

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 910 976**

51 Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2018 PCT/US2018/030538**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2018 WO18204422**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2018 E 18794821 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.01.2022 EP 3618833**

54 Título: **Eliminadores de receptores de andrógenos tripartitos, métodos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

01.05.2017 US 201762492822 P

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

17.05.2022

73 Titular/es:

**SPG THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
9534 Reseda Boulevard No.280703
Northridge, California 91328, US**

72 Inventor/es:

SHAPOSHNIK, ZORY

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 910 976 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

Eliminadores de receptores de andrógenos tripartitos, métodos y usos de los mismos

5 Los andrógenos son bien conocidos por controlar el desarrollo y las funciones del sistema reproductor tanto en hombres como en mujeres. El principal andrógeno circulante es la testosterona. La testosterona puede ser metabolizada por las 5 α -reductasas en un andrógeno más potente, la 5 α -dihidrotestosterona (DHT). Tanto la testosterona como la DHT pueden unirse a los receptores de andrógenos, pero la DHT tiene una afinidad diez veces mayor por los receptores de andrógenos en comparación con la testosterona.

10 Los dermatólogos reconocen muchos tipos diferentes de afecciones, enfermedades y trastornos relacionados con la piel que afectan a la salud de la piel y/o el cabello. El papel de la señalización de los receptores de andrógenos se ha implicado en la fisiología y patología de la piel y el cabello basándose en el hecho de que los receptores de andrógenos y muchas enzimas de esteroidogénesis androgénica se expresan en la piel, y la presencia de dimorfismo sexual en la etiología y las enfermedades de la piel y el cabello. Aunque la piel no es la principal fuente de síntesis de andrógenos, en los sebocitos, las glándulas sudoríparas y las células de la papila dérmica del cabello, las prohormonas androgénicas circulantes, la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona, pueden convertirse en testosterona y DHT. Estos potentes andrógenos regulan subsecuentemente la fisiología dérmica a través de formas intracrinas o paracrinas. Se ha demostrado que la sobreactivación del receptor de andrógenos por DHT desempeña un papel crítico en la pérdida de cabello (alopecia) en los hombres, crecimiento excesivo de vello (hirsutismo) en las mujeres. Además, la señalización del receptor de andrógenos está implicada en la producción excesiva de sebo y parece promover las respuestas inflamatorias anormales o excesivas que se observan en muchas enfermedades cutáneas, como el acné y la psoriasis.

25 La presente memoria divulga describe nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos y usos para dirigirse al receptor de andrógenos usando estos compuestos y composiciones para tratar una afección, enfermedad o trastorno relacionado con la piel mediado por la señal del receptor de andrógenos que afecta a la salud de la piel y/o el cabello. Tales tratamientos promueven de manera segura y eficaz la salud de la piel y el cabello de un individuo.

30

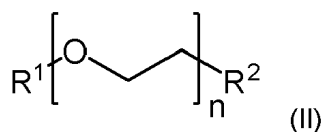
SUMARIO

La presente memoria descriptiva divulga de manera general un compuesto de fórmula I

35 ARA-L-EE (I)

40 en donde ARA es un antagonista del receptor de andrógenos (AR), L es una molécula conectora y EE es un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR. Un antagonista de AR divulgado en la presente puede ser cualquier molécula que reduzca o prevenga las respuestas mediadas por agonistas a través de un AR, incluyendo un antagonista de AR ortostérico, un antagonista de AR alostérico o un antagonista de AR que interactúe en uno o más sitios de unión únicos que normalmente no están implicados en la regulación biológica de la actividad de AR. Un antagonista de AR divulgado en la presente puede ser reversible o irreversible. Un conector divulgado en la presente puede ser de fórmula II

45



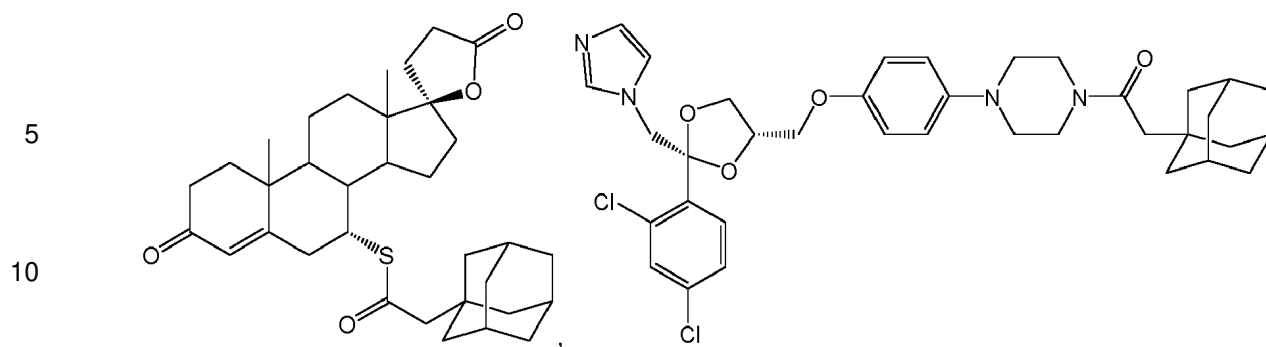
50 en donde R¹ y R² son cada uno independientemente H, OH, COOH, NH₂, R³OH, R³COOH, OR³OH, OR³COOH, R³NH(CO)R⁴, R³NH(CO)R⁴OH, R³NH(CO)R⁴COOH; R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀; y n cualquier número entero de 0 a 10. Un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR divulgado en la presente puede ser una etiqueta hidrófoba o una fracción reclutadora de ligasa E3. Una etiqueta hidrófoba incluye, sin limitación, una fracción de adamantano o un aminoácido protegido por Boc. Una fracción reclutadora de ligasa E3 incluye, sin limitación, una fracción de factor 1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α), una fracción de Nutlin, una fracción de bestatina o una fracción de ftalimida.

