



**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

CARTA PATENTE Nº PI 1011226-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 1011226-0

**(22) Data do Depósito:** 16/02/2010

**(43) Data da Publicação Nacional:** 15/03/2016

**(51) Classificação Internacional:** A61K 8/42; A61P 17/14; A61K 31/196; A61Q 7/02.

**(30) Prioridade Unionista:** EP 09425056.0 de 16/02/2009; US 61/287,461 de 17/12/2009; US 61/179.062 de 18/05/2009.

**(54) Título:** USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA TRATAR CONDIÇÕES RELACIONADAS AO CABELO

**(73) Titular:** NOGRA PHARMA LIMITED. Endereço: Sir John Rogerson's Quay,33 Dublin, LS Dublin 2, IRLANDA(IE)

**(72) Inventor:** SERGIO BARONI; SALVATORE BELLINIA; FRANCESCA VITI.

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/091894 de 19/08/2010

**Prazo de Validade:** 20 (vinte) anos contados a partir de 16/02/2010, observadas as condições legais

**Expedida em:** 29/10/2019

Assinado digitalmente por:  
**Liane Elizabeth Caldeira Lage**  
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

## “USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA TRATAR CONDIÇÕES RELACIONADAS AO CABELO”

### PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica prioridade ao EP09425056.0, depositado em 16 de Fevereiro de 2009; U.S.S.N. 61/179062, depositado em 18 de Maio de 2009 e U.S.S.N. 61/287461, depositado em 17 de Dezembro de 2009, cada um dos quais é integralmente incorporado como referência neste relatório.

### FUNDAMENTOS

10 Os Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPARs) são membros da super família do receptor de hormônio nuclear, que são fatores de transcrição ativados pelo ligante que regulam a expressão gênica. Certos PPARs desempenham papéis na regulação da diferenciação celular, desenvolvimento e metabolismo de organismos superiores.

15 Três tipos de PPAR foram identificados: alfa, expressado no fígado, rim, coração e outros tecidos e órgãos, beta/delta, expressado, por exemplo, no cérebro, e gama, expressado em três formas: gama1, gama2 e gama3. Os receptores PPAR $\gamma$  foram associados com o estímulo da diferenciação de queratinócitos e serviram como um fármaco alvo potencial para vários estados de doença, incluindo distúrbios da pele, tais como psoríase e dermatite atópica. Além disso, a expressão de PPAR foi mostrada em folículos pilosos e pode estar envolvida no crescimento dos cabelos.

20 A perda capilar é um problema comum, que pode ser o resultado de enfermidade, distúrbio funcional ou disposição hereditária. Em alguns casos, a perda capilar pode estar localizada em um local específico no corpo (por exemplo, calvície masculina padrão) ou pode ocorrer em todo o corpo. A alopecia é um termo médico para a ausência ou perda de cabelo e pode ocorrer em pacientes submetidos ao tratamento contra o câncer ou outras  
25 doenças que exigem tratamento com fármacos citotóxicos.

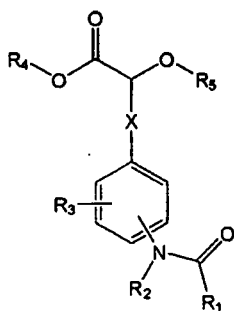
A despigmentação do cabelo também é um problema comum e é tipicamente um resultado do processo de envelhecimento. Em algum momento no processo de envelhecimento, as células tronco na base dos folículos pilosos responsáveis por produzir melanócitos (células que produzem e armazenam pigmento) produzem menos pigmento, até que o  
30 cabelo se torna despigmentado.

Conseqüentemente, agentes eficazes, tais como moduladores de PPAR, que são úteis no tratamento de tais distúrbios capilares, são necessários.

### SUMÁRIO

35 Em geral, esta divulgação é dirigida a métodos para tratar, melhorar ou substancialmente prevenir distúrbios ou condições relacionados ao cabelo. Por exemplo, é fornecido neste relatório um método para tratar ou melhorar uma condição relacionada ao cabelo em um paciente em necessidade do mesmo, o qual compreende administrar uma quantidade

eficaz ao paciente de uma composição que compreende um composto representado pela Fórmula I:



I

em que X é alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (por exemplo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, em que n é 1 ou 2), opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halogênio ou hidroxila;

R<sub>1</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquênica C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> e alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> (por exemplo, R<sub>1</sub> pode ser metila);

R<sub>2</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> é independentemente selecionado, para cada ocorrência, a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halogênio, hidroxila e nitro;

R<sub>4</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> é hidrogênio ou alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por exemplo, etila ou metila); ou sais farmacêticamente aceitáveis ou N-óxidos do mesmo; em que a composição compreende opcionalmente um portador. Um composto exemplar é ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiônico.

Por exemplo, métodos para tratar ou melhorar condições relacionadas ao cabelo são fornecidos neste relatório, tais como despigmentação capilar, crescimento dos cabelos limitado ou reduzido, perda capilar, vitiligo ou alopecia (por exemplo, alopecia anagênica, alopecia telogênica ou alopecia areata).

Um método de estimular o crescimento dos cabelos também é fornecido, o qual compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição (por exemplo, uma composição farmacêutica e/ou cosmeticamente aceitável) que compreende um composto divulgado neste relatório, tal como aquele representado pela Fórmula I acima. Por exemplo, tais composições podem ser topicamente administradas, em que a composição é farmacêutica ou cosmeticamente aceitável. Em algumas modalidades, é divulgada uma composição que pode compreender adicionalmente um agente estimulante dos cabelos.

Também são consideradas neste relatório as composições que incluem um composto representado pela Fórmula I ou II e, por exemplo, um excipiente farmacêticamente

aceitável.

Também fornecidos são os compostos representados pelas Fórmulas I e II para o uso em terapia e/ou para a preparação de um medicamento para o tratamento ou melhora da perda capilar ou despigmentação capilar.

## 5 BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 representa o estímulo do alongamento do eixo do cabelo para várias concentrações de N-acetil E2.

A Figura 2 representa o estímulo da pigmentação do folículo piloso humano com várias concentrações de N-acetil E2 usando histomorfometria de Fontana-Masson.

10 A Figura 3 representa a histoquímica de Fontana-Masson do folículo piloso com N-acetil E2.

A Figura 4 representa a imuno-histomorfometria de Ki67/Tunel do folículo observada com N-acetil E2.

15 A Figura 5 representa a expressão de K15 em folículos pilosos tratados com o composto A.

A Figura 6 representa a regulação de células K19 em folículos pilosos tratados com o composto A.

A Figura 7 representa os efeitos de um composto divulgado em queratinócitos humanos.

20 A Figura 8 representa a inibição de TNF alfa por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e um composto divulgado.

A Figura 9 representa a inibição sobre a expressão de mRNA de IL-6 induzida pela presença de IFN-gama.

A Figura 10 representa a inibição de um composto divulgado sobre a ativação de NF-kB.

25 A Figura 11 representa a inibição de um composto divulgado sobre a expressão da proteína de IL-6 induzida pela presença de LPS.

A Figura 12 representa o efeito de um composto divulgado sobre sebócitos humanos.

30 A Figura 13 representa a capacidade inibitória de um composto divulgado sobre a sebogênese induzida pelo estímulo do tipo lipídico.

A Figura 14 representa os resultados de um ensaio com ácido graxo (A) e análise de esqualeno (B) da inibição de sebogênese.

A Figura 15 representa o tratamento com ácido linoleico e testosterona com estímulo lipídico.

## 35 DESCRIÇÃO DETALHADA

As características e outros detalhes da divulgação serão agora mais particularmente descritos. Antes da descrição da presente invenção, certos termos utilizados no relatório

descritivo, exemplos e reivindicações anexas são coletados neste relatório. Estas definições devem ser lidas na luz do restante da divulgação e entendidas por uma pessoa habilitada na técnica. A menos que definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados neste relatório têm o mesmo significado como comumente entendido por uma pessoa de  
5 habilidade comum na técnica.

#### Definições

“Tratamento” inclui qualquer efeito, por exemplo, diminuição, redução, modulação ou eliminação, que resulta na melhora da condição, doença, distúrbio e semelhantes.

O termo “alquenila”, conforme usado neste relatório, se refere a um hidrocarboneto reto ou ramificado insaturado tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, tal como um grupo reto ou ramificado de 2 a 12, 2 a 10 ou 2 a 6 átomos de carbono, referido neste relatório como alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> e alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, respectivamente. Grupos alquenila exemplares incluem, mas não são limitados a, vinila, alila, butenila, pentenila, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila, 2-etil-hexenila, 2-propil-2-butenila, 4-(2-metil-  
10 3-butenio)-pentenila, etc.

O termo “alcóxi”, conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alquila ligado a um oxigênio (-O-alquil-). Grupos alcóxi exemplares incluem, mas não são limitados a, grupos com um grupo alquila, alquenila ou alquinila de 1 a 12, 1 a 8 ou 1 a 6 átomos de carbono, referidos neste relatório como alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, respectivamente. Grupos alcóxi exemplares incluem, mas não são limitados a metóxi, etóxi, etc. Similarmente, grupos “alquenóxi” exemplares incluem, mas não são limitados a vinilóxi, alilóxi, butenóxi, etc.

O termo “alquila”, conforme usado neste relatório, se refere a um hidrocarboneto reto ou ramificado saturado, tal como um grupo reto ou ramificado de 1 a 12, 1 a 10 ou 1 a 6  
25 átomos de carbono, referido neste relatório como alquila C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, respectivamente. Grupos alquila exemplares incluem, mas não são limitados a, metila, etila, propila, isopropila, 2-metil-1-propila, 2-metil-2-propila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-3-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 2-metil-1-pentila, 3-metil-1-pentila, 4-metil-1-pentila, 2-metil-2-pentila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 2,2-dimetil-1-butila, 3,3-dimetil-1-butila, 2-  
30 etil-1-butila, butila, isobutila, t-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, heptila, octila, etc. Em certas modalidades, alquila se refere a alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Em certas modalidades, cicloalquila se refere a cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Em algumas modalidades, os grupos alquila, alquenila e alquinila podem ser opcionalmente substituídos ou interrompidos por pelo menos um grupo selecionado a partir de  
35 alcanóila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, amido, amidino, amino, arila, arilalquila, azido, carbamato, carbonato, carbóxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato,

sulfeto, sulfonamido, sulfonila e tiocarbonila.

O termo “alquinila”, conforme usado neste relatório, se refere a um hidrocarboneto reto ou ramificado insaturado tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, tal como um grupo reto ou ramificado de 2 a 12, 2 a 8 ou 2 a 6 átomos de carbono, referido neste  
5 relatório como alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> e alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, respectivamente. Grupos alquinila exemplares incluem, mas não são limitados a, etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, metilpropinila, 4-metil-1-butinila, 4-propil-2-pentinila e 4-butil-2-hexinila, etc.

O termo “amida” ou “amido”, conforme usado neste relatório, se refere a um radical da forma -R<sub>a</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)-, -R<sub>a</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>- ou -C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, em que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> e R<sub>c</sub> são independentemente selecionados a partir de alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila,  
10 arilalquila, carbamato, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidrogênio, hidroxila, cetona e nitro. A amida pode ser ligada a um outro grupo através do carbono, nitrogênio, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> ou R<sub>a</sub>. A amida também pode ser cíclica, por exemplo, R<sub>b</sub> e R<sub>c</sub>, R<sub>a</sub> e R<sub>b</sub> ou R<sub>a</sub> e R<sub>c</sub> podem ser unidos para formar um anel de 3 a 12 membros, tal  
15 como um anel de 3 a 10 membros ou um anel de 5 a 6 membros. O termo “carboxamido” se refere à estrutura -C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>.

O termo “amidino”, conforme usado neste relatório, se refere a um radical da forma -C(=NR)NR'R", onde R, R' e R" podem ser independentemente selecionados a partir de alquila, alquenila, alquinila, amida, arila, arilalquila, ciano, cicloalquila, haloalquila, heteroarila,  
20 heterociclila, hidroxila, cetona e nitro.

