por ejemplo, ácido 5-aminosalicílico acetilado) o sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como se desvelan en el presente documento formulados junto con uno o más vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), o para uso tópico, por ejemplo, como parte de una composición adecuada para aplicar tópicamente a la piel. Aunque la forma más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá del grado y la gravedad de la afección a tratar y de la naturaleza del compuesto particular que se utilice.

Otros compuestos para su uso en uno o más de los procedimientos desvelados incluyen compuestos representados por la fórmula VIII, o un enantiómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



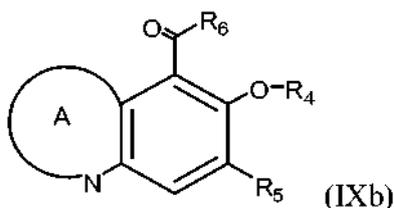
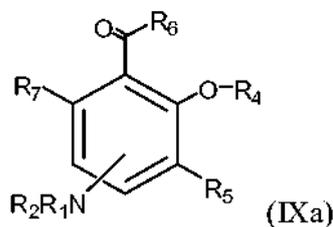
en el que:

15 R₁ y R₂, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo aromático o alifático con 5 o 6 átomos que puede estar opcionalmente sustituido;
 Y y Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, OH, -COOH, -OR₃, -CH(OR₃)COOH; y
 20 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, fenilo, bencilo, vinilo, alilo, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más halógenos.

Y puede ser H o COOH. Por ejemplo, Y puede ser H y Z puede ser CH(OR₃)COOH o Y puede ser COOH y Z puede ser -OR₃. R₃ puede ser metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

El resto NR₁R₂ puede estar en la posición 4' o puede estar en la posición 3'. R₁ y R₂ son H.

Los ejemplos de compuestos también incluyen los representados por las fórmulas IXa o IXb o una sal, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de:



en la que:

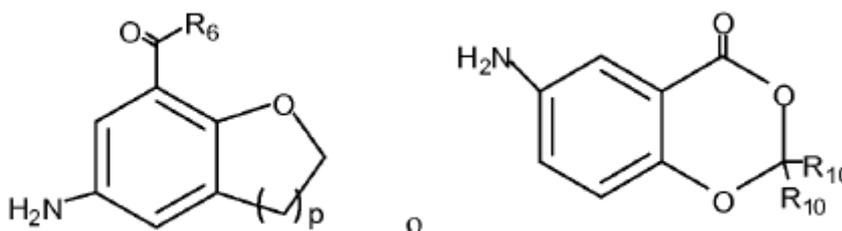
- 5 R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆; o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo aromático o alifático con 5 o 6 átomos;
 R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en: -NHOH, OH y -OR₉;
 R₉ es alquilo C₁₋₆;
 10 R₄ se selecciona entre H, fenilo, bencilo, vinilo, alilo, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más halógenos;
 R₅ y R₇ son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno; o
 R₄ y R₅, o R₄ y R₆ junto forman un anillo heterocíclico condensado con 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆; y

A es un anillo heterocíclico condensado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 El resto NR₁R₂ de fórmula IIa puede estar en la posición 4' o puede estar en la posición 3'. R₁ y R₂ puede ser H.

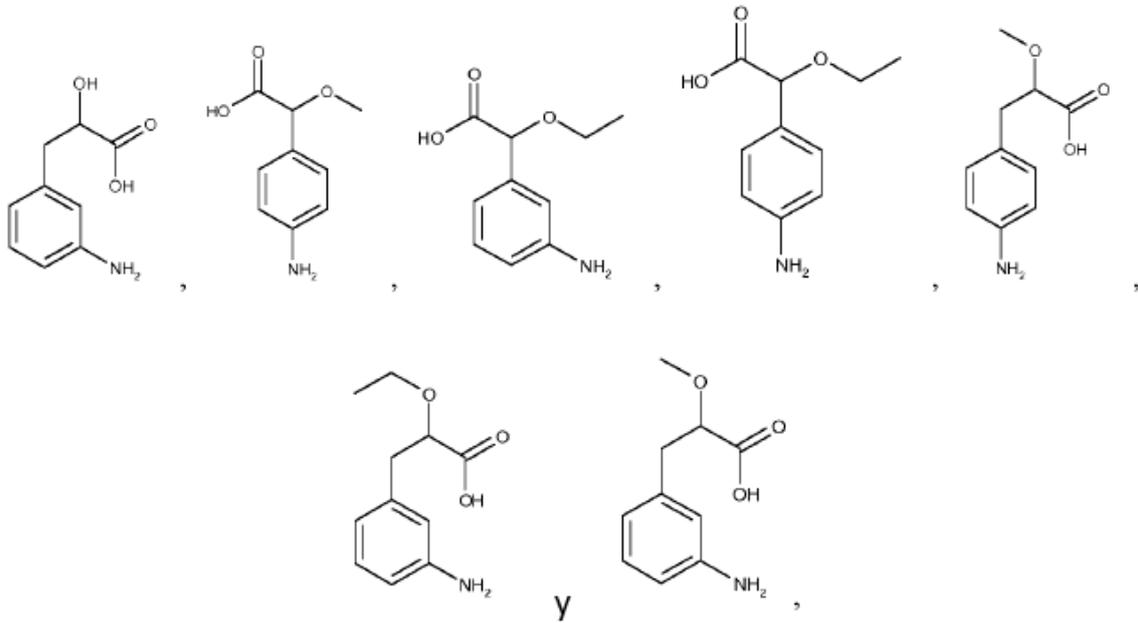
R₉ puede ser metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

Un compuesto desvelado en el presente documento puede estar representado por



- 20 en la que p es 1 o 2, R₆ es OH o -OR₉, en el que R₉ se ha definido anteriormente y R₁₀, independientemente cada vez que está presente, se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo o etilo.

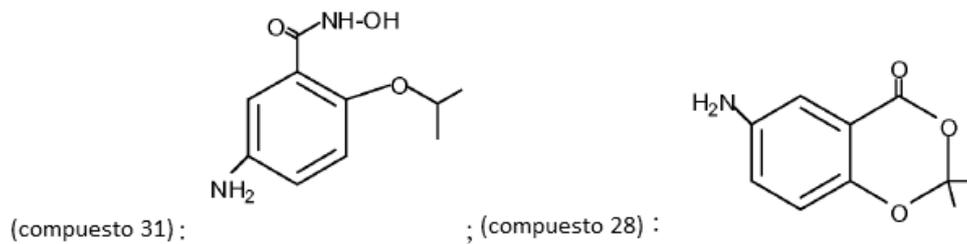
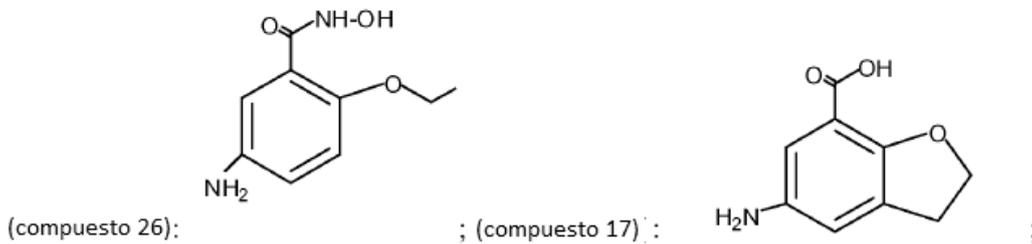
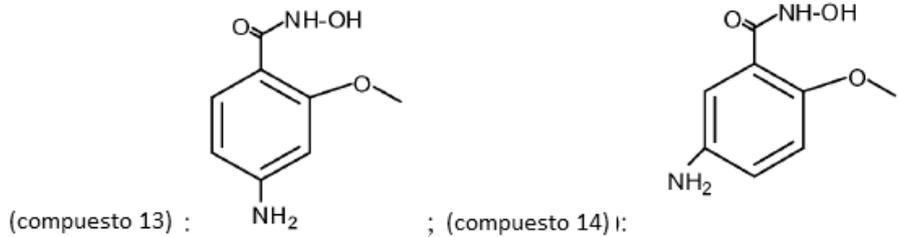
Los ejemplos de compuestos contemplados en el presente documento incluyen:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos desvelados en el presente documento incluyen: 4-amino-N-hidroxi-2-metoxibenzamida (compuesto 13); ácido 6-metoxi quinolin-5-carboxílico (compuesto 36); ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-carboxílico (compuesto 37); ácido 5-diisopropilaminosalicílico (compuesto 38).