55

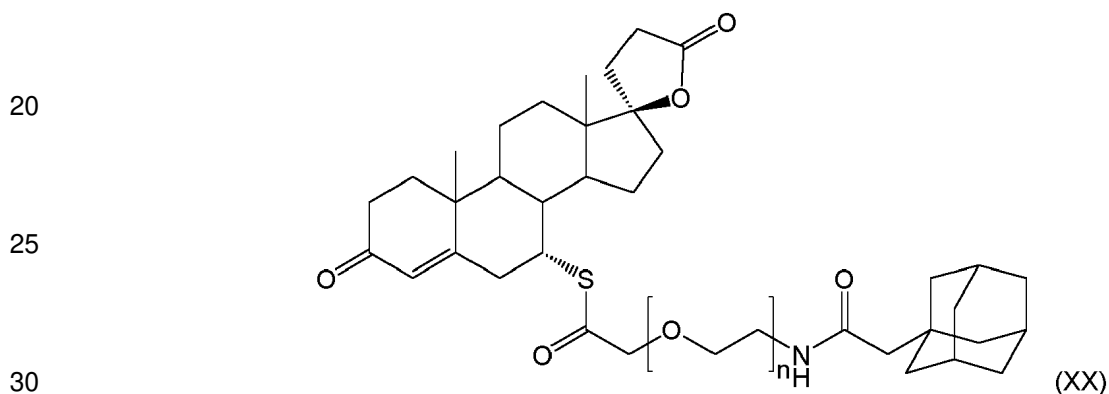
En un aspecto, la invención reivindicada proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

60

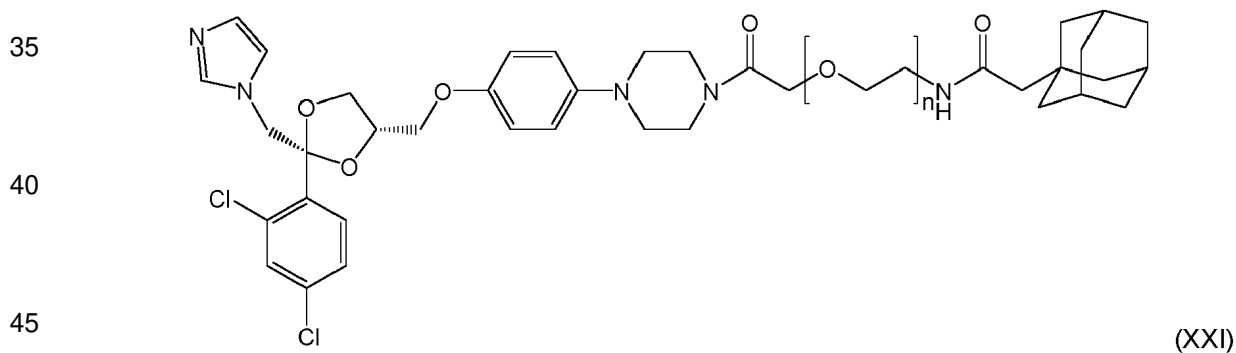
65



15 fórmula XX



donde n es cualquier número entero de 0 a 10, y fórmula XXI



donde n es cualquier número entero de 0 a 10.

50 Otros aspectos de la invención reivindicada proporcionan una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos divulgados en la presente.

55 También se divulga, pero no se reivindica, un kit que comprende uno o más compuestos divulgados en la presente o una o más composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente.

Los aspectos de la presente invención también proporcionan un compuesto divulgado en la presente o una composición farmacéutica divulgada en la presente para su uso en el tratamiento de la caída del cabello.

60 Los aspectos de la presente invención también proporcionan un compuesto divulgado en la presente o una composición farmacéutica divulgada en la presente para su uso en el tratamiento del debilitamiento del cabello.

Los aspectos de la presente invención también proporcionan un compuesto divulgado en la presente o una composición farmacéutica divulgada en la presente para su uso en el tratamiento de la pérdida del color del cabello.

65 Los aspectos de la presente invención también proporcionan un compuesto divulgado en la presente o una

composición farmacéutica divulgada en la presente para su uso en el tratamiento de una afección asociada con un trastorno degenerativo del folículo piloso.

5 También se divulga, pero no se reivindica, un método para mejorar la apariencia del cabello en un individuo que comprende el paso de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente o una composición farmacéutica divulgada en la presente. También se divulga, pero no se reivindica, un compuesto divulgado en la presente o una composición farmacéutica divulgada en la presente para su uso en la mejora de la apariencia del cabello; el uso de un compuesto divulgado en la presente o una composición farmacéutica divulgada en la presente para mejorar la apariencia del cabello; y el uso de un compuesto divulgado en la presente o una composición farmacéutica divulgada en la presente en la fabricación de un medicamento para mejorar la apariencia del cabello.

15 Los aspectos de la presente invención también proporcionan un compuesto divulgado en la presente o una composición farmacéutica divulgada en la presente para su uso en el tratamiento de problemas del cabello, preferiblemente alopecia androgénica e hirsutismo facial.

20 Los aspectos de la presente invención también proporcionan un compuesto divulgado en la presente o una composición farmacéutica divulgada en la presente para su uso en el tratamiento de problemas de la piel, preferiblemente acné, producción excesiva de sebo y formación de cicatrices posteriores a heridas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 La piel es la cubierta exterior del cuerpo de un mamífero y protege los músculos, huesos, ligamentos y órganos internos subyacentes. Típicamente, el órgano más grande del sistema tegumentario, la piel se compone de tres capas principales: la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis es la capa epitelial más externa de la piel y forma la envoltura protectora e impermeable sobre la superficie del cuerpo que también sirve como barrera contra las infecciones. La dermis es una capa epitelial de piel debajo de la epidermis y sirve para proteger al cuerpo del estrés y la tensión. La hipodermis se encuentra debajo de la dermis y comprende tejido conectivo laxo, tejido adiposo y elastina. Aunque no está compuesta por tejido epitelial y, por tanto, no forma parte de la piel, la hipodermis une la piel al hueso y al músculo subyacentes, además de suministrarle vasos sanguíneos y nervios.