O termo “amina” ou “amino”, conforme usado neste relatório, se refere a um radical da forma -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -N(R<sub>d</sub>)R<sub>e</sub>- ou -R<sub>e</sub>N(R<sub>d</sub>)R<sub>f</sub>, onde R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub> e R<sub>f</sub> são independentemente selecionados a partir de alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, amida, amino, arila, arilalquila, carbamato, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidrogênio, hidroxila, cetona e nitro. O amino pode ser ligado ao grupo molecular precursor através do nitrogênio, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub> ou R<sub>f</sub>. O amino também pode ser cíclico, por exemplo, quaisquer dois de R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub> ou R<sub>f</sub> podem ser reunidos ou com o N para formar um anel de 3 a 12 membros, por exemplo, morfolino ou piperidinila. O termo amino também inclui o sal de amônio quaternário correspondente de qualquer grupo amino, por exemplo, -[N(R<sub>d</sub>)(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>)]<sup>+</sup>. Grupos amino exemplares incluem grupos aminoalquila, em que pelo menos um entre R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub> ou R<sub>f</sub> é um grupo alquila.  
25  
30

O termo “arila”, conforme usado neste relatório, se refere a um sistema de anel aromático mono, bi ou multicarbocíclico. Em certas modalidades, arila se refere a um anel de 5 a 6 membros monocíclico e/ou bicíclico. O anel aromático pode ser substituído em uma ou mais posições de anel com substituintes selecionados a partir de alcanóila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, amido, amidino, amino, arila, arilalquila, azido, carbamato, carbonato, carbóxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterocicli-  
35

la, hidroxila, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfeto, sulfonamido, sulfonila e tiocarbonila. O termo "arila" também inclui sistemas de anel policíclico tendo dois ou mais anéis cíclicos, em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes (os anéis são "anéis fundidos"), em que pelo menos um entre os anéis é aromático, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas e/ou arilas. Grupos arila exemplares incluem, mas não são limitados a, fenila, toliila, antracena, fluorenila, indenila, azulenila e naftila, assim como porções carbocíclicas benzo-fundidas, tais como 5,6,7,8-tetra-hidronaftila.

5 O termo "arilalquila", conforme usado neste relatório, se refere a um grupo arila tendo pelo menos um substituinte alquila, por exemplo, -aril-alquil-. Grupos arilalquila exemplares incluem, mas não são limitados a, arilalquilas tendo um sistema de anel aromático monocíclico, em que o anel compreende 6 átomos de carbono. Por exemplo, "fenilalquila" inclui fenilalquila C<sub>4</sub>, benzila, 1-feniletila, 2-feniletila, etc.

O termo "carbonila", conforme usado neste relatório, se refere ao radical -C(O)-.

15 O termo "carboxamido", conforme usado neste relatório, se refere ao radical -C(O)NRR', onde R e R' podem ser os mesmos ou diferentes. R e R' podem ser selecionados, por exemplo, a partir de alquila, arila, arilalquila, cicloalquila, formila, haloalquila, heteroarila e heterociclila.

O termo "carbóxi", conforme usado neste relatório, se refere ao radical -COOH ou seus sais correspondentes, por exemplo, -COONa, etc.

O termo "ciano", conforme usado neste relatório, se refere ao radical -CN.

O termo "cicloalcóxi", conforme usado neste relatório, se refere a um grupo cicloalquila ligado a um oxigênio.

25 O termo "cicloalquila", conforme usado neste relatório, se refere a um grupo hidrocarboneto monovalente, saturado ou insaturado, cíclico, bicíclico ou bicíclico ligado em ponte de 3 a 12, 3 a 8, 4 a 8 ou 4 a 6 carbonos, referido neste relatório, por exemplo, como "cicloalquila C<sub>4-8</sub>" derivado de um cicloalcano. Grupos cicloalquila exemplares incluem, mas não são limitados a, ciclo-hexanos, ciclo-hexenos, ciclopentanos, ciclopentenos, ciclobutanos e ciclopropanos. Grupos cicloalquila podem ser substituídos com alcanóila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, amido, amidino, amino, arila, arilalquila, azido, carbamato, carbonato, carbóxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfeto, sulfonamido, sulfonila e tiocarbonila. Grupos cicloalquila podem ser fundidos a outros grupos cicloalquila, arila ou heterociclila. Em certas modalidades, cicloalquila se refere a alquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

35 Os termos "halo" ou "halogênio" ou "Hal", conforme usado neste relatório, se referem a F, Cl, Br ou I.

O termo "haloalquila", conforme usado neste relatório, se refere a um grupo alquila

substituído com um ou mais átomos de halogênio.

O termo “nitro”, conforme usado neste relatório, se refere ao radical  $-\text{NO}_2$ .

O termo “fenila”, conforme usado neste relatório, se refere a um anel aromático carbocíclico de 6 membros. O grupo fenila também pode ser fundido a um anel ciclo-hexano ou  
5 ciclo-pentano. O fenila pode ser substituído com um ou mais substituintes, incluindo alcanola, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, amido, amidino, amino, arila, arilalquila, azido, carbamato, carbonato, carbóxi, ciano, cicloalquila, éster, éter, formila, halogênio, haloalquila, heteroarila, heterociclila, hidroxila, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfeto, sulfonamido, sulfonila e tiocarbonila.

10 O termo “fosfato”, conforme usado neste relatório, se refere ao radical  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{\text{aa}})_2$  ou seus ânions. O termo “fosfanato” se refere ao radical  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{\text{aa}})_2$  ou seus ânions. O termo “fosfinato” se refere ao radical  $-\text{PR}_{\text{aa}}(\text{O})(\text{OR}_{\text{aa}})$  ou seu ânion, onde cada  $\text{R}_{\text{aa}}$  pode ser selecionado, por exemplo, a partir de alquila, alquenila, alquinila, arila, arilalquila, cicloalquila, hidrogênio, haloalquila, heteroarila e heterociclila.

15 O termo “portador farmacologicamente aceitável” ou “excipiente farmacologicamente aceitável”, conforme usado neste relatório, se refere a quaisquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes isotônicos e retardadores de absorção e semelhantes, que são compatíveis com a administração farmacêutica. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é bem conhecido na técnica. As composições  
20 também podem conter outros compostos ativos que fornecem funções terapêuticas suplementares, adicionais ou acentuadas.

O termo “composição farmacêutica”, conforme usado neste relatório, se refere a uma composição que compreende pelo menos um composto divulgado neste relatório formulado com um ou mais portadores farmacologicamente aceitáveis.

25 “Indivíduo”, “paciente” ou “sujeito” são permutavelmente usados e incluem qualquer animal, incluindo mamíferos, preferivelmente camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, bovinos, ovelhas, cavalos ou primatas e, mais preferivelmente, seres humanos. Os compostos da invenção podem ser administrados a um mamífero, tal como um ser humano, mas também podem ser administrados a outros mamíferos, tais como um  
30 animal em necessidade de tratamento veterinário, por exemplo, animais domésticos (por exemplo, cães, gatos e semelhantes), animais de criação (por exemplo, vacas, ovelhas, porcos, cavalos e semelhantes) e animais de laboratório (por exemplo, ratos, camundongos, porquinhos-da-índia e semelhantes). O mamífero tratado nos métodos da invenção é desejavelmente um mamífero no qual a modulação de receptores PPAR e/ou EGF é desejada.  
35 “Modulação” inclui antagonismo (por exemplo, inibição), agonismo, antagonismo parcial e/ou agonismo parcial.

No presente relatório descritivo, o termo “quantidade terapêuticamente eficaz” signi-



fica a quantidade do composto objeto que evocará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano, a qual está sendo procurada pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. Os compostos da invenção são administrados em quantidades terapêuticamente eficazes para tratar uma doença. Alternativamente, uma quantidade

5 terapêuticamente eficaz de um composto é a quantidade exigida para obter um efeito terapêutico e/ou profilático desejado, tal como uma quantidade que resulta na prevenção ou uma diminuição nos sintomas associados com uma doença associada com os receptores PPAR e/ou EGF.

O termo “sal(s) farmacologicamente aceitável(s)”, conforme usado neste relatório, se

10 refere a sais de grupos ácidos ou básicos que podem estar presentes nos compostos usados nas presentes composições. Os compostos incluídos nas presentes composições que são básicos em natureza são capazes de formar uma ampla variedade de sais com vários ácidos inorgânico e orgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis de tais compostos básicos são aqueles que for-

15 mam sais de adição de ácido não tóxicos, isto é, sais contendo ânions farmacologicamente aceitáveis, incluindo, mas não limitados a sais de malato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gliconato, glicuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, *p*-toluenossulfonato e pamoato (isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-hidróxi-3-naftoato)). Os compostos incluídos nas presentes composições que incluem uma porção amino podem formar sais farmacologicamente aceitáveis com vários aminoácidos, além dos ácidos mencionados acima. Os compostos incluídos nas presentes composições que são ácidos em natureza são capazes de formar sais de base com vários

25 cátions farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem sais de metal alcalino ou metal alcalino terroso e, particularmente, sais de cálcio, magnésio, sódio, lítio, zinco, potássio e ferro.

Os compostos da divulgação podem conter um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e, portanto, existem como estereoisômeros, tais como isômeros geométricos, enantiômeros ou diastereômeros. O termo “estereoisômeros”, quando usado neste relatório,

30 consiste de todos os isômeros geométricos, enantiômeros ou diastereômeros. Estes compostos podem ser designados pelos símbolos “R” ou “S”, dependendo da configuração dos substituintes em torno do átomo de carbono estereogênico. A presente invenção abrange vários estereoisômeros destes compostos e misturas dos mesmos. Os estereoisômeros incluem enantiômeros e diastereômeros. As misturas de enantiômeros ou diastereômeros podem ser designadas “(±)” na nomenclatura, mas o técnico habilitado reconhecerá que uma estrutura pode denotar implicitamente um centro quiral.

35

Estereoisômeros individuais dos compostos da presente invenção podem ser sinteticamente preparados a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis que contêm centros assimétricos ou estereogênicos, ou através da preparação de misturas racêmicas, seguido por métodos de resolução bem conhecidos àqueles de habilidade comum na técnica. Estes métodos de resolução são exemplificados pela (1) ligação de uma mistura de enantiômeros a um auxiliar quiral, separação da mistura resultante de diastereômeros através de recristalização ou cromatografia e liberação do produto opticamente puro a partir do auxiliar, (2) formação de sal utilizando um agente de resolução opticamente ativo ou (3) separação direta da mistura de enantiômeros ópticos em colunas cromatográficas quirais. Misturas estereoisoméricas também podem ser resolvidas em seus estereoisômeros componentes através de métodos bem conhecidos, tais como cromatografia em fase gasosa quiral, cromatografia líquida de alto desempenho em fase quiral, cristalização do composto como um complexo de sal quiral ou cristalização do composto em um solvente quiral. Os estereoisômeros também podem ser obtidos a partir de intermediários estereomericamente puros, reagentes e catalisadores através de métodos assimétricos sintéticos bem conhecidos.

Os isômeros geométricos também podem existir nos compostos da presente invenção. O símbolo  $\equiv$  denota uma ligação que pode ser uma ligação única, dupla ou tripla, conforme descrito neste relatório. A presente invenção abrange vários isômeros geométricos e misturas dos mesmos resultantes do arranjo de substituintes em torno de uma ligação dupla carbono-carbono ou arranjo de substituintes em torno de um anel carbocíclico. Os substituintes em torno de uma ligação dupla carbono-carbono são designados na configuração "Z" ou "E", em que os termos "Z" e "E" são usados de acordo com os padrões da IUPAC. A menos que de outro modo especificado, as estruturas que representam as ligações duplas abrangem os isômeros "E" e "Z".

Os substituintes em torno de uma ligação dupla carbono-carbono podem ser alternativamente referidos como "cis" ou "trans", onde "cis" representa os substituintes no mesmo lado da ligação dupla e "trans" representa os substituintes nos lados opostos da ligação dupla. O arranjo de substituintes em torno de um anel carbocíclico é designado "cis" ou "trans". O termo "cis" representa os substituintes no mesmo lado do plano do anel e o termo "trans" representa os substituintes em lados opostos do plano do anel. As misturas dos compostos nos quais os substituintes estão dispostos no mesmo lado e lados opostos do plano do anel são designadas "cis/trans".

Os compostos divulgados neste relatório podem existir nas formas solvatadas e não solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis, tais como água, etanol e semelhantes. A invenção abrange as formas solvatadas e não solvatadas. Em uma modalidade, o composto é amorfo. Em uma modalidade, o composto é um polimorfo. Em uma outra modalidade, o composto está em uma forma cristalina.

A invenção também abrange compostos isotopicamente marcados da invenção que são idênticos àqueles citados neste relatório, exceto que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tais como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  e  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

Certos compostos isotopicamente marcados divulgados (por exemplo, aqueles marcados com  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$ ) são úteis nos ensaios com os compostos e/ou distribuição de tecido-substrato. Isótopos tritiados (isto é,  $^3\text{H}$ ) e carbono 14 (isto é,  $^{14}\text{C}$ ) são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados, tais como deutério (isto é,  $^2\text{H}$ ), pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica (por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou exigências de dosagem reduzidas) e, conseqüentemente, pode ser preferida em algumas circunstâncias. Os compostos isotopicamente marcados da invenção podem ser geralmente preparados por procedimentos seguintes análogos àqueles divulgados, por exemplo, nos Exemplos neste relatório, através da substituição de um reagente isotopicamente marcado por um reagente não isotopicamente marcado.