Otros compuestos de ejemplo incluyen los representados por:



Los compuestos desvelados en el presente documento incluyen mezclas racémicas y enantiómeros de compuestos, por ejemplo: ácido (\pm)-2-hidroxi-3-(3'-aminofenil)propiónico (compuesto 20); ácido (\pm)-2-metoxi-2-(4'-aminofenil)acético (compuesto 23); ácido (\pm)-2-etoxi-2-(3'-aminofenil)acético (compuesto 32); ácido (\pm)-2-etoxi-2-(4'-aminofenil)acético (compuesto 33); ácido (\pm)-2-metoxi-3-(4'-aminofenil)propiónico (compuesto 34) " \pm 34" (forma racémica); ácido (\pm)-2-etoxi-3-(4'-aminofenil) propiónico (compuesto 39); ácido (\pm)-2-etoxi-3-(3'-aminofenil) propiónico (compuesto 40).

Por ejemplo, los compuestos usados en los procedimientos desvelados en el presente documento pueden ser enantiómeros de las siguientes mezclas racémicas: ácido (R,S)-2-hidroxi-2-(3-aminofenil)acético (compuesto 10); ácido (R,S)-2-hidroxi-2-(4-aminofenil)acético (compuesto 11); ácido (R,S)-2-hidroxi-3-(4'-aminofenil)propiónico (compuesto 21); ácido (R,S)-2-metoxi-2-(3'-aminofenil)acético (compuesto 22); ácido (R,S)-2-metoxi-3-(3'-aminofenil)propiónico (compuesto 35); ácido (R,S)-2-metoxi-3-(4-aminofenil)propiónico (compuesto 34), así como enantiómeros, por ejemplo: ácido (+) 2-S-metoxi-3-(4-aminofenil)propiónico (compuesto 34); ácido (-) 2-R-metoxi-3-(4-aminofenil)propiónico (compuesto 34).

Otras mezclas de compuestos racémicos de compuestos desvelados incluyen: por ejemplo, ácido (\pm)-2-hidroxi-2-(3'-aminofenil)acético (compuesto 10); ácido (\pm)-2-hidroxi-2-(4'-aminofenil)acético (compuesto 11); ácido (\pm)-2-hidroxi-3-(4'-aminofenil)propiónico (compuesto 21) y ácido (\pm)-2-metoxi-2-(3'-aminofenil)acético (compuesto 22).

Otros compuestos para su uso en los procedimientos desvelados incluyen: ácido 5-aminosalicil-hidroxiácido (compuesto 5); ácido 3-dimetilaminosalicílico (compuesto 6); ácido 2-metoxi-4-aminobenzoico (compuesto 7); ácido 2-metoxi-5-aminobenzoico (compuesto 8); ácido 5-metilaminosalicílico (compuesto 9); ácido 4-metilaminosalicílico (compuesto 12); ácido 4-acetilaminosalicílico (compuesto 16); ácido 2-etoxi-4-aminobenzoico (compuesto 18); ácido 2-etoxi-5-aminobenzoico (compuesto 19); ácido 4-dimetilaminosalicílico (compuesto 24); ácido 2-etoxi-4-aminobenzoilhidroxámico (compuesto 25); ácido 6-hidroxiquinolin-5-carboxílico (compuesto 27); ácido 2-(2-propil)oxi-4-aminobenzoico (compuesto 30); ácido 4-(1-piperazinil)salicílico (compuesto 41); ácido (R,S) 5-oxa-quinolin-6-carboxílico (compuesto 15); ácido 6-metoxi quinolin-5-carboxílico (compuesto 36); ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-carboxílico (compuesto 37); ácido 5-diisopropilaminosalicílico (compuesto 38); y ácido 4-diisopropilaminosalicílico (compuesto 42).

La presente invención también proporciona una composición que comprende ácido N-acetil-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: pioglitazona, rosiglitazona, doxiciclina, hidroxicloroquina, micofenolato mofetilo, rifampicina, clindamicina y espermidina.

Los procedimientos para preparar compuestos contemplados se pueden encontrar, por ejemplo, en los documentos WO2007/010516 y WO2007/010514.

Aplicaciones terapéuticas

La divulgación se refiere, al menos en parte, a procedimientos para tratar o mejorar la alopecia cicatricial en un paciente (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan procedimientos para tratar o mejorar la alopecia cicatricial, que comprenden administrar tópicamente a un paciente que lo necesite una composición farmacéuticamente aceptable que comprende ácido N-acetil-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La alopecia cicatricial es liquen planopilar. Otras alopecias cicatriciales incluyen lupus eritematoso cutáneo crónico, queratosis folicular, espinulosa decalvante, alopecia fibrosante frontal, alopecia central centrífuga, eritematosa, pseudopelada, alopecia mucinosa, queratosis folicular, espinulosa decalvante, foliculitis decalvante, foliculitis en penacho, celulitis disecante, foliculitis queloides y/o dermatosis erosiva.

En determinadas realizaciones, una composición desvelada para su uso como se expone en las reivindicaciones comprende adicionalmente, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: pioglitazona, rosiglitazona, doxiciclina, hidroxicloroquina, micofenolato mofetilo, rifampicina, clindamicina y espermidina.

La divulgación proporciona adicionalmente, procedimientos para proteger células progenitoras del folículo piloso antes de la depilación de la piel de mamífero usando un compuesto desvelado en el presente documento. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan procedimientos para proteger a las células progenitoras del folículo piloso antes de la depilación de la piel del mamífero, que comprenden poner en contacto las células con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende ácido N-acetil-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. La protección de las células progenitoras del folículo piloso permite que los folículos pilosos mantengan la capacidad de regenerarse y volver a crecer.