35 Cada cabello comprende dos estructuras: el tallo del cabello y el folículo piloso. El tallo del cabello está compuesto principalmente de queratina que se organiza en tres capas llamadas médula, corteza y cutícula. La médula es la capa interna y no está necesariamente presente en todos los tipos de cabello. La siguiente capa de queratina es la corteza, la capa intermedia que constituye la mayor parte del tallo del cabello. La capa externa es la cutícula, que está formada por escamas estrechamente apretadas en una estructura superpuesta similar a las tejas del techo y se continúa con la vaina de la raíz. La mayoría de los productos acondicionadores para el cabello intentan afectar a la cutícula. Las células pigmentarias, o melanocitos, se distribuyen por la corteza y la médula dando al cabello su color característico. Para los propósitos de la presente divulgación, es necesario considerar 40 varios tipos de cabello, incluyendo, pelos terminales y pelos vellosos y pelos terminales modificados, como los que se ven en las pestañas y las cejas. Los pelos terminales son pelos gruesos, pigmentados y largos en los que el bulbo del folículo piloso se asienta profundamente en la dermis. Los pelos vellosos, por el contrario, son pelos cortos finos, delgados y no pigmentados en los que el bulbo piloso está localizado superficialmente en la dermis. A medida que avanza la alopecia, se produce una transición en el área de calvicie próxima en la que los propios pelos están cambiando del tipo terminal al vellosos.

50 Situado en la capa dérmica de la piel, el folículo piloso puede reconocerse como una entidad separada dentro de la piel cuya formación y mantenimiento se basan en la interacción entre los componentes dérmicos y epidérmicos. El folículo comprende varios componentes. En la base del folículo hay una proyección llamada papila dérmica, que contiene capilares que suministran nutrientes a la porción del folículo llamada bulbo. El bulbo puede dividirse en dos regiones: una región inferior de células indiferenciadas y una región superior de células en proliferación activa, llamada células de matriz, que se diferenciaron para formar la vaina interna y el tallo del cabello. Las células de la matriz son células en proliferación activa que se diferencian y se queratinizan para formar el tallo del cabello. Durante la diferenciación de las células epidérmicas (fase anágena), las células de la matriz se dividen cada de 23 a 72 horas, más rápido que cualquier otra célula del cuerpo. Las células de la matriz localizadas en las inmediaciones inmediatas de la papila dérmica se diferencian y se queratinizan para formar el tallo del cabello, mientras que las células de la matriz hacia la periferia de un folículo piloso proliferan y producen la vaina radicular interna. El folículo también contiene dos capas epidérmicas denominadas vaina radicular interna y vaina radicular externa. Estas vainas protegen y moldean el tallo del cabello en crecimiento. La vaina radicular interna puede dividirse en tres capas (cutícula, capa de Huxley y capa de Henle) en base a la estructura, los patrones de queratinización y la incorporación de tricohialina. La vaina interna sigue el tallo del cabello hasta que termina justo debajo del nivel de una glándula sebácea para dejar que solo el tallo del cabello sobresalga por encima de la epidermis. La vaina radicular externa continúa hasta la glándula y se diferencia de otros componentes epidérmicos del folículo piloso en que es continúa con la epidermis. La glándula sebácea produce sebo, un aceite natural que 65 acondiciona el tallo del cabello y, algunas veces, una glándula apocrina (olor). Un músculo erector del pelo se

adhiera debajo de la glándula a una capa fibrosa alrededor de la vaina exterior. La contracción del músculo tira tanto del cabello para hacerlo erguido como de la piel formando una superficie rugosa. El color del cabello es causado por un pigmento (melanina) que es producido por el folículo piloso.

5 En circunstancias normales, el crecimiento del cabello en cada folículo piloso se produce en un ciclo que puede comprender por lo menos cuatro fases: anágena (fase de crecimiento), catágena (fase de regresión), telógena (fase de reposo) y exógena (fase de muda). La fase anágena es la fase de crecimiento activo del cabello durante la cual las células de la matriz en la raíz del cabello se dividen rápidamente. Aproximadamente el 80-90% de todos los cabellos se encuentran en esta fase en cualquier momento. Los pelos anágenos están anclados profundamente en la grasa subcutánea y no pueden sacarse fácilmente. Cuando se forma un cabello nuevo, empuja el cabello en maza hacia arriba del folículo y eventualmente lo expulsa. Durante esta fase el cabello crece aproximadamente 0,35 mm por día (1 cm cada 28 días), pero este ritmo varía dependiendo del sitio del folículo piloso y la edad y el sexo del individuo. El cabello del cuero cabelludo humano permanece en la fase anágena activa de crecimiento durante 2-6 años, en comparación con otros sitios como en la pierna (que permanece en fase anágena de 19 a 26 semanas), en el brazo (de 6 a 12 semanas) y en el área del bigote, pestañas y cejas (de 4 a 14 semanas). Los sujetos humanos que tienen dificultad para hacer crecer su cabello más allá de una cierta longitud tienen una fase activa de crecimiento corta. Los sujetos humanos que tienen el pelo muy largo tienen una fase activa de crecimiento larga.

20 La fase catágena es una breve fase de transición entre las fases anágena y telógena que dura solo aproximadamente 7-21 días. Aunque breve, esta fase puede dividirse en ocho subfases que comienzan con la anágena tardía y terminan con la telógena temprana. Aproximadamente el 1-3% de todos los cabellos están en esta fase en cualquier momento. Es un período de regresión controlada en la que el folículo piloso retrocede y desmantela la parte del folículo piloso en crecimiento del cabello, en parte, a través de la apoptosis. Durante esta fase hay una involución del folículo piloso y una reestructuración fundamental de la matriz extracelular por 1) la retirada de la papila dérmica y la detención del crecimiento del cabello, 2) el cese de la proliferación celular de la matriz y la síntesis de melanina de los melanocitos, 3) la contracción de la capa externa vaina de la raíz y la unión al tallo del cabello, 4) movimiento del folículo piloso inferior al nivel del músculo erector del pelo, 5) movimiento de la papila dérmica hacia arriba a través de la piel, deteniéndose por debajo de la protuberancia del folículo piloso, y 6) cese de la producción de proteínas y pigmentos mediante muerte celular de queratinocitos y melanocitos. Además, hay una apoptosis masiva en la parte bulbar, transitoria, del folículo piloso que contribuye a la regresión del folículo piloso ya la formación de una serpentina fibrosa en la piel. El inicio de estos eventos apoptóticos parece estar predeterminado y finamente orquestado, y como tal, los eventos en esta fase pueden describirse más apropiadamente con el término "muerte celular programada".