O termo "pró-fármaco" se refere a compostos que são transformados *in vivo* para fornecer um composto divulgado ou um sal farmacologicamente aceitável, hidrato ou solvato do composto. A transformação pode ocorrer por vários mecanismos, tais como através da hidrólise no sangue. Por exemplo, se um composto da invenção ou um sal farmacologicamente aceitável, hidrato ou solvato do composto contém um grupo funcional em ácido carboxílico, um pró-fármaco pode compreender um éster formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo de ácido com um grupo, tal como alquila ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), alcanoiloximetila ( $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ ), 1-(alcanoilóxi)etila tendo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoilóxi)etila tendo de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarbonilóxi)etila tendo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarbonilóxi)etila tendo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometila tendo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxicarbonil)amino)etila tendo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidila, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-N,N-alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )alquila ( $\text{C}_2\text{-C}_3$ ) (tal como  $\beta$ -dimetilaminoetila), carbamoil-alquila ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), N,N-dialquilcarbamoil ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-alquila ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) e piperidino-, pirrolidino- ou morfolinoalquila ( $\text{C}_2\text{-C}_3$ ).

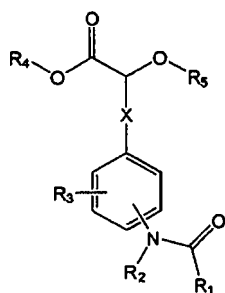
Similarmente, se um composto da invenção contém um grupo funcional em álcool, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo álcool com um grupo, tal como alcanoiloximetila ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), 1-(alcanoilóxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))etila, 1-metil-1-(alcanoilóxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))etila, alcóxicarboniloximetila ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), N-alcóxicarbonilaminometila ( $\text{C}_1\text{-$

C<sub>6</sub>), succinoila, alcanóila (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), α-aminoalcanoila (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilacila e α-aminoacila ou α-aminoacil-α-aminoacila, onde cada grupo α-aminoacila é independentemente selecionado a partir dos L-aminoácidos que ocorrem naturalmente, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(Oalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> ou glicosila (o radical resultante da remoção de um grupo hidroxila da forma hemiacetal de um carboidrato).

Se um composto da invenção incorpora um grupo funcional em amina, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição de um átomo de hidrogênio no grupo amina com um grupo, tal como R-carbonila, RO-carbonila, NRR'-carbonila, onde R e R' são independentemente alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), benzila, ou R-carbonila é um α-aminoacila natural ou α-aminoacila natural-α-aminoacila natural, -C(OH)C(O)OY<sup>1</sup>, em que Y<sup>1</sup> é H, alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou benzila, -C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup>, em que Y<sup>2</sup> é alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e Y<sup>3</sup> é alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxialquila (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou mono-N- ou di-N,N-alquilaminoalquila (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(Y<sup>4</sup>)Y<sup>5</sup>, em que Y<sup>4</sup> é H ou metila e Y<sup>5</sup> é mono-N- ou di-N,N-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), morfolino, piperidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila.

### 15 Compostos

A divulgação fornece, pelo menos em parte, compostos representados pela fórmula I, conforme representado abaixo. Também são consideradas neste relatório as composições que incluem um composto representado pela fórmula I e, por exemplo, um portador ou excipiente farmacêutica ou cosmeticamente aceitável.



20 I

em que X é alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halogênio ou hidroxila;

R<sub>1</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> e alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

25 R<sub>2</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> é independentemente selecionado, para cada ocorrência, a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halogênio, hidroxila e nitro;

R<sub>4</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

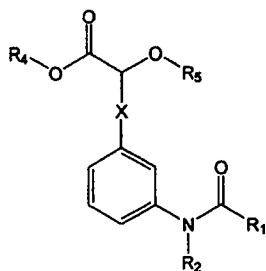
30 R<sub>5</sub> é alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou N-óxidos do mesmo.

Em uma modalidade,  $R_1$  pode ser alquila  $C_1-C_6$ , tal como metila. Em uma modalidade,  $R_2$  pode ser hidrogênio. Em uma outra modalidade,  $R_3$  pode ser selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila  $C_1-C_6$ , halogênio e hidroxila. Em uma outra modalidade,  $R_3$  pode ser hidrogênio. Em uma modalidade,  $R_4$  e  $R_5$  podem ser alquila  $C_1-C_6$ . Em uma outra modalidade,  $R_4$  pode ser hidrogênio e  $R_5$  pode ser metila. Em uma modalidade, X

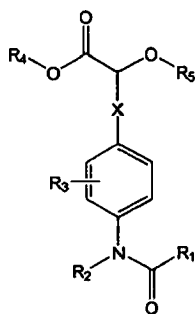
pode ser  $(CH_2)_n$ , em que n é 1 ou 2, tal como 1.

Em uma outra modalidade,  $-NR_2-COR_1$  pode estar na posição meta em relação a X, conforme mostrado na fórmula III.



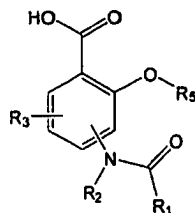
III

Em uma outra modalidade,  $-NR_2-COR_1$  pode estar na posição para em relação a X, conforme mostrado na fórmula IV.



IV

A divulgação fornece, pelo menos em parte, compostos representados pela fórmula II, conforme representado abaixo. Também são consideradas neste relatório as composições que incluem um composto representado pela fórmula II e, por exemplo, um portador farmaceuticamente aceitável.



II

em que  $R_1$  é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila  $C_1-C_6$ , cicloalquila  $C_3-C_6$ , alquenila  $C_2-C_6$  e alquinila  $C_2-C_6$ ;

$R_2$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila  $C_1-C_6$ ;

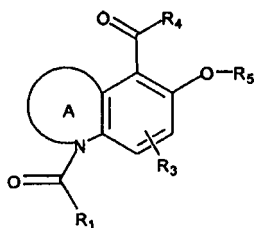
$R_3$  é independentemente selecionado, para cada ocorrência, a partir do grupo que

consiste de hidrogênio, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halogênio, hidroxila e nitro;

R<sub>5</sub> é hidrogênio ou alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou N-óxidos do mesmo.

- 5 Os compostos da Fórmula V também são considerados, conforme mostrado abaixo, assim como as composições que incluem um composto representado pela fórmula V e, por exemplo, um portador farmaceuticamente aceitável.



V

- em que R<sub>1</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> e alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> é independentemente selecionado, para cada ocorrência, a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halogênio, hidroxila e nitro;

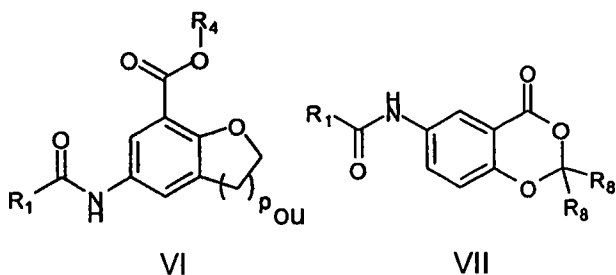
R<sub>4</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 15 R<sub>5</sub> é hidrogênio ou alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; e

A é um heterociclo de cinco ou seis membros fundido; ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou N-óxidos do mesmo.

- Em uma modalidade, R<sub>1</sub> pode ser alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metila. Em uma outra modalidade, R<sub>1</sub> e R<sub>3</sub> podem ser alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como metila. Em uma modalidade, R<sub>2</sub> pode ser hidrogênio.

Em algumas modalidades, um composto pode ser representado por



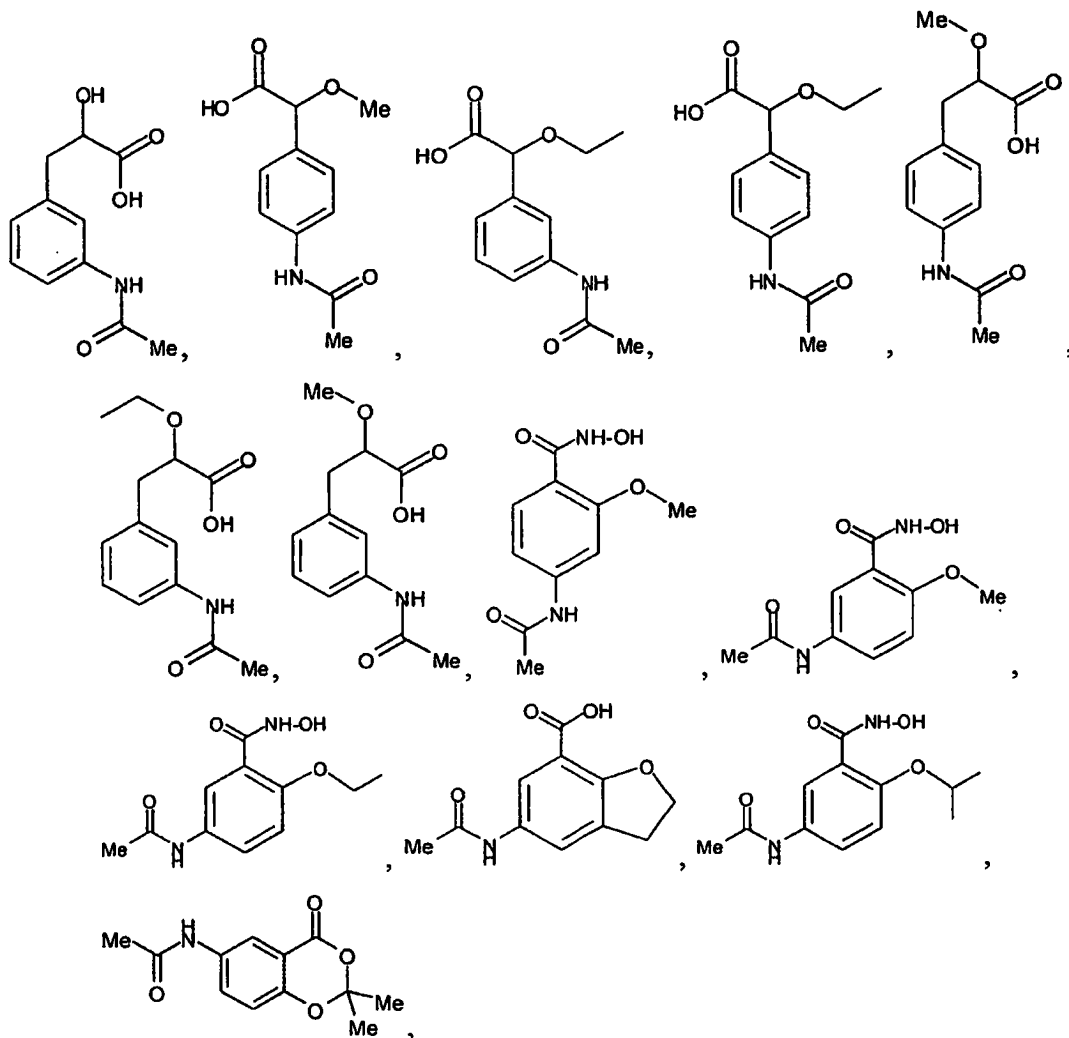
em que p é 1 ou 2;

- R<sub>1</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> e alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>4</sub> e R<sub>8</sub> são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou N-óxidos do mesmo.

Compostos considerados, e composições farmacêuticas, que compreendem pelo menos um composto, podem ser selecionados a partir do grupo que consiste de: ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiônico (Composto A), ácido N-acetil-(S)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiônico (Composto B), ácido N-acetil-(S)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiônico racêmico (composto AB);



4-acetamino-N-hidróxi-2-metoxibenzamida; ácido 1-acetil-6-metóxi-1,2,3,4-tetra-hidroquinolino-5-carboxílico, ácido 5-acetamido-2-hidroxibenzoico (por exemplo, ácido 5-aminossalicílico acetalilado) ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou N-óxidos dos mesmos.

A presente divulgação também fornece composições farmacêuticas que compreendem compostos divulgados neste relatório formulados com um ou mais portadores farmacêutica ou cosmeticamente aceitáveis. Estas formulações incluem aquelas adequadas para administração oral, retal, tópica, bucal e parenteral (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intradérmica ou intravenosa) ou para uso tópico, por exemplo, como um produto cosmético. A maior parte das formas adequadas de administração, em qualquer caso fornecido, depende do grau e severidade da condição tratada e da natureza do composto particular usado.

#### Aplicações Terapêuticas

A divulgação ainda fornece, em algumas modalidades, métodos de modular a ativi-

dade de um ou mais receptores PPAR e/ou EGF, os quais compreendem expor o dito receptor a um composto da invenção. Por exemplo, métodos para tratar uma doença associada com a expressão ou atividade de um ou mais receptores PPAR e/ou EGF em um paciente, os quais compreendem administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, são fornecidos neste relatório.

A divulgação é dirigida, pelo menos em parte, ao tratamento ou melhora dos distúrbios capilares usando, por exemplo, um composto divulgado. Por exemplo, métodos de estimular o crescimento dos cabelos são fornecidos, nos quais um composto divulgado (ou, por exemplo, uma composição que inclui um composto divulgado) é administrado a um paciente em necessidade do mesmo, por exemplo, topicamente administrado.

Em algumas modalidades, um método para tratar ou melhorar a perda capilar ou despigmentação capilar em um paciente que sofre de perda capilar não desejada ou despigmentação não desejada é fornecido, o qual compreende administrar uma quantidade eficaz de uma composição que compreende um composto divulgado. Métodos considerados incluem aqueles que reduzem a formação de cabelo grisalho ou reduzem substancialmente a perda capilar, em comparação, por exemplo, à perda capilar ou despigmentação sem o tratamento considerado. Métodos para tratar vitiligo, alopecia areata, alopecia androgenética e/ou eflúvio telogênico também são considerados.