La divulgación también proporciona procedimientos para potenciar la regeneración epidérmica en un paciente que lo necesite usando un compuesto desvelado en el presente documento. Por ejemplo, en el presente documento se desvelan procedimientos para potenciar la regeneración epidérmica en un paciente que lo necesite (por ejemplo, un paciente que padezca una herida o quemadura en la piel), que comprende administrar tópicamente a dicho paciente una composición farmacéuticamente aceptable que comprende ácido N-acetil-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico o

una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La divulgación también proporciona procedimientos para estimular la cicatrización de heridas en un paciente que lo necesite usando un compuesto desvelado en el presente documento. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan procedimientos para estimular la cicatrización de heridas en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéuticamente aceptable que comprende ácido N-acetil-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La herida puede ser una quemadura, una cicatriz, una herida por traumatismo subcutáneo o una herida quirúrgica.

En el presente documento se proporciona un procedimiento para proteger y/o preservar una composición que comprende células progenitoras del folículo piloso, en el que también se proporciona el procedimiento que comprende poner en contacto dichas células progenitoras del folículo piloso con ácido N-acetil-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico. Dicha composición protegida se puede usar, por ejemplo, para conservar la integridad de tales células cuando se usan experimentalmente o como un agente terapéutico (por ejemplo, para pérdida de cabello, artritis o para reparar tejidos dañados). En el presente documento se desvela una composición que comprende ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico y células progenitoras del folículo piloso.

Una composición desvelada para su uso como se expone en las reivindicaciones comprende ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico. En otras realizaciones, la composición desvelada para su uso comprende una concentración de al menos aproximadamente 1 mM de ácido N-acetil-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico. Por ejemplo, una composición desvelada puede comprender una concentración de al menos aproximadamente 1 mM, aproximadamente 2 mM, aproximadamente 3 mM, aproximadamente 4 mM, aproximadamente 5 mM, aproximadamente 6 mM, aproximadamente 7 mM, aproximadamente 8 mM, aproximadamente 9 mM o aproximadamente 10 mM. En determinadas otras realizaciones, una composición desvelada comprende una concentración de al menos aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM de ácido N-acetil-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico. Por ejemplo, una composición desvelada puede comprender una concentración de al menos aproximadamente 1,5 mM a aproximadamente 9,5 mM, de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 9 mM, de aproximadamente 2,5 mM a aproximadamente 8,5 mM, de aproximadamente 3 mM a aproximadamente 8 mM, de aproximadamente 3,5 mM a aproximadamente 7,5 mM, de aproximadamente 4 mM a aproximadamente 7 mM o de aproximadamente 4,5 mM a aproximadamente 6,5 mM.

Por ejemplo, los procedimientos desvelados pueden incluir la aplicación tópica de una composición que tiene una alta concentración de un compuesto desvelado, por ejemplo, que proporciona una cantidad eficaz significativamente mayor que la cantidad necesaria para, por ejemplo, inducir el crecimiento del cabello. Por ejemplo, dicha concentración elevada de una composición de este tipo puede incluir de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1.000 mM o más de un compuesto desvelado, por ejemplo de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 100 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente, 100 mM o de aproximadamente 10mM a aproximadamente, 50 mM.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse a sujetos (animales y/o seres humanos) que necesiten dicho tratamiento en dosis que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará de un paciente a otro, no solo con el compuesto o composición particular seleccionados, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando, la edad y la afección del paciente, la medicación concurrente o dietas especiales seguidas por el paciente y otros factores que los expertos en la materia reconocerán, siendo la dosificación apropiada finalmente a discreción del médico encargado del tratamiento. Para tratar afecciones clínicas y enfermedades indicadas anteriormente, un compuesto o composición desvelado puede administrarse por vía oral, tópica, parenteral, mediante inhalación por pulverización o por vía rectal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos no tóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión.

La frecuencia de dosificación puede variar, dependiendo de factores tales como la vía de administración, la cantidad de dosificación y la enfermedad que se está tratando. Las frecuencias de dosificación de ejemplo son, al menos, una vez al día, al menos una vez a la semana y al menos una vez cada dos semanas.

Las formulaciones o composiciones contempladas comprenden un compuesto desvelado y típicamente también pueden incluir un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones contempladas se pueden administrar por diversos medios, dependiendo de su uso pretendido, como se sabe en la técnica. Las composiciones de la invención son para administración tópica. Estas formulaciones pueden prepararse por medios convencionales, y, si se desea, las composiciones desveladas se pueden mezclar con cualquier aditivo convencional, tal como un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, un auxiliar de la suspensión, un agente emulsionante o un agente de recubrimiento.

En las formulaciones desveladas en el presente documento, puede haber en los agentes formulados agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

5 Los procedimientos para preparar estas formulaciones incluyen la etapa de poner en asociación las composiciones desveladas en el presente documento con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima los agentes con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y, a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto.

10 Las suspensiones, además de la composición objeto, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, y mezclas de los mismos.

15 Las formas de dosificación para la administración transdérmica o tópica de una composición objeto incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con conservantes, tampones, o propulsores, que puedan ser necesarios.

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

20 Los polvos y aerosoles pueden contener, además de una composición objeto, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

25 Las composiciones y compuestos de la presente divulgación se pueden administrar alternativamente en aerosol. Esto se logra preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto. Se podría usar una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). Se pueden usar nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente a cizallamiento, lo que puede dar como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones objeto.

30 Generalmente, se fabrica un aerosol acuoso formulando una suspensión o solución acuosa de una composición objeto junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían con los requisitos de la composición objeto en particular, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como seroalbúmina, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.

35 Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden ser adecuadas para administración parenteral comprenden una composición sujeto en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que puedan reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes de suspensión o espesantes.

40 Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. La eficacia del tratamiento con las composiciones objeto puede determinarse de varias maneras conocidas por los expertos en la técnica.

50 A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes citados. De forma similar, cuando se describe que los procedimientos tienen, incluyen o comprenden etapas de procedimiento específicas, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento citadas. Excepto cuando se indique lo contrario, el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones son inmutables siempre que la invención siga siendo operable. Además, a menos que se indique otra cosa, se pueden llevar a cabo dos o más etapas o acciones simultáneamente.

55 **Ejemplos**

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden prepararse de varias maneras bien conocidas por los

expertos en la técnica de la síntesis orgánica. De manera más específica, los compuestos desvelados en el presente documento pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en el presente documento. En la descripción de los procedimientos sintéticos desvelados a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de la reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, pueden elegirse como condiciones estándar para esa reacción, a menos que se indique otra cosa. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debería ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica y, por lo tanto, se indican procedimientos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente por procedimientos estándar a partir de materiales conocidos.

Ejemplo 1 Preparación de ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiónico (N-Acetilo E2); Compuesto A

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

Ejemplo 2 Efectos del compuesto A sobre marcadores de células madre

El objetivo del presente estudio es determinar los efectos del compuesto A sobre marcadores de células madre en el folículo piloso mediante la evaluación de la expresión de los marcadores de las células madre K15 y K19.

25 Materiales y procedimientos

Especímenes de tejido

Se obtuvo piel del cuero cabelludo humano normal de 6 mujeres sometidas a cirugía de estiramiento facial de rutina, con obtención del consentimiento informado. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con las directrices de Helsinki, con la aprobación del comité de ética correspondiente. Los detalles sobre el origen del espécimen se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1. Detalles del espécimen.