35 La tercera fase es la fase telógena que, a todos los efectos prácticos, puede denominarse "fase de reposo". Aproximadamente el 10-15% de todos los cabellos se encuentran en esta fase en cualquier momento. Durante esta fase, el folículo piloso deja de dividirse y el tallo piloso deja de crecer, el cabello telógeno completa la diferenciación y las últimas células de crecimiento piloso se agrupan en la base del tallo piloso para formar una estructura de maza que comprende un cepillo que reside centralmente de células queratinizadas rodeadas de células de amarre aparentes que contienen núcleos discretos fáciles de encontrar y abundante citoplasma. Denominado un pelo en maza, el grupo de células en realidad mantiene el tallo del cabello en el tubo del folículo piloso. En el aspecto final de la fase telógena, una señal química hace que las células de la matriz inicien el crecimiento de un nuevo tallo piloso a partir del mismo folículo piloso y el ciclo comienza de nuevo con una nueva fase anágena. Aunque un cabello telógeno se encuentra cerca de la superficie de la piel, permanece firmemente anclado al folículo piloso. Un cabello telógeno finalmente se desprende en la fase exógena y es reemplazado por el siguiente cabello anágeno en ciernes. Pasan aproximadamente 30-90 días antes de que el pelo telógeno del cuero cabelludo se desprenda. El período de tiempo es mucho más largo para los pelos de las cejas, las pestañas, los brazos y las piernas.

50 La fase final es la exógena, una fase marcada por un proceso activo altamente controlado en el que un cabello telógeno se desprende del folículo. El cabello exógeno desprendido tiene una base contraída que tiene una forma más alargada y tiene un margen festoneado y picado. Dentro de esta base del tallo hay poco citoplasma asociado y muy pocos núcleos contraídos y fragmentados. Se cree que la contracción del mazo de cabello y la desaparición del amarre del cepillo permiten que el cabello exógeno se desprenda del folículo. Normalmente, cada día se desprenden aproximadamente de 25 a 150 cabellos exógenos.

55 Recientemente, se ha propuesto una fase de adición denominada kenógena. Esta fase describe el intervalo del ciclo capilar en el que el folículo piloso permanece vacío después de que se haya extruido el cabello telógeno, pero antes de que reaparezca un nuevo cabello anágeno.

60 Los andrógenos, principalmente la testosterona y la 5 α -dihidrotestosterona (DHT) desempeñan un papel importante en el crecimiento y desarrollo de los órganos reproductores masculinos. Estas hormonas esteroides realizan sus funciones biológicas a través de sus asociaciones con el receptor de andrógenos (AR). También conocido como subfamilia de receptores nucleares 3, grupo C, miembro 4 (NR3C4), el AR es un factor de transcripción dependiente de ligando de 110 KDa que se incluye en el grupo de la superfamilia de receptores nucleares. El AR tiene cuatro dominios funcionales, un dominio N terminal (NTD), un dominio de unión a ADN (DBD),

una región bisagra y un dominio de unión a ligando (LBD). El DBD tiene motivos ZNF que le permiten unirse al ADN. El resto de los dominios están implicados en la dimerización y unión de ligandos. Un AR está más estrechamente relacionado con el receptor de progesterona, y las progestinas en dosis más altas pueden bloquear el AR. El AR se expresa en una serie de tejidos y células que incluyen la próstata, los testículos, la vesícula seminal, el epidídimo, la piel, el músculo esquelético, el músculo cardíaco, el hígado y el sistema nervioso central. La función principal del receptor de AR es como un factor de transcripción de unión al ADN que regula la expresión génica, incluyendo los genes críticos para el desarrollo y mantenimiento del fenotipo sexual masculino.

En el estado no unido al ligando, un AR es una proteína citosólica inactiva, que forma complejos con varias proteínas de choque térmico, incluyendo Hsp70, Hsp90 y Hsp 56, así como p23. Tras unirse al ligando, dos eventos críticos de fosforilación promueven un cambio conformacional en un AR, lo que da como resultado la liberación del LBD para la unión de la hormona y la disociación del AR unido al ligando del complejo Hsp. El AR unido a ligando libre de complejos se traslada al núcleo, forma homodímeros y se une a los elementos de respuesta a andrógenos (ARE) presentes en varios genes objetivo, activando de este modo la expresión génica. La expresión temporal y espacial puede regularse en parte por muchos coreguladores que se unen a homodímeros de AR unidos a ligando en diferentes puntos temporales y en diferentes tipos de células. Por ejemplo, la modulación de la actividad de AR puede llevarse a cabo mediante varios factores de transcripción como ARA70, TR4, miembros de la familia SRC y CBP/p300 y otras proteínas asociadas. Los motivos FXXLF y WXXLF que contienen coactivadores como los miembros p160 se unen con la región AF2 del LBD de un AR.