Por exemplo, a produção contínua de sebo pode aumentar em pacientes com acne; e a aplicação de um inibidor de sebo, tal como divulgado neste relatório, pode ser útil no tratamento de acne, seborreia ou alopecia. Em um outro exemplo, a inflamação crônica dos folículos pilosos (queratinócitos) pode ser uma indicação, por exemplo, de alopecia androgênica. Um inibidor de tal inflamação, tal como divulgado neste relatório, pode ser útil, por exemplo, no tratamento da perda capilar.

Os compostos da invenção podem ser administrados a pacientes (animais e/ou seres humanos) em necessidade de tal tratamento em dosagens que fornecerão eficácia farmacêutica ideal. Será avaliado que a dose necessária para o uso em qualquer aplicação particular variará de paciente para paciente, não apenas com o composto particular ou composição selecionada, mas também com a via de administração, natureza da condição tratada, idade e condição do paciente, medicação concorrente ou dietas especiais seguidas pelo paciente, e outros fatores que aqueles habilitados na técnica reconhecerão, com a dosagem apropriada, em última análise, ficando a critério do médico. Para tratar condições clínicas e doenças observadas acima, o composto desta invenção pode ser administrado oralmente, topicamente, parenteralmente, através de pulverização por inalação ou retalmente em formulações unitárias de dosagem contendo portadores, adjuvantes e veículos farmacêuticamente aceitáveis convencionais não tóxicos. O termo parenteral, conforme usado neste relatório, inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intraesternais ou técnicas



de infusão.

5 Geralmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz do componente ativo estará na faixa de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, opcionalmente de cerca de 1 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, opcionalmente de cerca de 1 mg/kg a 10 mg/kg. A quantidade adminis-  
trada dependerá de variáveis, tais como o tipo e extensão da doença ou indicação a ser trata-  
tada, estado geral de saúde do paciente particular, eficácia biológica relativa dos compostos,  
10 formulação dos compostos, presença e tipos de excipientes na formulação e via de adminis-  
tração. A dosagem inicial administrada pode ser aumentada além do nível superior, de modo  
a obter rapidamente o nível sanguíneo ou nível tecidual desejado, ou a dosagem inicial pode  
ser menor do que a ideal e a dosagem diária pode ser progressivamente aumentada durante  
o curso do tratamento, dependendo da situação particular. A dosagem humana pode ser  
otimizada, por exemplo, em um estudo de escalonamento de dose de Fase I convencional  
designado para executar de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg. A frequência de dosagem pode variar,  
15 dependendo de fatores, tais como via de administração, quantidade de dosagem e condição  
da doença tratada. As frequências de dosagem exemplares são uma vez por dia, uma vez  
por semana e uma vez a cada duas semanas.

Formulações ou composições consideradas compreendem um composto divulgado e tipicamente também podem incluir um portador ou excipiente farmacologicamente aceitável.

20 Em algumas modalidades, as composições consideradas também podem incluir outros agentes, por exemplo, agentes estimulantes dos cabelos, tais como Procapil™, latanoprost, minoxidil, finasterida, dutasterida e/ou espironolactona. Também considerados neste relatório são os métodos divulgados que, em algumas modalidades, podem ainda compreender a administração de um ou mais agentes estimulante dos cabelos, tais como os mencionados acima.

25 Composições consideradas podem ser administradas por vários meios, dependendo de seu uso intencionado, como é bem conhecido na técnica. Por exemplo, se as composições da presente invenção devem ser oralmente administradas, elas podem ser formuladas como tabletes, cápsulas, grânulos, pós ou xaropes. Alternativamente, as formulações da presente invenção podem ser parenteralmente administradas como injeções (intravenosas,  
30 intramusculares ou subcutâneas), preparações de infusão gota a gota, enemas ou supositórios. Para a aplicação via membrana da mucosa oftálmica, as composições da presente invenção podem ser formuladas como gotas oculares ou unguentos oculares. Estas formulações podem ser preparadas por meios convencionais e, se desejado, as composições podem ser misturadas com qualquer aditivo convencional, tal como um excipiente, um aglutinante, um agente desintegrante, um lubrificante, um agente solubilizante, um auxiliar de  
35 suspensão, um agente emulsificante ou um agente de revestimento.

Nas formulações da invenção objeto, agentes umectantes, emulsificantes e lubrifican-

tes, tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes, preservativos e antioxidantes, podem estar presentes nos agentes formulados.

As composições objeto podem ser adequadas para administração oral, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), retal, vaginal, aerossol e/ou parenteral. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. A quantidade da composição que pode ser combinada com um material portador para produzir uma dose única varia dependendo do paciente tratado e do modo particular de administração.

Métodos de preparar estas formulações incluem a etapa de associar as composições da presente invenção com o portador e, opcionalmente, um ou mais ingredientes adicionais. Em geral, as formulações são preparadas através da associação uniforme e íntima dos agentes com os portadores líquidos ou portadores sólidos finamente divididos, ou ambos, e depois, se necessário, moldagem do produto.

As formulações adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas, pílulas, tabletes, pastilhas expectorantes (usando uma base flavorizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto), pós, grânulos ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou como uma emulsão líquida óleo em água ou água em óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (usando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia), cada um contendo uma quantidade pré-determinada de uma composição objeto do mesmo como um ingrediente ativo. As composições da presente invenção também podem ser administradas como um bolo, eletuário ou pasta.

Nas formas de dosagem sólidas para administração oral (cápsulas, tabletes, pílulas, tabletes revestidos por películas, tabletes revestidos por açúcar, pós, grânulos e semelhantes), a composição objeto é misturada com um ou mais portadores farmacologicamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio, e/ou qualquer um entre os seguintes: (1) enchedores ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e/ou ácido silícico; (2) aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e/ou acácia; (3) amaciantes, tais como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio; (5) agentes retardadores de solução, tais como parafina; (6) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; (7) agentes umectantes, tais como, por exemplo, álcool acetílico e monoestearato de glicerol; (8) absorventes, tais como caulim e argila bentonita; (9) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e misturas dos mesmos; e (10) agentes corantes. No caso de cápsulas, tabletes e

pílulas, as composições também podem compreender agentes tamponantes. Composições sólidas de um tipo similar também podem ser utilizadas como enchedores em cápsulas de gelatina moles ou duras usando tais excipientes como lactose ou leite em pó, assim como polietilenoglicóis de alto peso molecular e semelhantes.

5 Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Além da composição objeto, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, óleos (em particular, óleos de caroço de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, mamona e gergelim),  
10 glicerol, álcool tetra-hidrofurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, ciclodextrinas e misturas dos mesmos.

Suspensões, além da composição objeto, podem conter agentes de suspensão  
15 como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar, tragacanto e misturas dos mesmos.

Formas de dosagem para administração transdérmica ou tópica de uma composição objeto incluem pós, pulverizações, unguentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções,  
20 emplastos e inalantes. O componente ativo pode ser misturado sob condições estéreis com um portador farmacologicamente aceitável, e com quaisquer preservativos, tampões ou propelentes que podem ser exigidos.

Os unguentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de uma composição objeto, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco,  
25 óxido de zinco ou misturas dos mesmos.

Pós e pulverizações podem conter, além de uma composição objeto, excipientes, tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio, pó de poli-amida ou misturas destas substâncias. Pulverizações podem conter adicionalmente propelentes convencionais, tais como clorofluoro-hidrocarbonetos e hidrocarbonetos voláteis não substituídos, tais como butano e propano.  
30

Composições e compostos da presente divulgação podem ser alternativamente administrados através de aerossol. Isto é realizado através da preparação de um aerossol aquoso, preparação lipossômica ou partículas sólidas contendo o composto. Uma suspensão não aquosa (por exemplo, gás propelente de fluorocarbono) pode ser usada. Nebulizadores sônicos podem ser usados, pois eles minimizam a exposição do agente ao cisalhamento, o que pode resultar em degradação dos compostos contidos nas composições obje-  
35

to.

Comumente, um aerossol aquoso é preparado através da formulação de uma solução ou suspensão aquosa de uma composição objeto com portadores e estabilizadores farmacologicamente aceitáveis convencionais. Os portadores e estabilizadores variam de acordo com as exigências da composição objeto particular, mas, tipicamente, incluem tensoativos não iônicos (Tweens, Pluronic ou polietilenoglicol), proteínas inofensivas, tais como albumina sérica, ésteres de sorbitano, ácido oleico, lecitina, aminoácidos, tais como glicina, tampões, sais, açúcares ou álcoois de açúcar. Em geral, os aerossóis são preparados a partir de soluções isotônicas.

As composições farmacêuticas desta invenção, adequadas para administração parenteral, compreendem uma composição objeto em combinação com uma ou mais soluções, dispersões, suspensões ou emulsões, aquosas ou não aquosas, estéreis, isotônicas e farmacologicamente aceitáveis ou pós estéreis que podem ser reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis e estéreis exatamente antes do uso, os quais podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor intencionado ou agentes de suspensão ou espessantes.

Exemplos de portadores aquosos e não aquosos adequados que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol e semelhantes) e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais, tais como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etila e ciclodextrinas. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, através do uso de materiais de revestimento, tais como lecitina, através da manutenção do tamanho de partícula exigido, no caso de dispersões, e através do uso de tensoativos. A eficácia do tratamento com as composições objeto pode ser determinada em várias formas conhecidas àqueles de habilidade na técnica.

Por toda a descrição, onde as composições são descritas com termos do tipo que têm, que incluem ou que compreendem componentes específicos, é considerado que as composições também consistem essencialmente de, ou consistem dos componentes citados. Similarmente, onde os processos são descritos com termos do tipo que têm, que incluem ou que compreendem etapas de processo específicas, os processos também consistem essencialmente de, ou consistem das etapas de processo citadas. Exceto onde indicado de outro modo, a ordem das etapas ou ordem da realização de certas ações é irrelevante, con-

tanto que a invenção permaneça operável. Além disso, a menos que de outro modo observado, duas ou mais etapas ou ações podem ser simultaneamente conduzidas.

#### EXEMPLOS

Os compostos divulgados neste relatório podem ser preparados de várias maneiras bem conhecidas a uma pessoa habilitada na técnica de síntese orgânica. Mais especifica-

mente, os compostos da invenção podem ser preparados usando as reações e técnicas descritas neste relatório. Na descrição dos métodos sintéticos apresentados abaixo, deve ser entendido que todas as condições de reação propostas, incluindo a escolha do solvente, atmosfera de reação, temperatura de reação, duração do experimento e procedimentos de processamento, podem ser escolhidas como condições padrão para tal reação, a menos que de outro modo indicado. Deve ser entendido por uma pessoa habilitada na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente em várias porções da molécula deve ser compatível com os reagentes e reações propostos. Os substituintes não compatíveis com as condições de reação serão evidentes a uma pessoa habilitada na técnica, e métodos alternados são indicados. Os materiais de partida para os exemplos são comercialmente disponíveis ou são facilmente preparados através de métodos padrão a partir de materiais conhecidos.

Exemplo 1: Preparação do ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiônico (N-Acetil E2); Composto A

Ao ácido (R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiônico (40 g) em um reator de vidro de 0,5 L foram adicionados acetato de etila (80 g) e anidrido acético (62,8 g). A mistura foi agitada a 90°C durante 1 hora. Após o esfriamento, o solvente foi removido por destilação a vácuo, fornecendo um resíduo oleoso. A este resíduo foram adicionados água (120 g) e acetato de etila (120 g). Depois da agitação durante 10 min a 35°C, as camadas foram separadas e a camada aquosa descartada. O solvente da camada orgânica foi removido por destilação a vácuo. Acetona (120 g) depois foi adicionada e a mistura resultante foi aquecida até a dissolução ser concluída. A solução foi esfriada a 0°C e o produto precipitado foi coletado por filtração. O sólido foi enxaguado com acetona (20 g) e seco a 65°C para fornecer 26 g do composto do título.

Exemplo 2: Teste *in vitro* em cultura do órgão folículo piloso

Um sistema de teste modelo Philpott da cultura do órgão folículo piloso microdissecado é usado. Os folículos pilosos e punções da pele foram divididos em 4 grupos (3 HFs/poço) incubados com a substância de teste Composto 'A em concentrações diferentes durante 6 dias. No dia 0, medições da microdissecção do comprimento do cabelo são conduzidas. No dia 1, o meio é modificado e o composto A é adicionado (com medição do comprimento do cabelo). No dia 3, o meio é modificado e o composto A é adicionado (com medição do comprimento do cabelo). No dia 6, comprimento do cabelo é medido e a embebição ocorre. A Figura 1 mostra que o composto A estimula o alongamento do eixo do cabelo em uma dose inferior do composto A.

Através do uso de histomorfometria de Fontana-Masson/pigmentação com melânica em criossecções, a Figura 2 mostra o estímulo da pigmentação do folículo piloso humano através do composto A. A Figura 3 representa uma histoquímica de Fontana-Masson do

folículo piloso em uso do composto A.