	Edad	Región del cuero cabelludo
Paciente 1	48	Cuero cabelludo occipital
Paciente 2	56	Cuero cabelludo occipital
Paciente 3	59	Cuero cabelludo occipital
Paciente 4	55	Cuero cabelludo occipital
Paciente 5	68	Cuero cabelludo occipital
Paciente 6	67	Cuero cabelludo occipital

Microdissección del folículo piloso y cultivo de órganos

Los folículos pilosos (FP) en fase anágena VI pigmentados de forma normal (los FP grises/blancos se excluyeron del estudio) se microdisseccionaron de la piel del cuero cabelludo humano normal y del órgano cultivado siguiendo el modelo de Philpott. El compuesto A o vehículo se administró una vez para cada cambio de medio (es decir, cada 48 h/72 h). Una visión general de los procedimientos experimentales se presenta en la Figura 1.

Inmunohistoquímica cuantitativa con K15

Para investigar la expresión de la queratina K15, se usó el procedimiento de amplificación de señal de tiramida como se ha descrito previamente (Klopper y col., 2008). En resumen, las criosecciones fijadas con acetona se lavaron

tres veces durante 5 minutos usando tampón TNT (Tris-HCL NaCl Tween) (0,1 mol/l de Tris-HCl, pH 7,5; con 0,15 mol/l de NaCl y 0,05 % de Tween 20). Después, se bloqueó la peroxidasa de rábano picante mediante lavado con 3 % de H₂O₂ en solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante 15 minutos. Se realizó preincubación con la incubación de avidina y biotina durante 15 minutos y 5 % de suero normal de cabra en TNT durante 30 minutos con etapas de lavado entremedias. Se diluyó la K15 antihumano de ratón (clon LHK15, Chemicon, Billerica, EE. UU.) en TNT y se incubó durante la noche a 4 °C, seguido de un anticuerpo secundario de cabra anti-ratón biotinilado (1:200 en TNT) durante 45 minutos a TA. Después, se administró estreptavidina peroxidasa de rábano picante (kit TSA, Perkin-Elmer, Boston, MA, EE. UU.) (1:100 en TNT) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se amplificó mediante reactivo de amplificación de FITC-tiramida a TA durante 5 minutos (1:50 en diluyente de amplificación provisto con el kit). La intensidad de la inmunotinción se cuantificó mediante el software ImageJ (Institutos Nacionales de Salud). La intensidad de la inmunotinción de las regiones de referencia definidas en el FP se midió y se comparó entre los grupos control y N de tratamiento con el compuesto A. Se calculó el porcentaje de células positivas para K15 en comparación con la cantidad total de células en la SOR.

Inmunohistoquímica cuantitativa con K19

Se utilizó un protocolo descrito previamente para investigar la expresión de K19 (Kloepper y col., 2008). En resumen, las criosecciones fijadas con acetona se pretrataron con suero de cabra (10 % en solución salina tamponada con Tris, Dako). Las secciones se incubaron primero con anticuerpos primarios contra K19 (antihumanos de ratón: K19 - 1:10; durante la noche, a 4 °C; PROGEN, Heidelberg, Alemania;) y luego con inmunoglobulinas de cabra anti-ratón marcadas con FITC (1:200 en TBS, durante 45 minutos, a TA, Jackson ImmunoResearch) como anticuerpos secundarios. La contratinción se realizó con DAPI (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania). La intensidad de esta inmunotinción se cuantificó mediante el software ImageJ (Institutos Nacionales de Salud). La intensidad de la inmunotinción de las regiones de referencia definidas en el FP se midió y se comparó entre los grupos control y de tratamiento con el compuesto A. Se calculó el porcentaje de células positivas para K19 en comparación con la cantidad total de células en la SOR.

El análisis estadístico se realizó usando una prueba t de Student de dos colas para muestras no apareadas. Para fines de metanálisis, se realizó un total de seis ensayos (cada uno con FP de un individuo femenino diferente). Para la queratina 19, solo se disponía de 5 ensayos para el análisis, ya que el número de secciones de folículos pilosos utilizables para la inmunohistomorfometría cuantitativa no era suficiente para ejecutar también este parámetro. Para evitar la distorsión de los datos por experimentos individuales, se definieron criterios de exclusión rígidos que permitieron excluir un experimento individual (de 5-6) por parámetro de lectura. Dado que estos criterios de exclusión diferían para cada parámetro de estudio, se excluyeron diferentes experimentos (es decir, uno de 6 y uno de cada 5 en el caso del análisis de la queratina 19) para cada parámetro de ensayo. Los criterios de exclusión fueron: (i) la desviación más extrema de la tendencia de resultados mostrada por la mayoría de entre los 6 experimentos, para evitar la distorsión de los datos por valores atípicos (que pueden verse afectados, por ejemplo, por la medicación del paciente, el historial médico, etc.); y (ii) el incumplimiento de los criterios mínimos de calidad.

Resultados

La administración del compuesto A estimuló intensamente la inmunorreactividad de la queratina-15 a todas las concentraciones analizadas (Figuras 2 y 3), aunque no aumentó el número de células positivas para K15 (Figura 4). La administración del compuesto A también estimuló intensamente la inmunorreactividad de la queratina 19 a todas las concentraciones analizadas (Figura 5), y también tuvo un efecto estimulante sobre el número de células positivas para K19 en relación con el control (Figura 6). Los datos indican que el compuesto A posee propiedades "protectoras" de las células progenitoras/madre del folículo piloso.

Ejemplo 3 Efecto del compuesto A sobre el alargamiento del tallo piloso

El objetivo del presente estudio es determinar el efecto del compuesto A sobre el alargamiento del tallo piloso.

45 Materiales y procedimientos

Especímenes de tejido

Los detalles con respecto al origen del espécimen de tejido usados en el presente ejemplo son como se describe en el Ejemplo 2 anterior.

Medición de LDH

La actividad de la LDH en el sobrenadante puede servir como indicador de citotoxicidad y se midió siguiendo las instrucciones del fabricante (kit de detección de citotoxicidad; Roche, Mannheim, Alemania). La absorbancia de las muestras se midió a 490 nm usando un lector de placas ELISA.

Alargamiento del tallo piloso

Las mediciones de la longitud del tallo piloso de los FP se realizaron en FP individuales utilizando un microscopio

binocular invertido Zeiss con una retícula de medición ocular.

Estadificación del ciclo del FP

La estadificación del ciclo del FP se llevó a cabo según criterios morfológicos definidos previamente y se determinó el porcentaje de FP en fase anágena y en fase catágena temprana, media o tardía.