La actividad de AR también impulsa la pérdida de cabello, el debilitamiento del cabello o la pérdida de color del cabello. Por ejemplo, la papila dérmica es el principal regulador del ciclo del cabello y esta estructura tiene AR. La exposición de DHT a los folículos en el vértice y la región frontal del cuero cabelludo puede suprimir el crecimiento del cabello en parte al acortar drásticamente la longitud del anágeno hasta el punto en que el folículo piloso existe solo en un estado miniaturizado de telógeno extendido. Además, la testosterona se convierte en DHT en el folículo a través de la actividad enzimática de la 5-alfa reductasa tipo II. Además, la alopecia androgénica es una forma común de pérdida de cabello que comienza a manifestarse en los hombres después del inicio de la pubertad y aumenta en frecuencia con cada década de vida. En el cuero cabelludo con calvicie de los hombres, los niveles de tanto AR como DHT son aproximadamente 2 veces más altos que los niveles de AR y DHT observados en el cuero cabelludo sin calvicie. Por tanto, aunque modulado por variables genéticas y ambientales, el atributo principal de la alopecia androgénica es el aumento de la señalización de AR que da como resultado el acortamiento progresivo del ciclo de crecimiento del cabello en el folículo piloso. Cabe señalar que la alopecia femenina también se produce y se cree que está regulada por factores similares a los implicados en la alopecia androgénica. Por tanto, enfocarse en AR de una manera que reduzca, suprima o elimine sus capacidades de señalización evitará la progresión de los factores que impulsan la caída del cabello, el debilitamiento del cabello o la pérdida del color del cabello.

La actividad de AR también impulsa ciertas afecciones, enfermedades y trastornos de la piel como, por ejemplo, el acné. El acné, también conocido como acné vulgar, es una enfermedad de la piel a largo plazo que se produce cuando los folículos pilosos se obstruyen con células muertas y grasa de la piel. Se caracteriza por puntos negros o puntos blancos, espinillas, piel grasa y posibles cicatrices. El acné afecta principalmente a áreas de la piel con una cantidad relativamente alta de glándulas sebáceas, incluyendo la cara, la parte superior del pecho y la espalda. La apariencia resultante puede provocar ansiedad, reducción de la autoestima y, en casos extremos, depresión o pensamientos suicidas. Durante la pubertad, un aumento de los andrógenos tanto en hombres como en mujeres hace que las glándulas de los folículos de la piel crezcan más y produzcan más sebo aceitoso. El acné se ha relacionado con una mayor exposición a la testosterona, DHT y dehidroepiandrosterona (DHEA), y tales andrógenos parecen ser esenciales para que se produzca el acné, ya que el acné no se desarrolla en individuos con síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (CAIS). Por tanto, dirigirse a AR de una manera que reduzca, suprima o elimine sus capacidades de señalización evitará la progresión de factores que impulsan afecciones, enfermedades y trastornos de la piel, como el acné u otra afección, enfermedad o trastorno de la piel mediada por señales de AR.

Además de ser uno de los trastornos de la piel más comunes, el acné también es un componente cardinal de muchas enfermedades o síndromes sistémicos. Su asociación ilustra la naturaleza de estas enfermedades y es indicativa de la patogenia del acné. La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) y el síndrome de seborrea-acné-hirsutismo-alopecia androgénica (SAHA) destacan el papel de los esteroides andrógenos, mientras que los síndromes de ovario poliquístico (PCO) e hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans (HAIR-AN) indican resistencia a la insulina en acné. El síndrome de Apert con señalización del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) aumentado produce hiperqueratinización folicular e hipertrofia de las glándulas sebáceas en el acné. Los síndromes de sinovitis-acné-pustulosis-hiperostosis-osteítis (SAPHO) y artritis piógena-pioderma gangrenoso-acné (PAPA) destacan los atributos de la inflamación para la formación del acné.

La presente memoria descriptiva divulga eliminadores de receptores de andrógenos (ARE) tripartitos que comprenden un antagonista de AR enlazado a una molécula que marca el antagonista de AR para la degradación de la proteasoma. Por tanto, los ARE divulgados tienen la capacidad tanto de antagonizar la actividad de AR como de

desencadenar la degradación de este receptor. Los ARE divulgados en la presente penetran eficazmente en la piel y/o el cuero cabelludo cuando se aplican tópicamente para desencadenar la depuración celular de AR, dando como resultado de este modo el tratamiento de afecciones, enfermedades y trastornos de la piel y el cabello mediados por la señalización de AR incluyendo, sin limitación, problemas del cabello como la alopecia androgénica e hirsutismo facial y/o problemas de la piel como acné, producción excesiva de sebo y formación de cicatrices posteriores a la herida.

Sin querer estar limitados por ninguna teoría en particular, se cree que los ARE divulgados, las composiciones que comprenden uno o más ARE y los métodos y usos de tales composiciones reducen o previenen una afección, enfermedad o trastorno del cabello mediado por la señalización de AR para reducir o prevenir la caída del cabello, el debilitamiento del cabello y/o la pérdida del color del cabello mediada por la señalización AR. Esto puede lograrse, sin limitación, reduciendo, suprimiendo o inhibiendo la señalización de AR en un folículo piloso, reduciendo o eliminando AR en el citoplasma de un folículo y/o papila dérmica, induciendo un folículo piloso en la fase anágena y/o estimulando las células de la matriz para formar un nuevo tallo piloso, prolongando el período de tiempo que un folículo piloso permanece en fase anágena permitiendo de este modo que el folículo produzca un tallo piloso más largo y/o más grueso, aumentando el depósito de queratina produciendo de este modo un cabello más largo y/o más grueso, aumentando el depósito de melanina oscureciendo de este modo el color del tallo del cabello, previniendo o prolongando la fase catágena aumentando de este modo el tiempo que un cabello permanece en un folículo, prolongando el período de tiempo que un folículo capilar permanece en fase telógena aumentando de este modo el tiempo que un cabello permanece en un folículo, evitando que el folículo entre en la fase exógena, deteniendo de este modo la liberación del tallo piloso, deteniendo la liberación del tallo piloso en la fase exógena aumentando de este modo el número de cabellos y/o estimulando el crecimiento de nuevos cabellos permitiendo de este modo la producción de dos o más cabellos por folículo, y/o aumentando la conversión de cabellos intermedios en cabellos terminales. Por lo tanto, en cualquier momento dado durante el tratamiento, hay más pelos en los folículos y disminución de la caída del cabello. El resultado no es solo un aumento en la longitud, espesor y/u oscuridad de los cabellos, sino también un aumento en el número y/o densidad de los pelos.