A pigmentação de Ki-67/Tunel também foi conduzida nos folículos pilosos usando pigmentação fluorescente. A Figura 4 representa a imuno-histomorfometria de Ki67/Tunel do folículo e indica que altas doses do composto A estimulam a proliferação e apoptose de queratinócitos da matriz do cabelo humano.

Existe suprarregulação significativa da expressão de K15 no folículo piloso inferior em doses menores do composto A, enquanto a pele tratada não mostra expressão mensurável (veja Figura 5). A Figura 6 indica suprarregulação significativa de células K19 no folículo piloso inferior para uma concentração menor, enquanto a concentração 10 x maior mostra infrarregulação (Figura 6). A pele não mostra expressão mensurável.

### Exemplo 3: Queratinócitos

Para avaliar o possível efeito tóxico ou citostático das substâncias do estudo, um teste espectrofotométrico (MTT) foi realizado. Os queratinócitos primários humanos, isolados das biopsias de pele, foram plaqueados em poços de uma placa de 24 poços em meio adequado com adição de antibióticos, cálcio e fatores de crescimento específicos. Em uma confluência em torno de 70%, as células foram expostas à presença do Composto A, em várias concentrações (0,1 - 1 - 2 mM), durante 24 e 48 h, em meio adequado com adição de antibióticos, cálcio, mas nenhum fator de crescimento. Esta condição de cultura foi feita para todos os experimentos subsequentes. No final do tratamento, o teste MTT foi feito. Os resultados são indicados na Figura 7. O Composto A em todas as concentrações usadas não mostrou qualquer efeito sobre a vitalidade celular.

### Exemplo 4: TNF alfa

A análise da inibição do composto A da indução de mRNA da citocina TNF-alfa pró-inflamatória por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foi realizada por RT-PCR em tempo real. Os queratinócitos foram plaqueados em placas de 6 cm/Ø. Em uma confluência de 80%, as células foram tratadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300 µM) na presença do Composto A nas três concentrações (0,01 - 0,1 - 0,5 mM) durante 6 h. No final do tratamento, as células foram lisadas em um tampão de lise e submetidas ao isolamento e retrotranscrição subsequente do RNA. O Composto A provou ser capaz de inibir a expressão do mRNA de TNF-α induzida por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nas duas doses maiores (0,1 mM; 0,5 mM). A dose maior demonstrou uma inibição completa da citocina pró-inflamatória com um efeito similar à troglitazona (Tg). (Figura 8)

### Exemplo 5: Inibição da expressão de mRNA de IL-6 induzida pela presença de IFN-

γ.

A análise da inibição pelo composto A da indução de mRNA da citocina pró-inflamatória IL-6 por IFN-γ foi feita através de RT-PCR em tempo real. Os queratinócitos foram plaqueados em placas de 6 cm/Ø.

Em uma confluência de 80%, as células foram tratadas com IFN-γ (30 ng/ml) na

presença do composto A nas três concentrações (0,01 - 0,1 - 0,5 mM) durante 6 h. No final do tratamento, as células foram lisadas em um tampão de lise e submetidas ao isolamento e retrotranscrição subsequente do RNA. Os resultados (mostrados na Figura 9) revelam a capacidade de o Composto A inibir a expressão da citocina inflamatória induzida pela presença de IFN- $\gamma$  que não parece ser dependente da dose.

Exemplo 6: Capacidade inibitória sobre a ativação do fator nuclear NF-kB induzida pela presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

A avaliação da inibição pelo composto A da ativação do fator de transcrição nuclear NF-kB induzida pela presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foi feita através da análise em citofluorimetria.

Os queratinócitos foram plaqueados em poços de uma placa de 12 poços. Em uma confluência de 80%, as células foram tratadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300  $\mu$ M) na presença do composto A nas três concentrações (0,01 - 0,1 - 0,5 mM) durante 1 h. No final do tratamento, as células foram fixadas em paraformaldeído, permeabilizadas em metanol e depois incubadas na presença do anticorpo específico de subunidade p65. O Composto A revelou um efeito inibitório sobre a ativação e translocação subsequente de NF-kB em uma maneira dependente da dose (Figura 10).

Exemplo 7: Inibição da expressão da proteína de IL-6 induzida pela presença de LPS

A análise da inibição pelo Composto A da indução da proteína de IL-6 por LPS (lipopolissacarídeo) foi feita com o kit ELISA. Os queratinócitos foram plaqueados em poços de uma placa de 24 poços. Em uma confluência de 80%, as células foram tratadas com LPS (10  $\mu$ g/ml) na presença do composto A nas três concentrações (0,01 - 0,1 - 0,5 mM) durante 24 h. No final do tratamento, o sobrenadante foi decantado, centrifugado, de modo a remover quaisquer resíduos celulares, e mantido a -80°C até o momento da análise. A quantidade de IL-6 presente no sobrenadante foi normalizada pela concentração de proteína da amostra. Os resultados (Figura 11) revelaram a capacidade de o composto A inibir, em uma maneira dependente da dose, a expressão da proteína da citocina inflamatória do estudo.

Exemplo 8: Sebócitos Humanos

Para avaliar o possível efeito tóxico ou citostático das substâncias do estudo, um teste espectrofotométrico (MTT) foi realizado. Os sebócitos foram plaqueados em poços de uma placa de 24 poços em meio adequado com adição de antibióticos, cálcio e EGF. Em uma confluência de aproximadamente 70%, as células foram expostas à presença do composto A, em várias concentrações (0,1 - 0,5 - 1 - 2 mM), durante 24 e 48 h. No final do tratamento, o teste MTT foi realizado. O Composto A em todas as concentrações usadas não demonstrou efeitos sobre a vitalidade celular. (Figura 12)

Exemplo 9: Avaliação da capacidade inibitória de um composto sobre a sebogênese induzida pelos estímulos do tipo lipídico (Ácido linoleico. Testosterona)

A análise da inibição pelo composto A da sebogênese induzida pelo tratamento com ácido linoleico (LA) e com testosterona (TST) foi avaliada através de espectrofluorimetria, usando Nile Red como marcador seletivo de lipídeos intracelulares (Nile Red Assay). Os sebócitos foram plaqueados em poços de uma placa de 24 poços. No dia seguinte, eles foram desprovidos de soro (2%) e depois de 24 h eles foram estimulados, durante 24 h, com LA (10<sup>-4</sup> M), TST (20 nM) na presença ou na ausência de A (1 mM). No final do tratamento, os sebócitos foram pigmentados com Nile Red. A análise quantitativa foi feita por espectrofluorimetria, que tornou possível a distinção entre lipídeos neutros e lipídeos polares com base no comprimento de onda diferente de excitação e emissão. Os dados obtidos revelaram que o tratamento com LA é capaz de induzir a síntese lipídica e que o tratamento combinado com LA + TST ainda aumenta este efeito. A presença do Composto A provou ser capaz de reduzir o estímulo lipídico. (Figura 13).

Exemplo 10: Avaliação da capacidade inibitória sobre a sebogênese induzida pelos estímulos do tipo lipídico (Ácido linoleico, Testosterona): avaliação de ácidos graxos e esqualeno.

De modo a avaliar em mais detalhes a inibição pelo Composto A da sebogênese induzida por LA e TST, ensaios foram realizados no extrato lipídico dos sebócitos usando cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS). Os sebócitos foram tratados pelo esquema descrito para o Nile Red Assay. No final do tratamento, as células foram removidas e depois a extração lipídica foi feita através do uso de solventes orgânicos. Uma parte do extrato foi usada para analisar a composição de ácidos graxos, enquanto a outra parte foi usada para a determinação da quantidade de esqualeno, uma característica lipídica do sebo. O ensaio com ácido graxo mostrou que o estímulo lipídico induzido pelo tratamento com LA e LA + TST foi reduzido pela presença de A (Figura 14A). Estes resultados são confirmados pela análise de esqualeno. (Figura 14B)

Exemplo 11: Avaliação da capacidade inibitória sobre a sebogênese induzida pelos estímulos do tipo lipídico (Ácido linoleico, Testosterona)

A análise da inibição pelo composto A da sebogênese induzida pelo tratamento com ácido linoleico (LA) e com testosterona (TST) foi avaliada por espectrofluorimetria, usando Nile Red como marcador seletivo de lipídeos intracelulares (Nile Red Assay). Os sebócitos foram plaqueados em poços de uma placa de 24 poços. No dia seguinte, eles foram desprovidos de soro (2%) e depois de 24 h eles foram estimulados, durante 24 h, com LA (10<sup>-4</sup> M), TST (20 nM) na presença ou na ausência do composto A (1 mM). No final do tratamento, os sebócitos foram pigmentados com Nile Red. A análise quantitativa foi feita por espectrofluorimetria, que tornou possível a distinção entre lipídeos neutros e lipídeos polares com base no comprimento de onda diferente de excitação e emissão. Os dados obtidos (Figura 15) revelaram que o tratamento com LA é capaz de induzir a síntese lipídica e



que o tratamento combinado com LA + TST ainda aumenta este efeito. A presença de A provou ser capaz de reduzir o estímulo lipídico. Nenhuma diferença foi observada com respeito aos tempos de tratamento com A.

#### Referências

5 Todas as publicações e patentes mencionadas neste relatório, incluindo aqueles itens listados abaixo, são integralmente incorporadas como referência neste relatório como se cada publicação ou patente individual fosse específica e individualmente incorporada como referência. Em caso de conflito, o presente pedido, incluindo quaisquer definições neste relatório, deverá prevalecer.

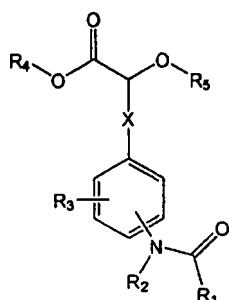
#### 10 Equivalentes

Embora as modalidades específicas da invenção tenham sido debatidas, o relatório descritivo acima é ilustrativo e não restritivo. Muitas variações da invenção tornar-se-ão evidentes àqueles habilitados na técnica sob a revisão deste relatório descritivo. O escopo total da invenção deve ser determinado como referência às reivindicações, com seu escopo total de equivalentes, e o relatório descritivo, com tais variações.

15 A menos que de outro modo indicado, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições de reação e assim por diante usados no relatório descritivo e reivindicações devem ser modificados em todos os exemplos pelo termo "cerca de". Consequentemente, a menos que de outro modo indicado, os parâmetros numéricos apresentados neste relatório descritivo e reivindicações anexas são aproximações que podem variar, dependendo das propriedades desejadas pela presente invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição compreendendo um composto representado pela Fórmula I:



I

5 em que X é alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halogênio ou hidroxila;

R<sub>1</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> e alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 R<sub>3</sub> é independentemente selecionado, para cada ocorrência, a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halogênio, hidroxila e nitro;

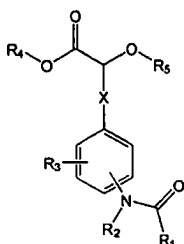
R<sub>4</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 R<sub>5</sub> é hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; ou sais farmacologicamente aceitáveis ou N-óxidos do mesmo; e um excipiente **CARACTERIZADO** por ser para a fabricação de um medicamento para tratar ou melhorar uma condição relacionada ao cabelo em um paciente em necessidade do mesmo.

20 2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato da condição relacionada ao cabelo ser despigmentação capilar, crescimento dos cabelos limitado ou reduzido, perda capilar, vitiligo ou alopecia.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato da alopecia ser selecionada a partir do grupo que consiste em alopecia anagênica, alopecia telogênica ou alopecia areata.

25 4. Uso de uma composição compreendendo um composto representado pela Fórmula I:



I

em que X é alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halogênio ou hidroxila;

R<sub>1</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquênica C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> e alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

5 R<sub>2</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> é independentemente selecionado, para cada ocorrência, a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halogênio, hidroxila e nitro;

R<sub>4</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 R<sub>5</sub> é hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; ou sais farmacologicamente aceitáveis ou N-óxidos do mesmo; e um excipiente **CARACTERIZADO** por ser para a fabricação de um medicamento para estimular o crescimento dos cabelos.

5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato da composição ser topicamente administrada.

15 6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato da composição ser farmacêutica ou cosmeticamente aceitável.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato da composição compreender ainda um agente estimulante dos cabelos.

20 8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **CARACTERIZADO** por compreender administrar adicionalmente um agente estimulante dos cabelos.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, **CARACTERIZADO** por R<sub>1</sub> ser alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25 10. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de R<sub>1</sub> ser metila.

11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de, para cada ocorrência, R<sub>3</sub> ser hidrogênio.

30 12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de R<sub>5</sub> ser metila ou etila.

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de X ser (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, onde n é 1 ou 2.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de n ser 1.

35 15. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato do composto ser ácido N-acetil-(R)-(-)-3-(4-aminofenil)-2-metoxipropiônico.