5 *Medidas de proliferación y apoptosis*

Para evaluar las células apoptóticas en la colocación con un marcador de proliferación Ki-67, se utilizó un procedimiento de doble tinción con extremo de muesca dUTP Ki-67/terminal (TUNEL). Las secciones de criostato se fijaron en paraformaldehído y ácido etanolacético (2:1) y se marcaron con digoxigenina-desoxi-UTP (kit de detección de apoptosis con ApopTag fluoresceína *in situ*; Intergen, Purchase, NY) en presencia de desoxinucleotidil transferasa terminal, seguido de incubación con un antisuero anti-Ki-67 de ratón (1:20 en PBS durante la noche a 4° C; Dako, Glostrup, Dinamarca). Las células positivas para TUNEL se visualizaron mediante un anticuerpo anti-digoxigenina conjugado con isotiocianato de fluoresceína (kit ApopTag), mientras que Ki-67 se detectó con un anticuerpo anti-ratón de cabra marcado con rodamina (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA). Los controles negativos se realizaron omitiendo la desoxinucleotidil transferasa terminal y el anticuerpo Ki-67. La contratinción se realizó con 4', 6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) (Roche Molecular Biochemicals GmbH, Mannheim, Alemania). Se realizó inmunohistomorfometría cuantitativa; Las células positivas para Ki-67-, TUNEL- o DAPI se contaron en una región de referencia previamente definida de la matriz del FP y se determinó el porcentaje de células positivas para Ki-67/TUNEL. El análisis estadístico se realizó usando una prueba t de Student de dos colas para muestras no apareadas. Para fines de metanálisis, se realizó un total de seis ensayos (cada uno con FP de un individuo femenino diferente). Para evitar la distorsión de los datos por experimentos individuales, se definieron criterios de exclusión rígidos que permitieron excluir un experimento individual (de 5-6) por parámetro de lectura. Dado que estos criterios de exclusión diferían para cada parámetro de estudio, se excluyeron diferentes experimentos (es decir, uno de 6) para cada parámetro de ensayo. Los criterios de exclusión fueron: (i) la desviación más extrema de la tendencia de resultados mostrada por la mayoría de entre los 6 experimentos, para evitar la distorsión de los datos por valores atípicos (que pueden verse afectados, por ejemplo, por la medicación del paciente, el historial médico, etc.); y (ii) el incumplimiento de los criterios mínimos de calidad.

Resultados

Actividad de LDH

La medición de la actividad de LDH en el sobrenadante (parámetro de muerte celular y lisis celular) mostró un ligero aumento de la actividad de LDH, solo a la dosis de 0,1 mM el día 6 (Figura 7). Esto sugiere una toxicidad muy baja de FP, si existe, asociada con el compuesto A en las condiciones de ensayo.

Alargamiento del tallo piloso

La administración del compuesto A inhibió ligeramente, pero significativamente, el alargamiento del tallo piloso a dosis alta (1 mM) (Figura 8). Las concentraciones más bajas no tuvieron efecto alguno sobre el alargamiento.

35 *Efectos del ciclo del cabello*

En general, el compuesto A indujo la fase catágena a todas las concentraciones, de acuerdo con la reducción del alargamiento del tallo piloso observada a la dosis alta (1 mM) (Figura 9). Una fuerte tendencia hacia la inducción de la fase catágena también fue evidente en el análisis de los 5 experimentos individuales (Figura 10).

40 Los datos indican que dosis altas del compuesto A (por ejemplo, 1 mM o más) inhiben el alargamiento del tallo piloso en los tallos pilosos del cuero cabelludo occipital de mujer. Además, todas las concentraciones analizadas del compuesto A tienen un efecto inductor de la fase catágena, que puede ser la base de la reducción del alargamiento observada a la dosis alta.

Referencias

45 Todas las publicaciones y patentes mencionadas en el presente documento, incluyendo los elementos enumerados a continuación, se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad como si cada publicación individual o patente se incorporara de forma específica e individual por referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluyendo las definiciones en el presente documento.

Equivalentes

50 Aunque se han discutido realizaciones específicas de la presente invención, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta memoria descriptiva. El ámbito completo de la invención debe determinarse por referencia a las reivindicaciones.

5 A menos que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc. utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener mediante la presente invención.

10 Las palabras "comprende/que comprende" y las palabras "que tiene/que incluye" cuando se usan en el presente documento con referencia a la presente invención se usan para especificar la presencia de características, números enteros, etapas o componentes indicados, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más de otras características, números enteros, etapas, componentes o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

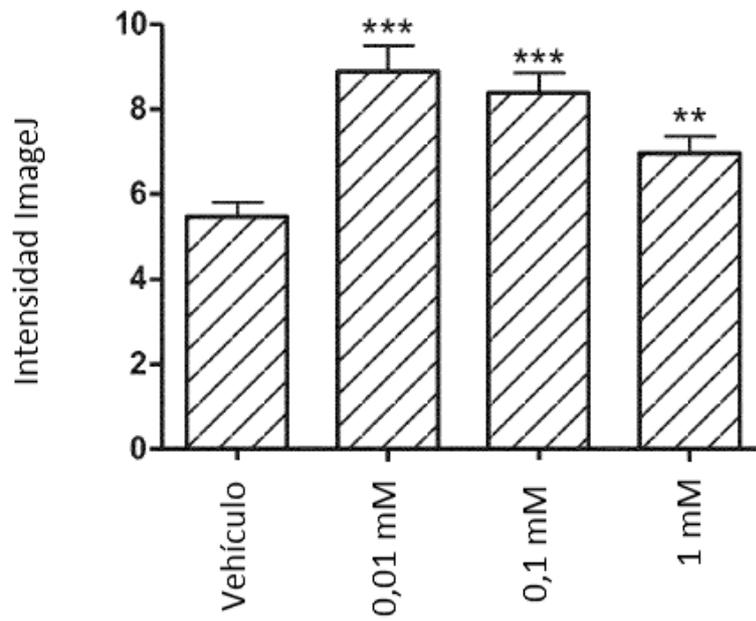
- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende ácido N-acetil-3-(4'-aminofenil)-2-metoxipropiónico o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o mejora del liquen planopilar en un paciente que lo necesite, en la que la composición es para administración tópica a dicho paciente.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un compuesto seleccionado del grupo que consiste en pioglitazona, rosiglitazona, doxiciclina, hidroxicloroquina, micofenolato mofetilo, rifampicina, clindamicina y espermidina.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el paciente es un ser humano.
- 10 4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el estereoisómero del ácido N-acetil-3- (4'-aminofenil) 2-metoxipropiónico es ácido N-acetil- (R)-3-(4'-ácido aminofenil)-2-metoxipropiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el estereoisómero del ácido N-acetil-3- (4'-aminofenil) 2-metoxipropiónico es ácido N-acetil- (S)-3-(4'-ácido aminofenil)-2-metoxipropiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición comprende una concentración de al menos aproximadamente 1 mM de ácido N-acetil-3- (4'-aminofenil) -2-metoxipropiónico o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición comprende una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM de ácido N-acetil-3- (4'-aminofenil) -2-metoxipropiónico o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Microdissección Medición de la longitud del cabello	Cambio medio+ adición de agente activo Medición de la longitud del cabello		Cambio medio+ adición de agente activo Medición de la longitud del cabello			Medición de la longitud del _cabello Inclusión