Además, sin desear estar limitados por ninguna teoría en particular, se cree que los ARE divulgados, las composiciones que comprenden uno o más ARE y los métodos y usos de tales composiciones reducen o previenen una afección, enfermedad o trastorno de la piel mediado por la señalización de AR. Esto puede lograrse, sin limitación, reduciendo, suprimiendo o inhibiendo la señalización de AR en un folículo piloso y reduciendo o eliminando AR en el citoplasma de una célula. Por lo tanto, en cualquier momento dado durante el tratamiento, los síntomas o atributos no deseados de una afección, enfermedad o trastorno de la piel se reducen, suprimen o eliminan.

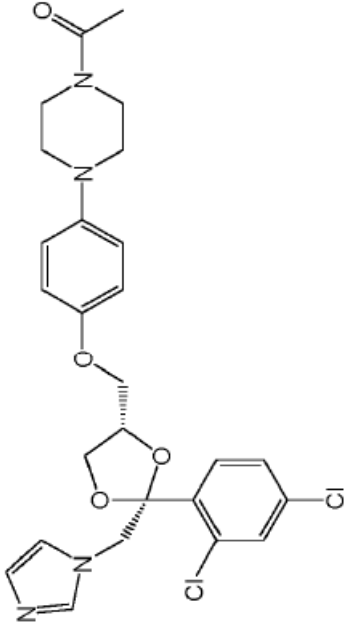
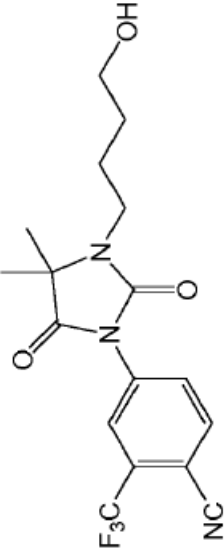
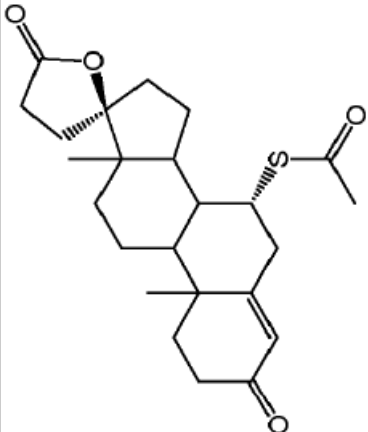
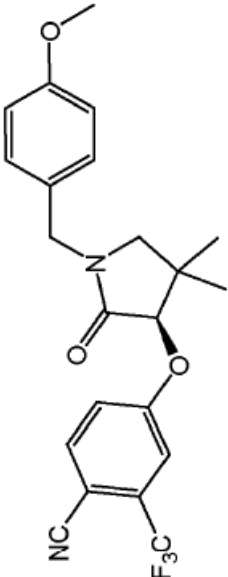
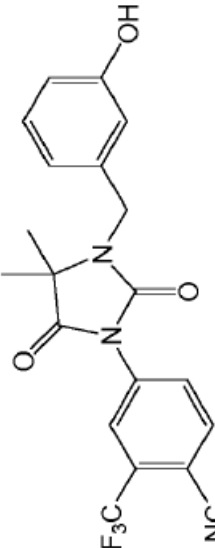
La presente memoria descriptiva divulga, en parte, un eliminador del receptor de andrógenos tripartito (ARE). Un ARE comprende un antagonista de AR, una molécula conectora y un promotor de la eliminación o elemento potenciador de la eliminación de AR. Como se divulga en general en la presente, un ARE tiene la fórmula I:



en donde ARA es un antagonista de AR, L es una molécula conectora y EE es un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR.

La presente memoria descriptiva divulga, en parte, un antagonista del receptor de AR. Un antagonista de AR, también llamado bloqueador de AR, reduce o previene las respuestas mediadas por agonistas mediadas por un AR, en lugar de provocar una respuesta biológica por sí mismo tras unirse a un AR. Por tanto, un antagonista de AR tiene afinidad pero no eficacia por su AR afín, y la unión alterará la interacción e inhibirá la función de un agonista de AR o un agonista de AR inverso en un AR. Un antagonista de AR divulgado en la presente puede mediar sus efectos uniéndose a un sitio ortostérico activo o uniéndose a un sitio alostérico en un AR, o un antagonista de AR divulgado en la presente puede interactuar en sitios de unión únicos que normalmente no están implicados en la regulación biológica de la actividad de AR. Un antagonista de AR divulgado en la presente puede ser reversible o irreversible dependiendo de la longevidad del complejo antagonista-receptor que, a su vez, depende de la naturaleza de la unión del antagonista-receptor. Sin desear estar limitados por ninguna teoría, la degradación de AR en las células puede desencadenarse alterando el complejo HSP90/AR en el citoplasma, provocando de este modo la depuración de AR a través de la proteasoma.

Un antagonista de AR divulgado en la presente es flutamida, nilutamida, bicalutamida, enzalutamida, apalutamida, acetato de ciproterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, espironolactona, canrenona, drospirenona, cetoconazol, topilutamida (fluridil) o cimetidina. Un antagonista de AR divulgado en la presente es espironolactona, cetoconazol, metoxibencil lactama, RU58841 o Compuesto ARA1. En los compuestos de la invención reivindicada, un antagonista de AR es espironolactona o cetoconazol.