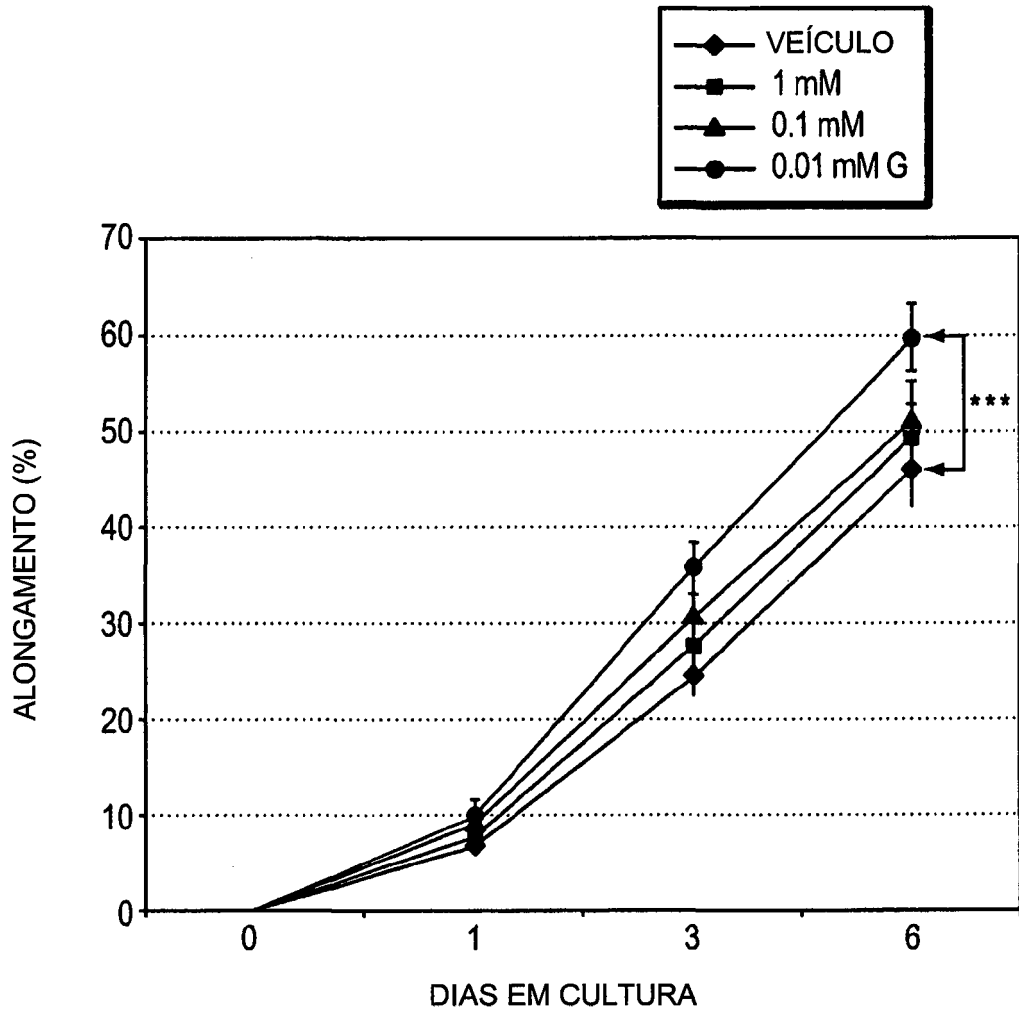


FIG. 1

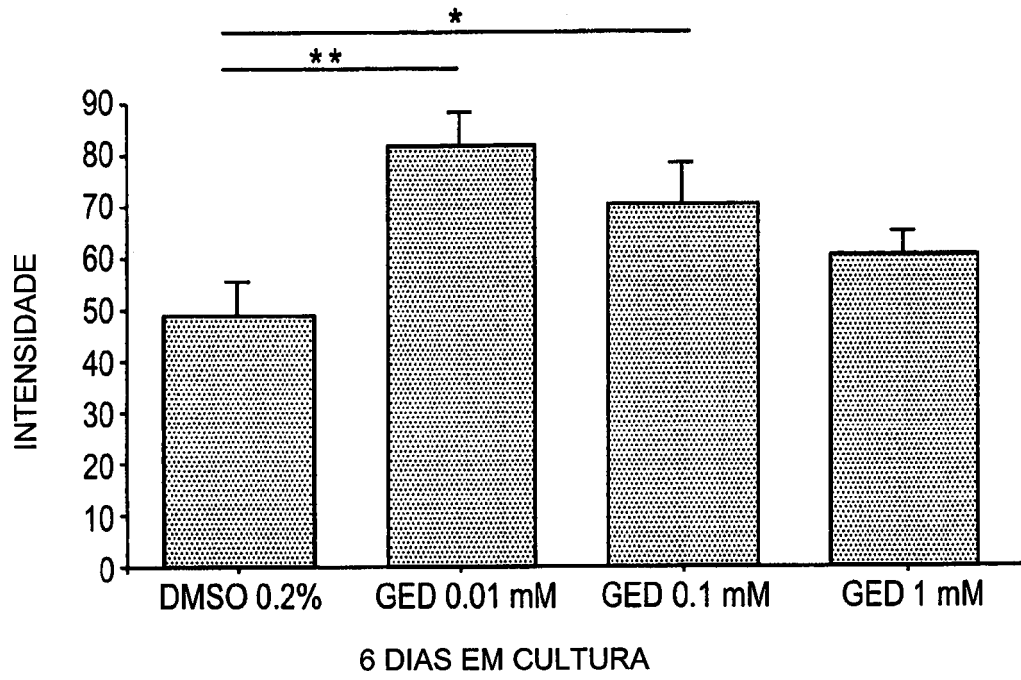


FIG. 2

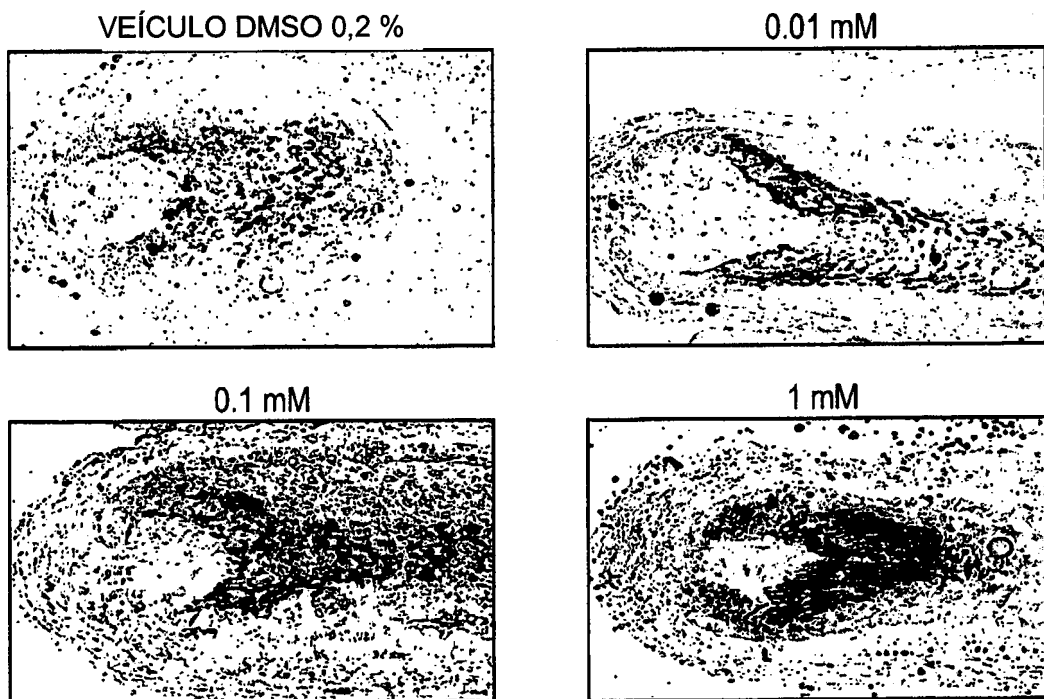


FIG. 3

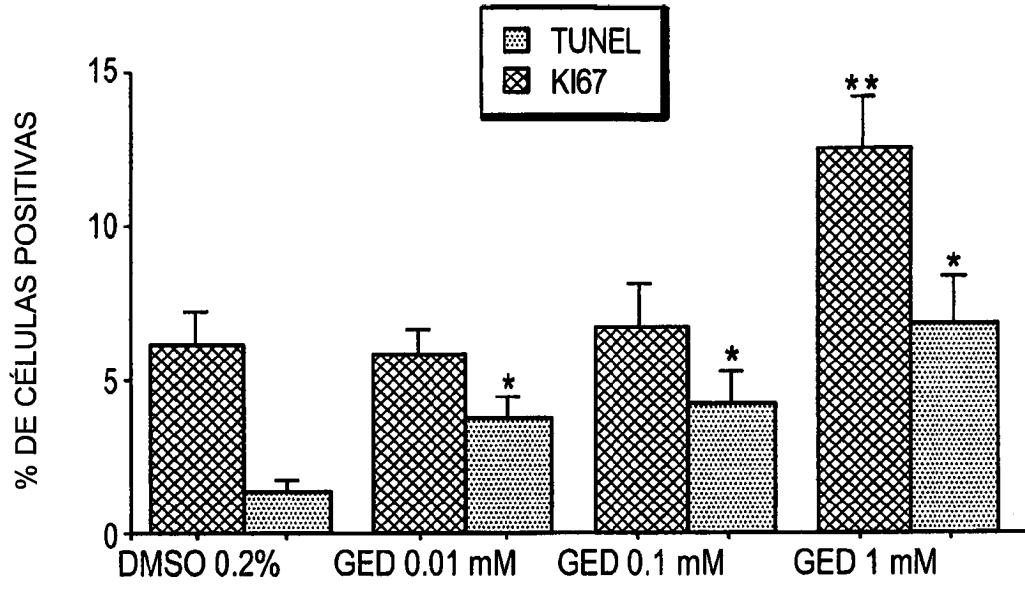


FIG. 4

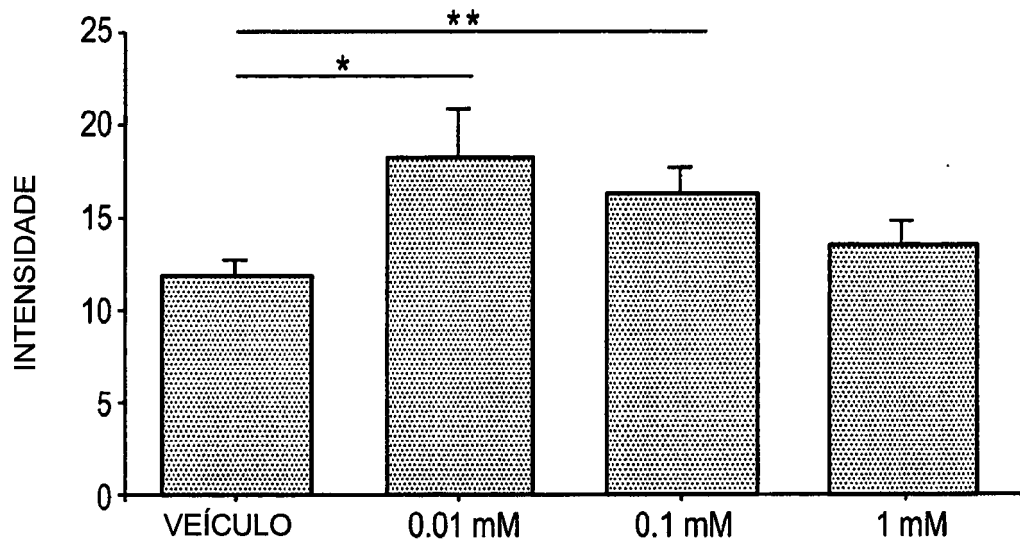


FIG. 5

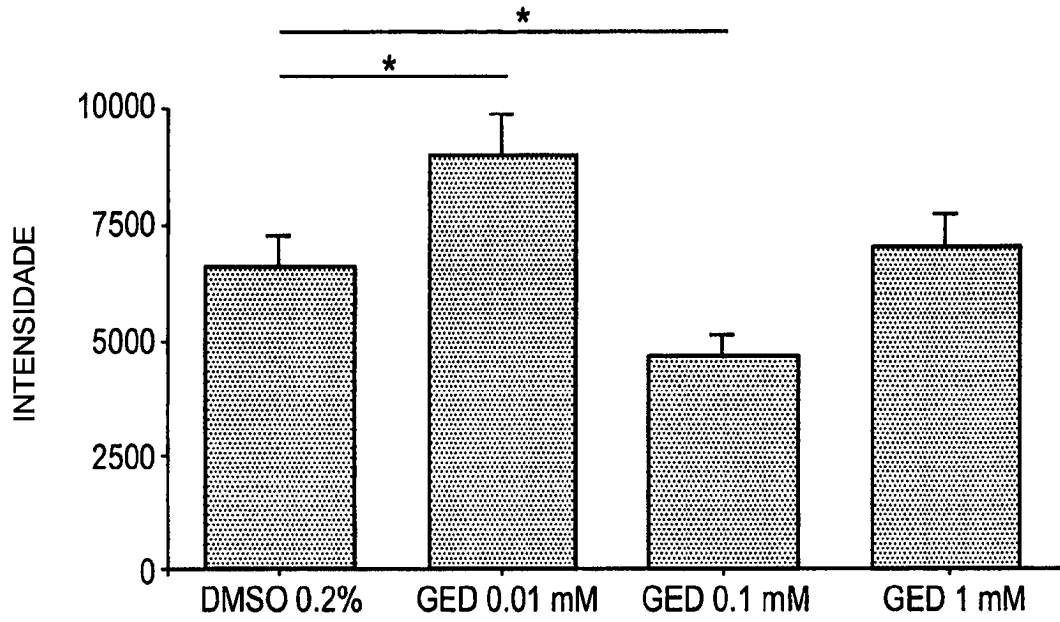