Agonista de PPARγ GMG-43AC

FIGURA 1



Día de cultivo 0-6

FIGURA 2

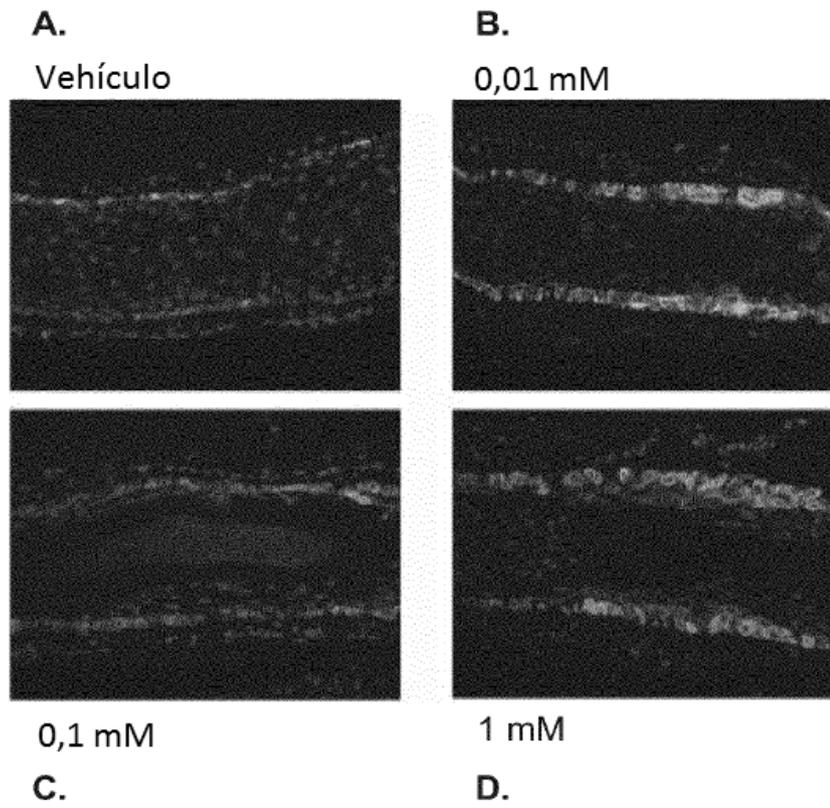


FIGURA 3

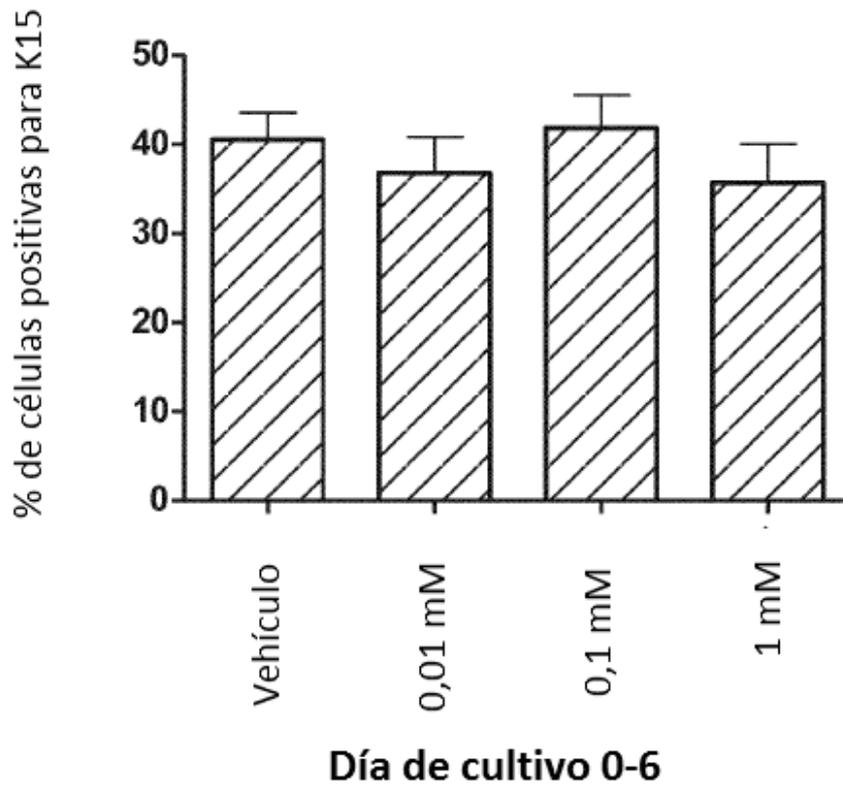