 <p>Chemical structure of cetoconazol, a triazole antifungal agent. It features a 1,2,4-triazole ring connected via a propyl chain to a 1,3-dioxolane ring. The dioxolane ring is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group and a propyl chain that leads to a piperazine ring, which is further substituted with an acetamido group.</p>	<p>cetoconazol</p>
 <p>Chemical structure of RU58841, a 1,2,4-triazole derivative. It consists of a 1,2,4-triazole ring with a methyl group at the 5-position and a 2-(2-cyano-4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl group at the 3-position. The 4-position of the triazole ring is substituted with a 3-hydroxypropyl group.</p>	<p>RU58841</p>
 <p>Chemical structure of espirolactona, a complex polycyclic molecule. It features a central spirocyclic core with multiple fused rings, including a lactone ring and a sulfur-containing ring. It is substituted with a methyl group, a propionyl group, and a propyl chain ending in a lactone ring.</p>	<p>espirolactona</p>
 <p>Chemical structure of metoxibencilactama, a 1,2,4-triazole derivative. It features a 1,2,4-triazole ring with a methyl group at the 5-position and a 2-(2-cyano-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl group at the 3-position. The 4-position of the triazole ring is substituted with a 4-methoxybenzyl group.</p>	<p>metoxibencilactama</p>
 <p>Chemical structure of Compuesto ARA1, a 1,2,4-triazole derivative. It features a 1,2,4-triazole ring with a methyl group at the 5-position and a 2-(2-cyano-4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl group at the 3-position. The 4-position of the triazole ring is substituted with a 4-hydroxybenzyl group.</p>	<p>Compuesto ARA1</p>

Otros antagonistas útiles como antagonista de AR divulgados en la presente se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos 6.790.979; Patente de Estados Unidos 8.198.323; Hu, et al., Synthesis and Biological Evaluation of Amino-Pyridines as Androgen Receptor Antagonists for Stimulating Hair Growth and Reducing Sebum Production, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17: 5693-5697 (2007); Hu, et al., (1R,2S)-4-(2-Cyano-cydohexyl-oxy)-2-trifluoromethyl-1-benzonitrile, a Potent Androgen Receptor Antagonists for Stimulating Hair Growth and Reducing Sebum Production, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17: 5983-5988 (2007); Mitchell, et al., Rational Design of a Topical Androgen Receptor Antagonist for the Suppression of Sebum. Production with Properties Suitable for Follicular Delivery, J. Med. Chem. 53: 4422-4427 (2010). También hay que señalar que M. Toure, Angew. Chemie, 2015, 55(6), págs. 1966-1973 divulga un compuesto tripartito que comprende un agonista de AR RU59063, acoplado por un conector PEG a una fracción de adamantano como promotor de la eliminación o elemento potenciador de la eliminación de AR para su uso en el tratamiento del cáncer.

La presente memoria descriptiva divulga, en parte, un conector. Un conector divulgado en la presente es una molécula que une directa o indirectamente un antagonista del receptor de andrógenos a un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR. Típicamente, esta unión es una unión covalente.

Una molécula conectora puede ser de fórmula II:



25 donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, OH, COOH, NH_2 , R^3OH , R^3COOH , OR^3OH , OR^3COOH , $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4$, $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{OH}$, $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{COOH}$; R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10} ; y n cualquier número entero de 0 a 10. Un grupo funcional alquilo que comprende un hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada enlazado exclusivamente por enlaces simples y que no tiene ninguna estructura cíclica. Un grupo funcional alquenilo que comprende un hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que no tiene ninguna estructura cíclica. Un grupo funcional alquinilo que comprende un hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y que no tiene ninguna estructura cíclica.

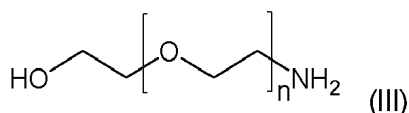
35 Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, OH, COOH, NH_2 , R^3OH , R^3COOH , OR^3OH , OR^3COOH , $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4$, $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{OH}$, o $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{COOH}$; R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ; y n cualquier número entero de 0 a 10. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, OH, COOH, NH_2 , R^3OH , R^3COOH , OR^3OH , OR^3COOH , $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4$, $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{OH}$, o $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{COOH}$; R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} o alquinilo C_{2-4} ; y n cualquier número entero de 0 a 5. Una molécula divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, OH, COOH, NH_2 , R^3OH , R^3COOH , OR^3OH , OR^3COOH , o $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{OH}$; R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-10} ; y n cualquier número entero de 0 a 10. En otros aspectos más de esta realización, una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, OH, COOH, NH_2 , R^3OH , R^3COOH , OR^3OH , OR^3COOH , o $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{OH}$; R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} ; y n cualquier número entero de 0 a 10. En otros aspectos de esta realización, una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, OH, COOH, NH_2 , R^3OH , R^3COOH , OR^3OH , OR^3COOH , o $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{OH}$; R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} ; y n cualquier número entero de 0 a 5.

50 Una molécula conectora divulgada en la presente puede ser de fórmula II, en donde R^1 es OH, COOH, NH_2 , R^3OH , R^3COOH o $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{OH}$; R^2 es OH, COOH, NH_2 , R^3COOH o OR^3COOH , R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-10} ; y n cualquier número entero de 0 a 10. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R^1 es OH, COOH, NH_2 , R^3OH , R^3COOH o $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{OH}$; R^2 es OH, COOH, NH_2 , R^3COOH , o OR^3COOH , R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} ; y n cualquier número entero de 0 a 10. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R^1 es OH, COOH, NH_2 , R^3OH , R^3COOH o $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{OH}$; R^2 es OH, COOH, NH_2 , R^3COOH o OR^3COOH , R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} ; y n cualquier número entero de 0 a 5. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R^1 es OH, R^3OH , R^3COOH o $\text{R}^3\text{NH}(\text{CO})\text{R}^4\text{OH}$; R^2 es OH, COOH, NH_2 , R^3COOH , o OR^3COOH , R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-4} ; y n cualquier número entero de 0 a 4.