FIG. 6



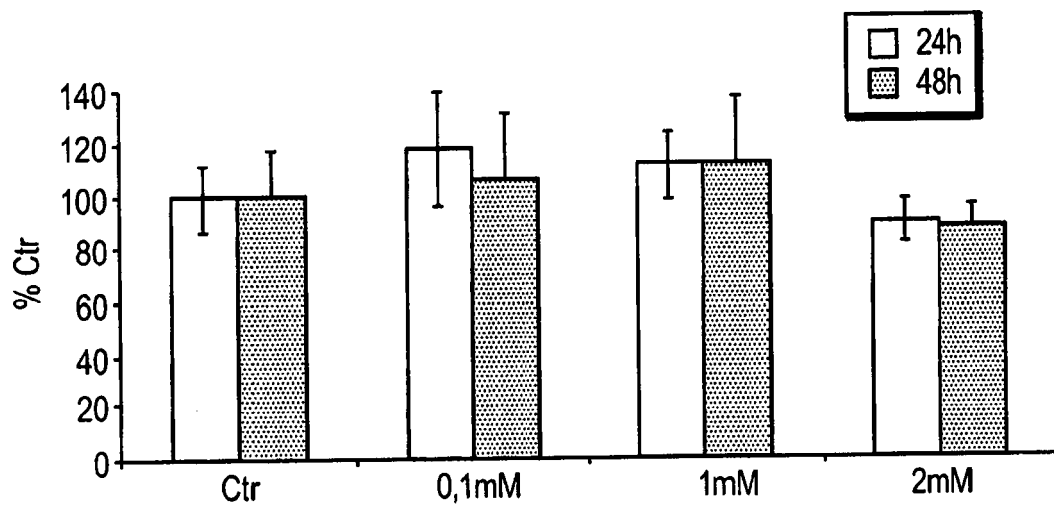


FIG. 7

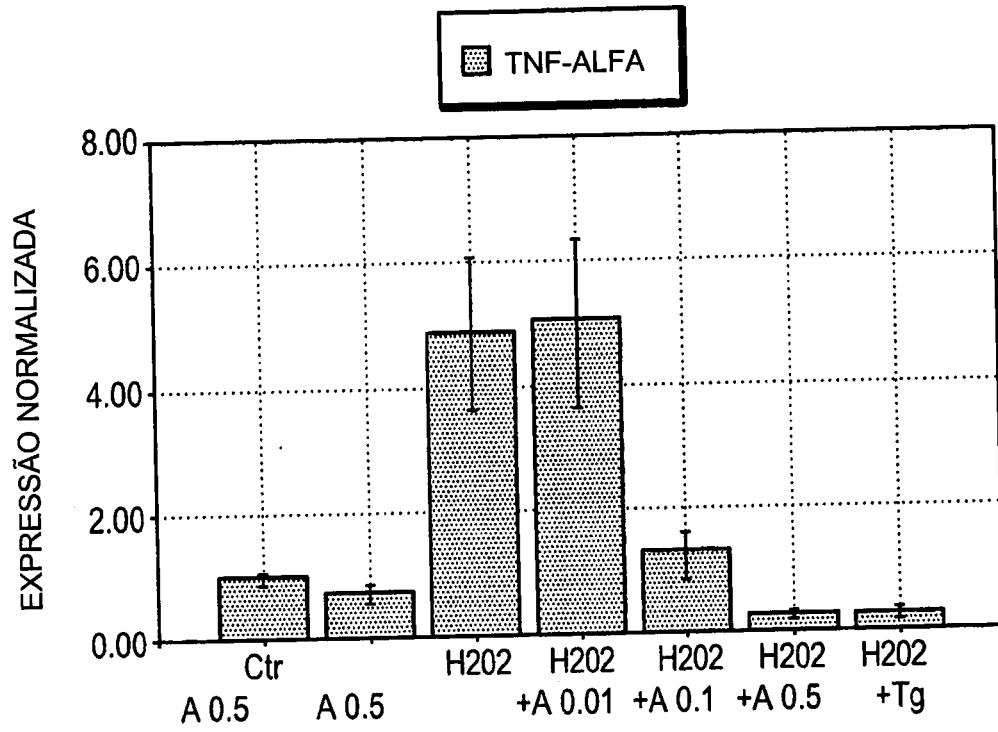


FIG. 8

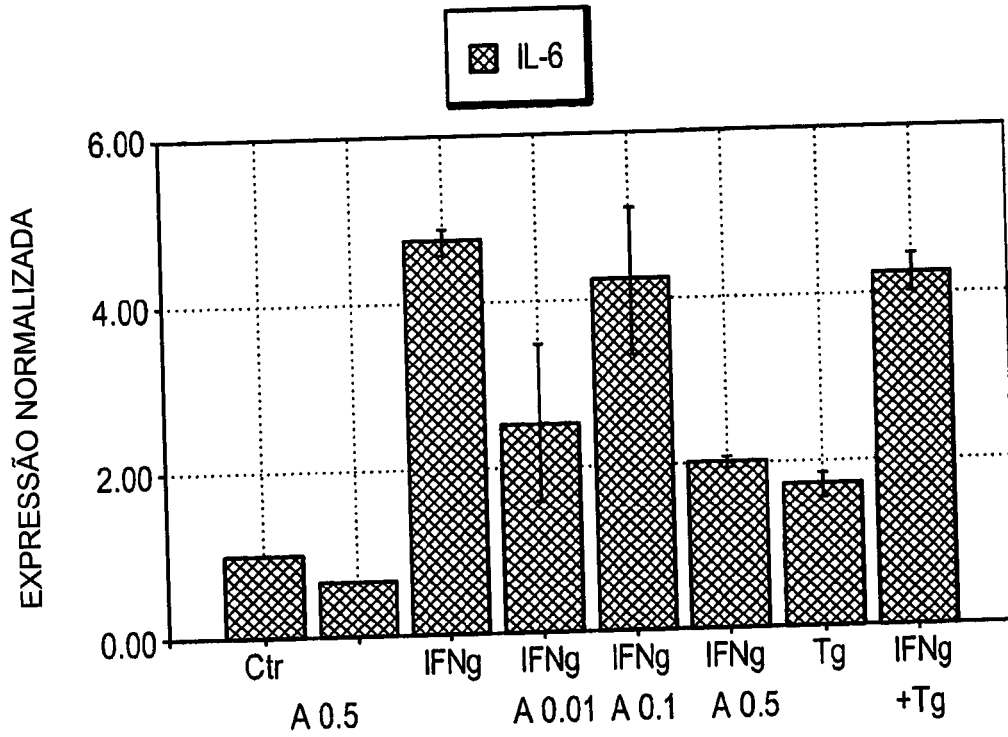


FIG. 9

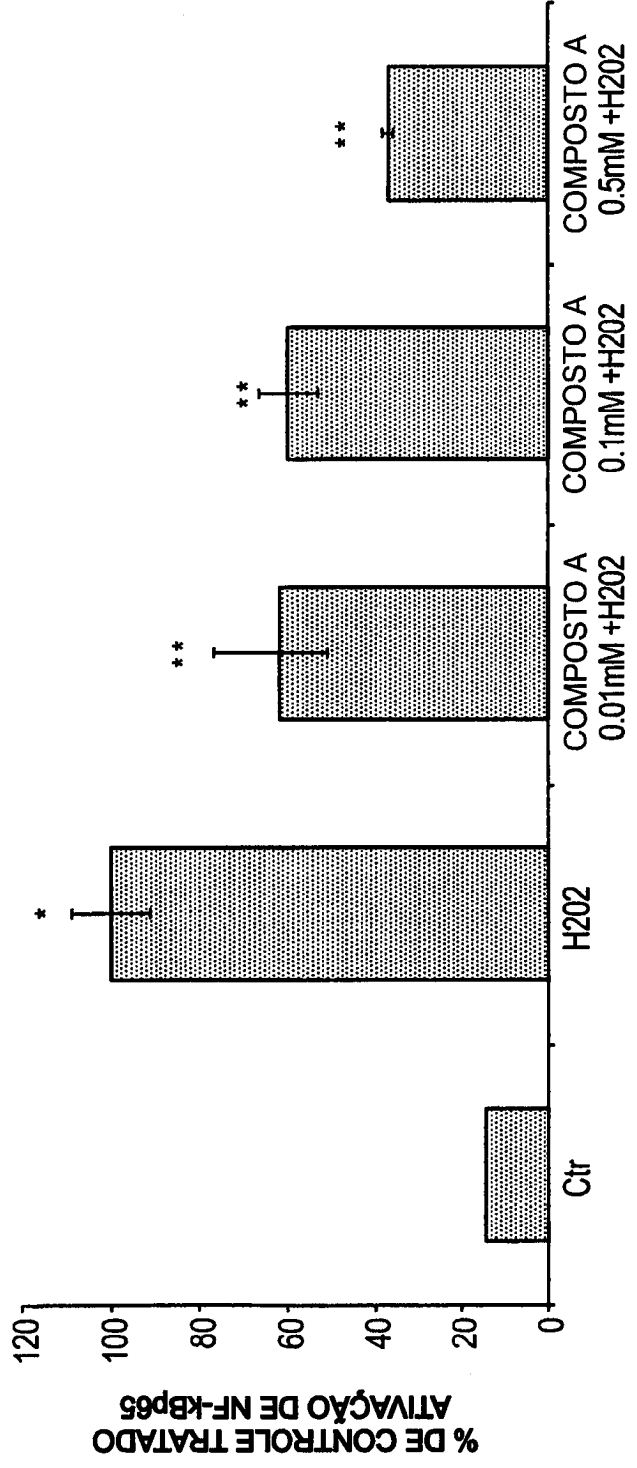


FIG. 10

IL-6

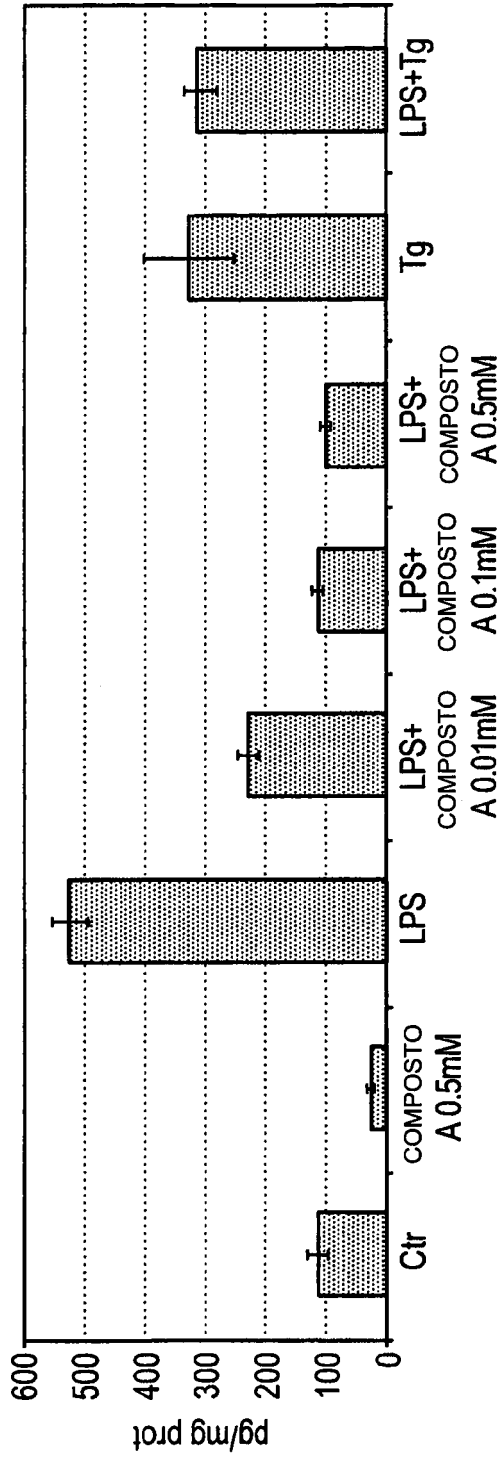