FIGURA 4

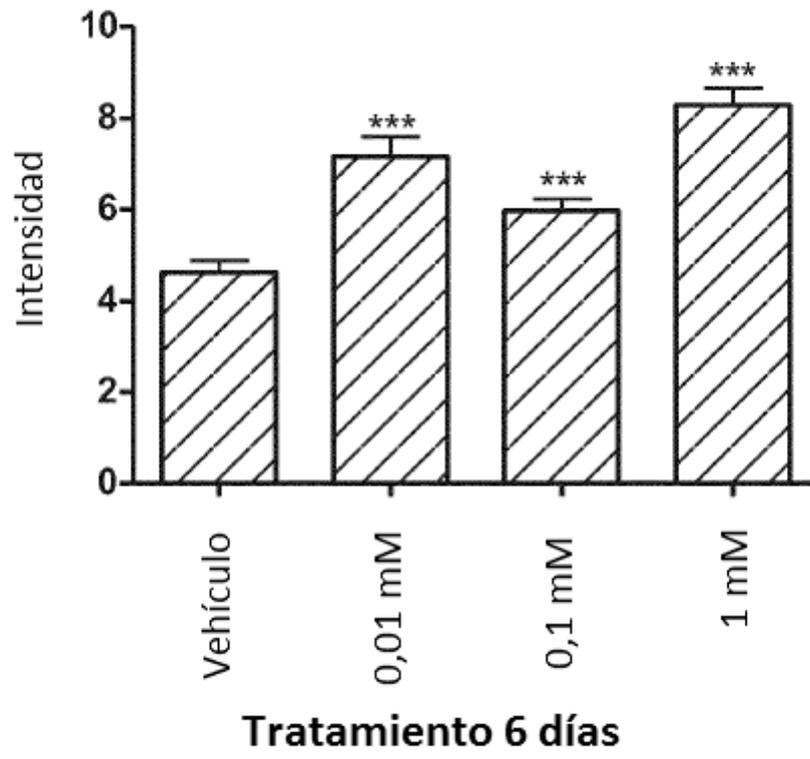


FIGURA 5

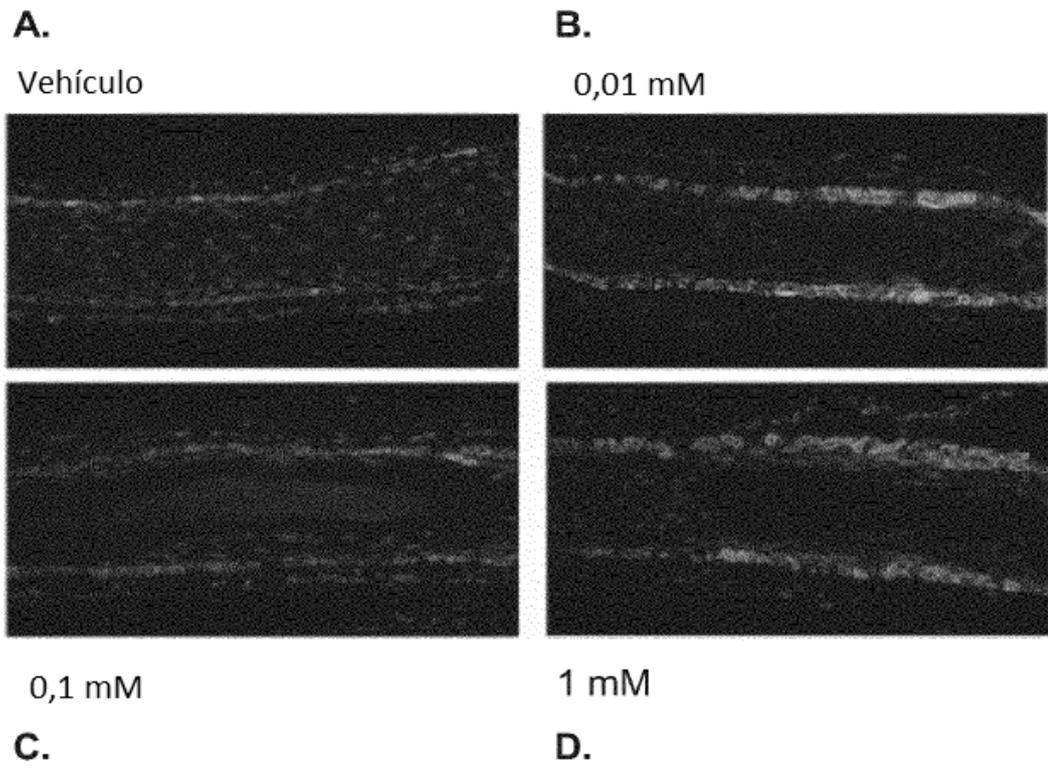


FIGURA 6

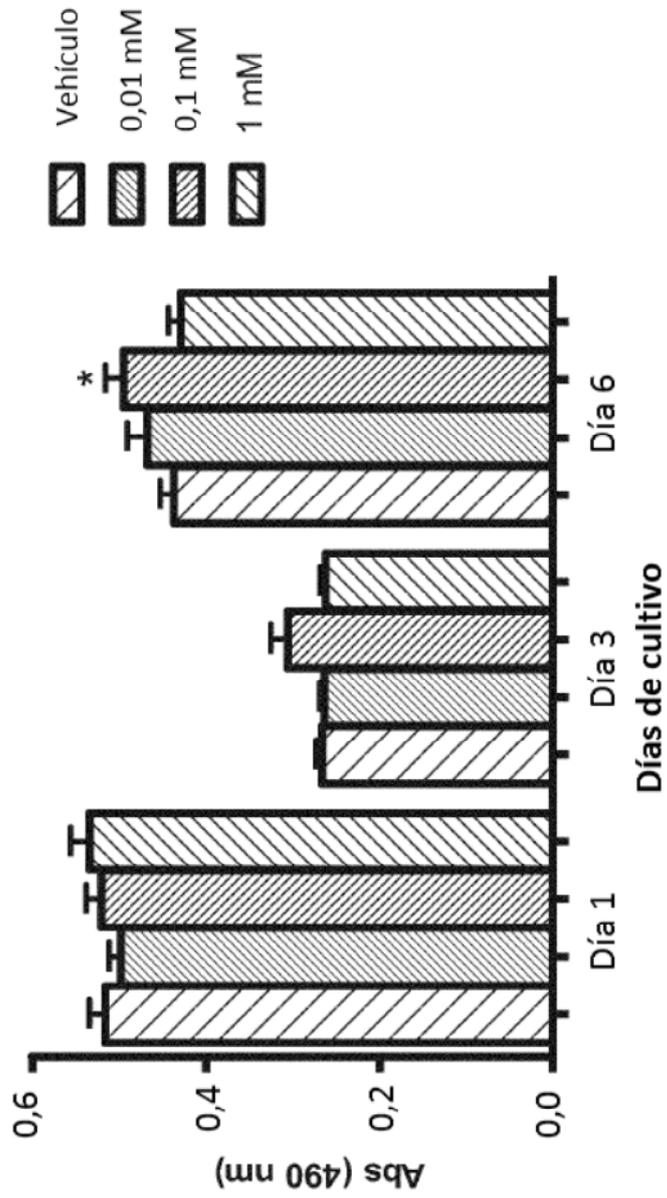