FIG. 11

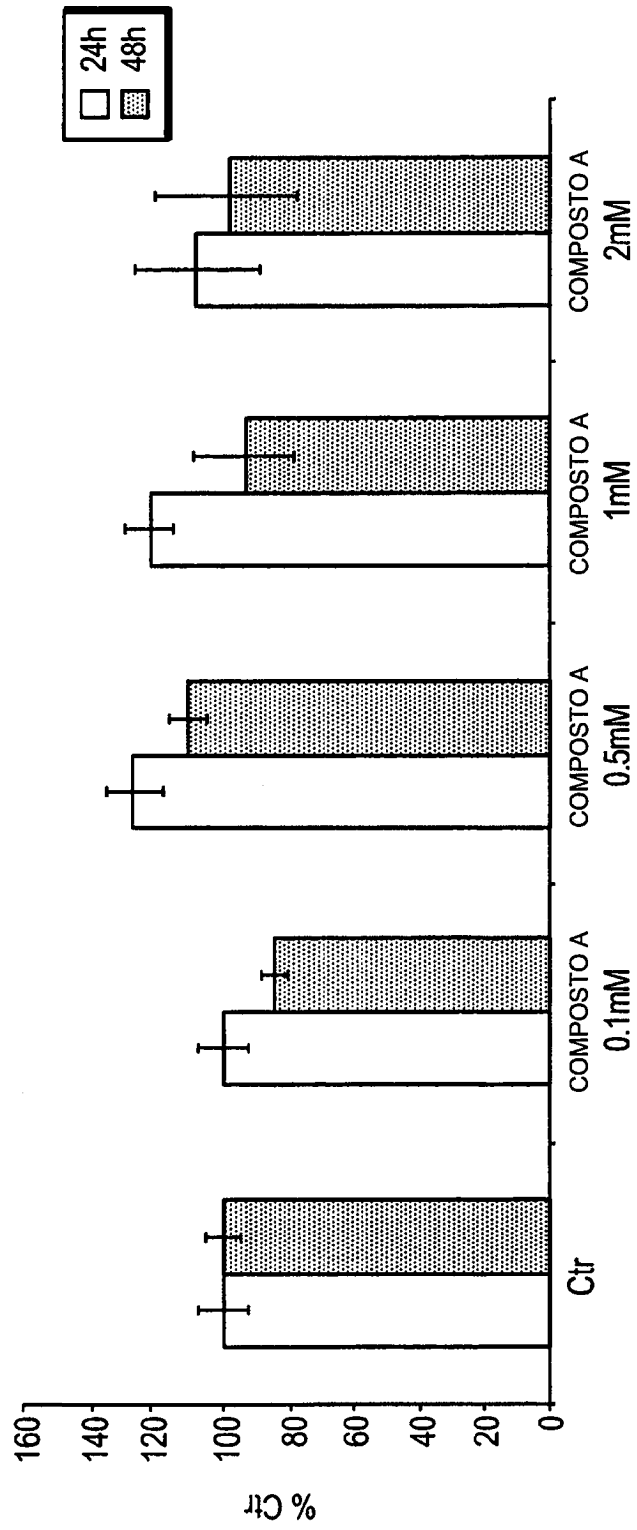


FIG. 12

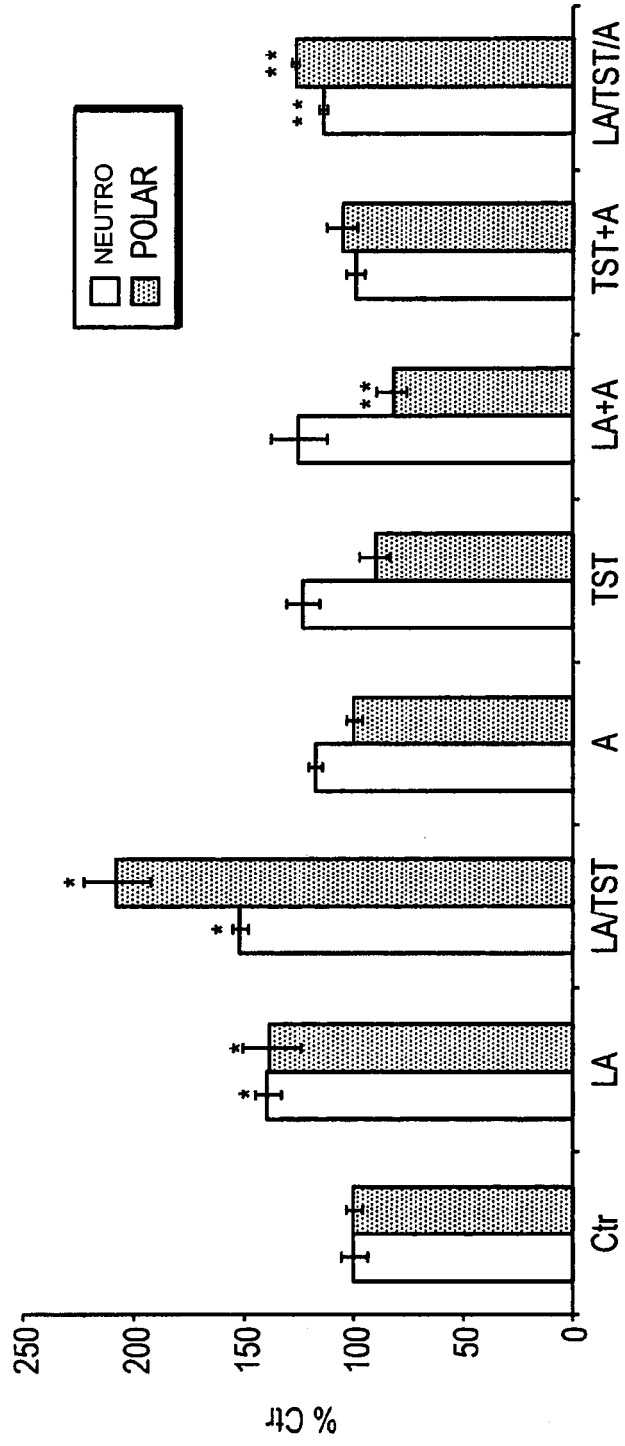


FIG. 13

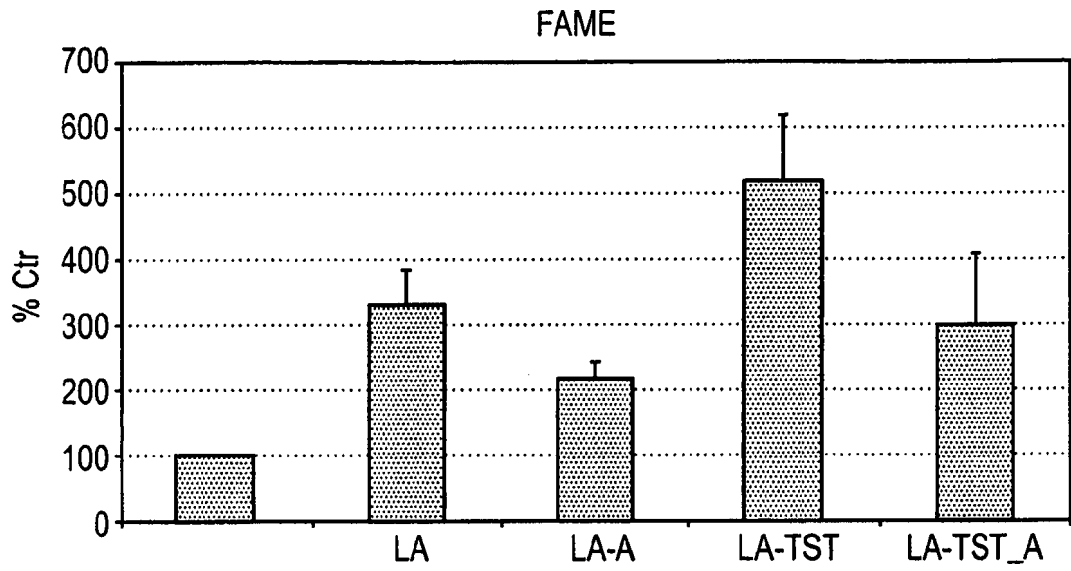


FIG. 14A

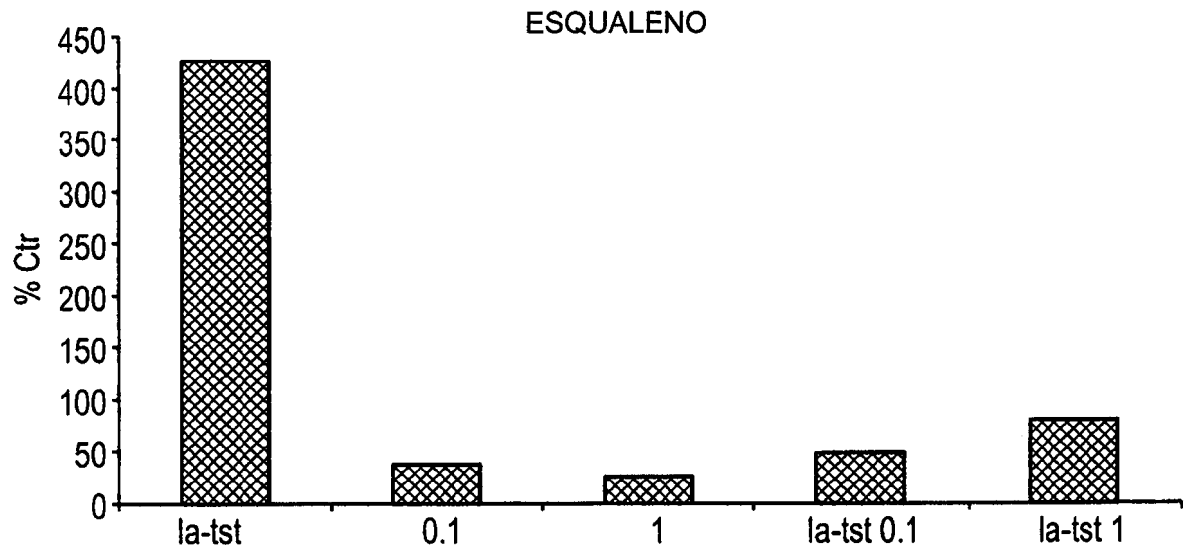


FIG. 14B



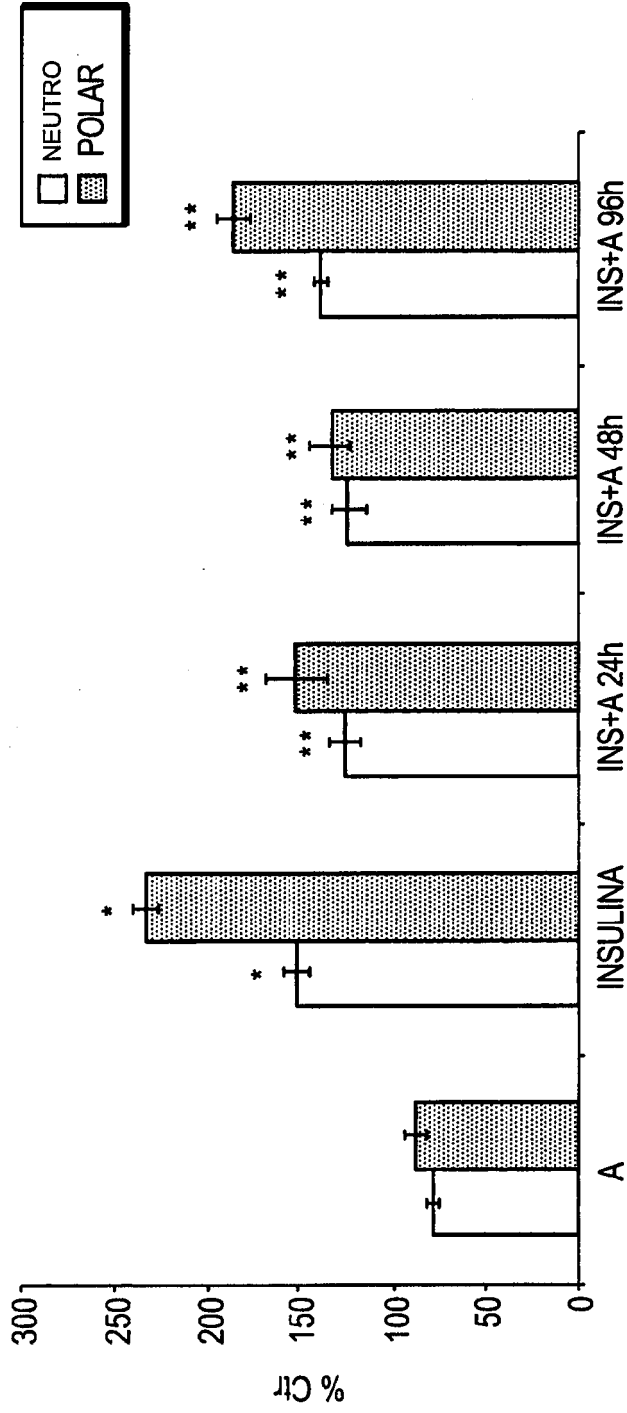


FIG. 15