FIGURA 7

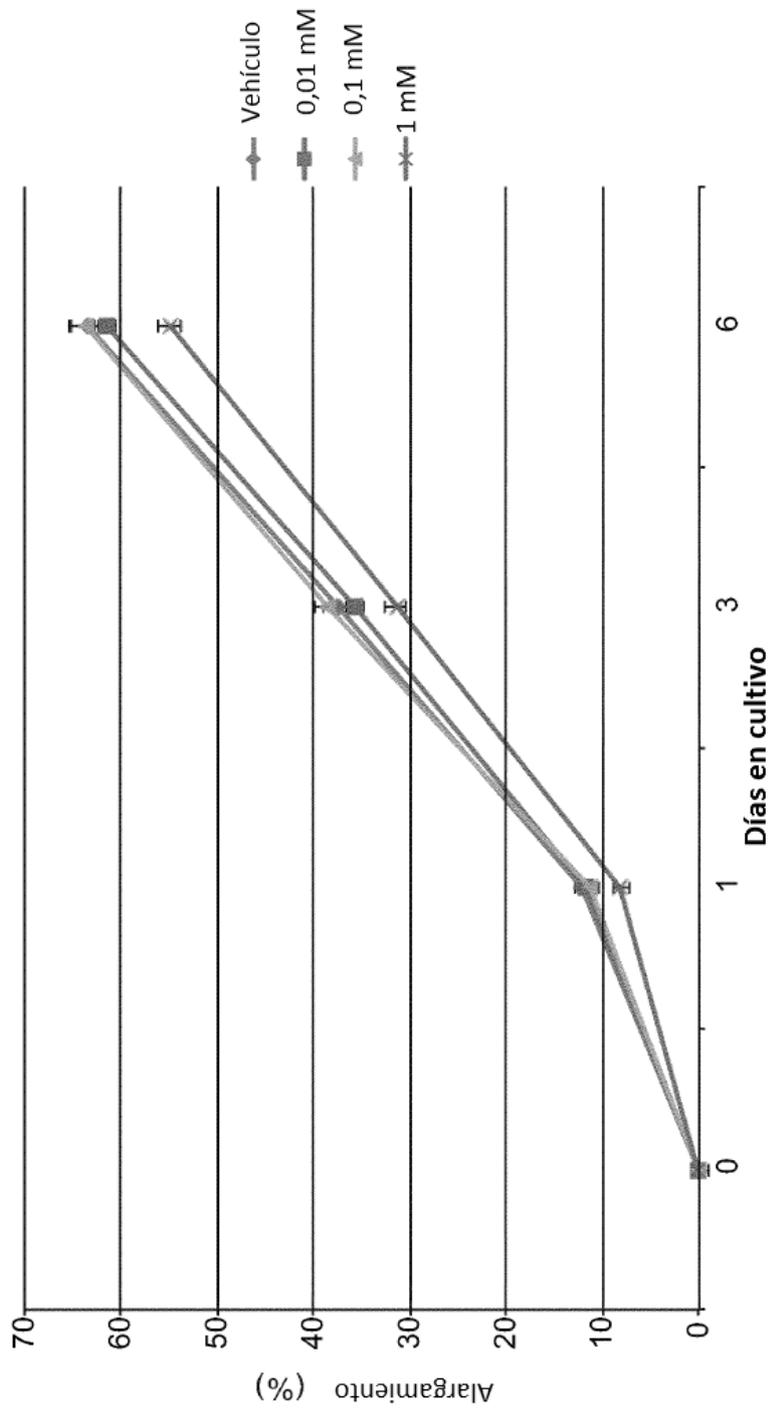


FIGURA 8

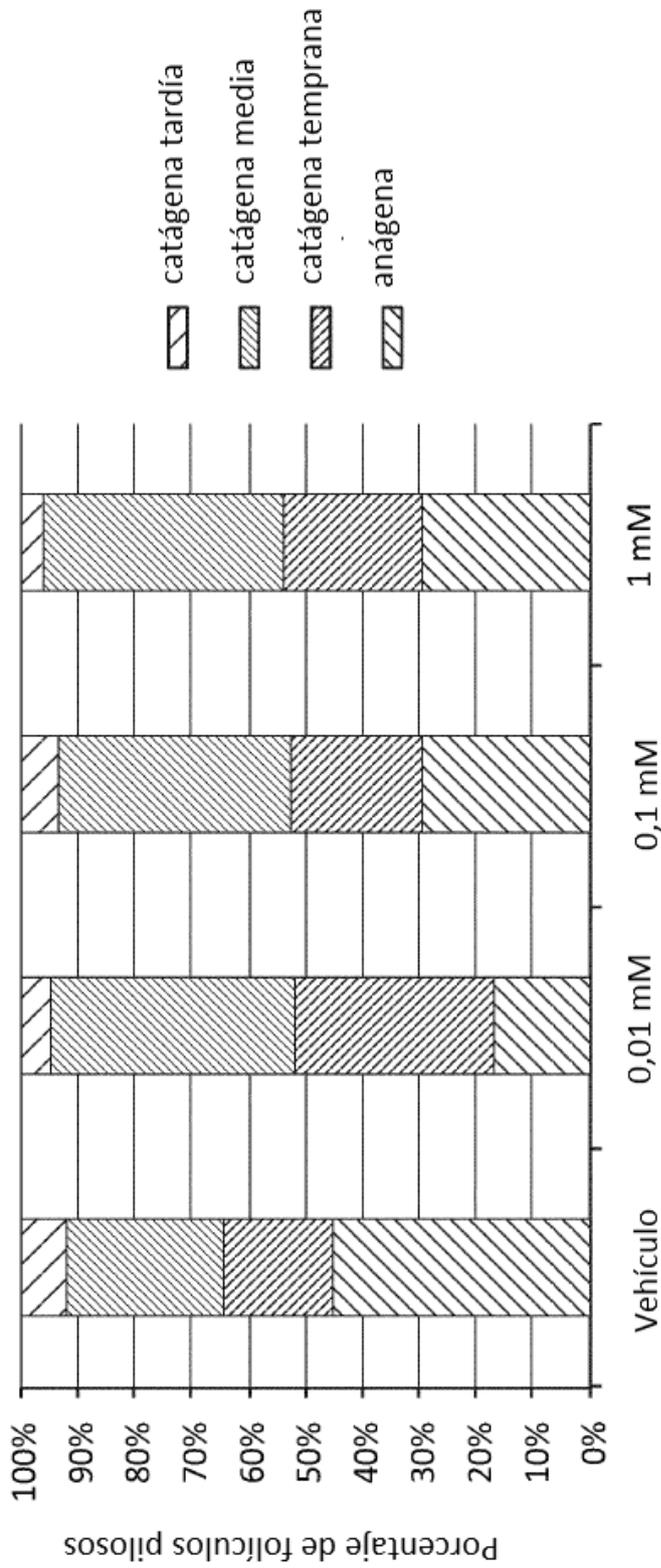


FIGURA 9

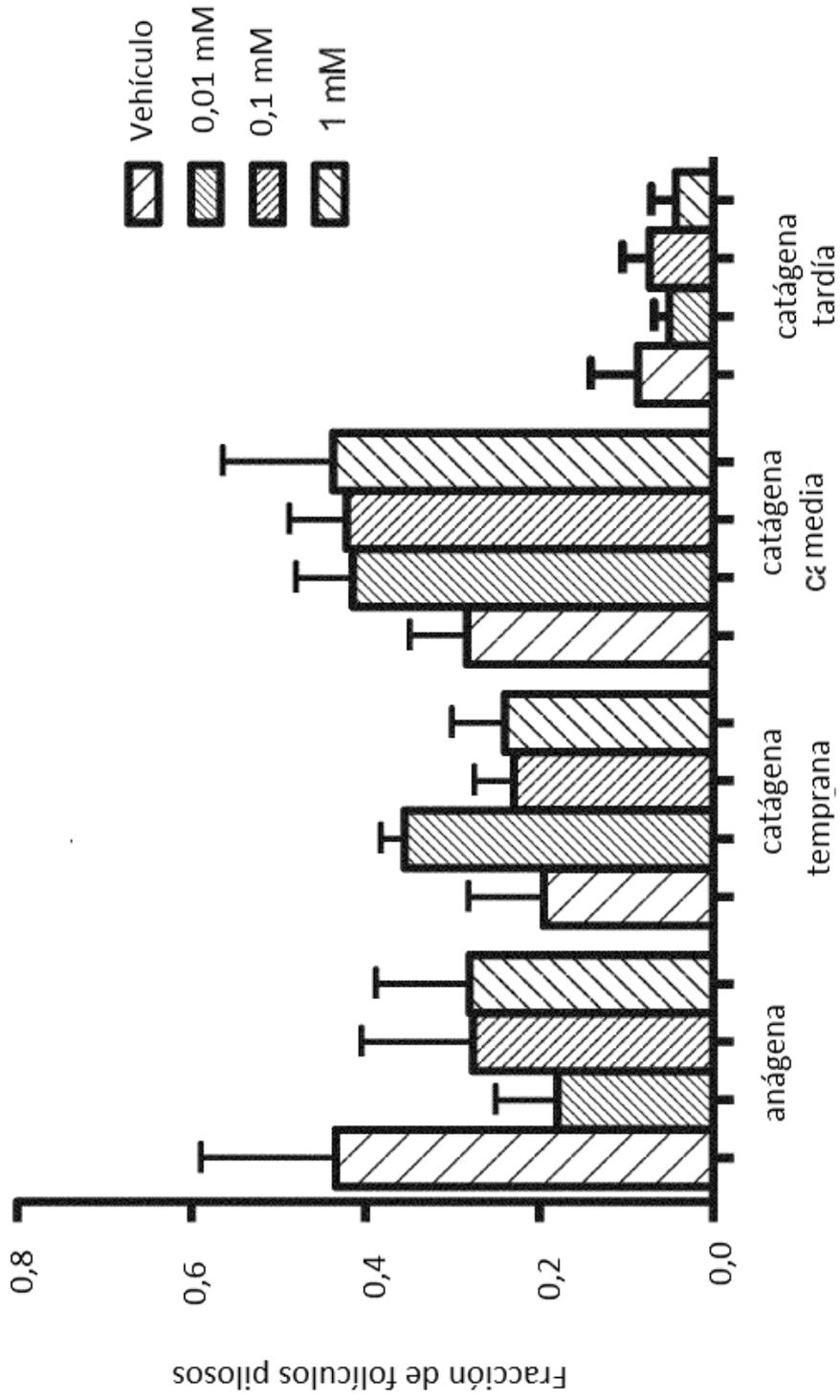


FIGURA 10