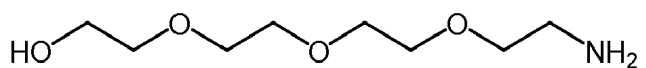
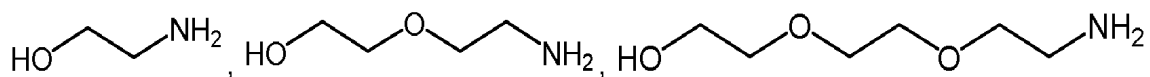
65 Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R^1 es OH, C-C-OH, C-COOH o C-C-NH-CO-CCC-OH; R^2 es OH, COOH, NH_2 , C-COOH u O-C-COOH; y n cualquier número entero de 0 a 10. Una

molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R¹ es OH, C-C-OH, C-COOH o C-C-NH-CO-C-C-OH; R² es OH, COOH, NH₂, C-COOH u OC-COOH; y n cualquier número entero de 0 a 8. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R¹ es OH, C-C-OH, C-COOH o C-C-NH-CO-C-C-OH; R² es OH, COOH, NH₂, C-COOH u O-C-COOH; y n cualquier número entero de 0 a 6. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula II, en donde R¹ es OH, C-C-OH, C-COOH o C-C-NH-CO-C-C-OH; R² es OH, COOH, NH, C-COOH u O-C-COOH; y n cualquier número entero de 0 a 4.

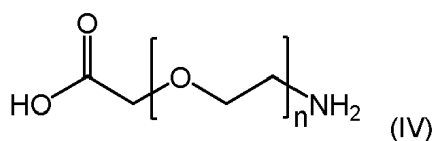
Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula III:



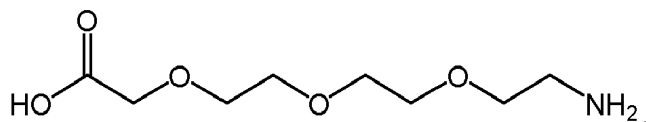
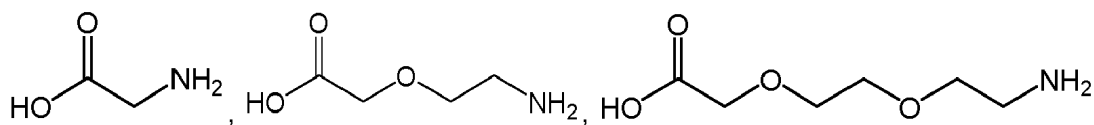
en donde n cualquier número entero de 0 a 10. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula III, en donde n cualquier número entero de 0 a 8. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula III, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula III, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. Una molécula conectora divulgada en la presente de fórmula III es



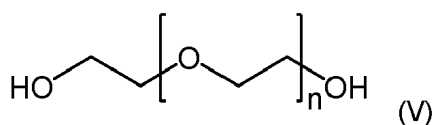
Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula IV:



en donde n es cualquier número entero de 0 a 10. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula IV, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula IV, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula IV, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. Una molécula conectora divulgada en la presente de fórmula IV es

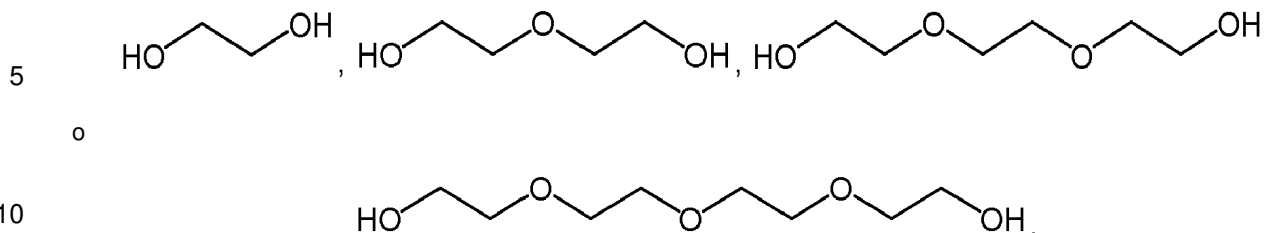


Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula V:



en donde n es cualquier número entero de 0 a 10. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula V, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula V, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula V,

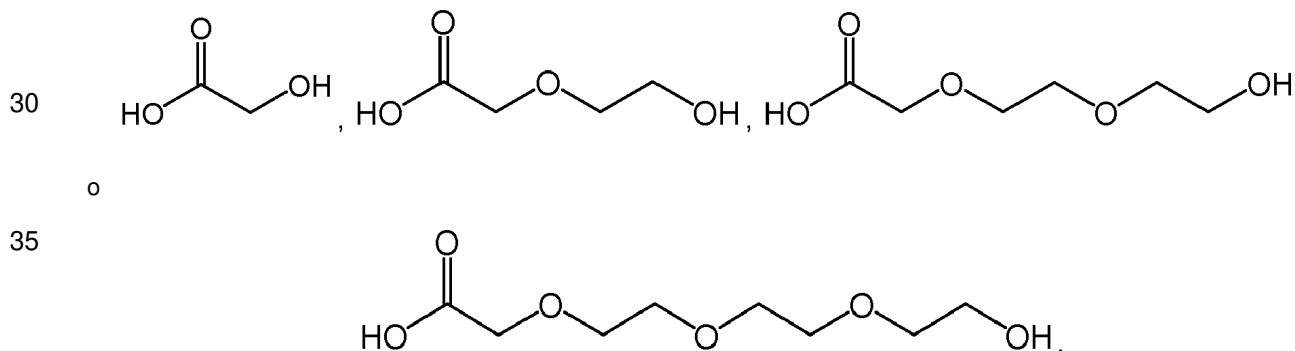
en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. Una molécula conectora divulgada en la presente de fórmula V es



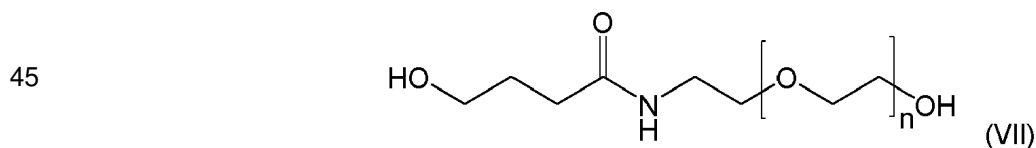
Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VI:



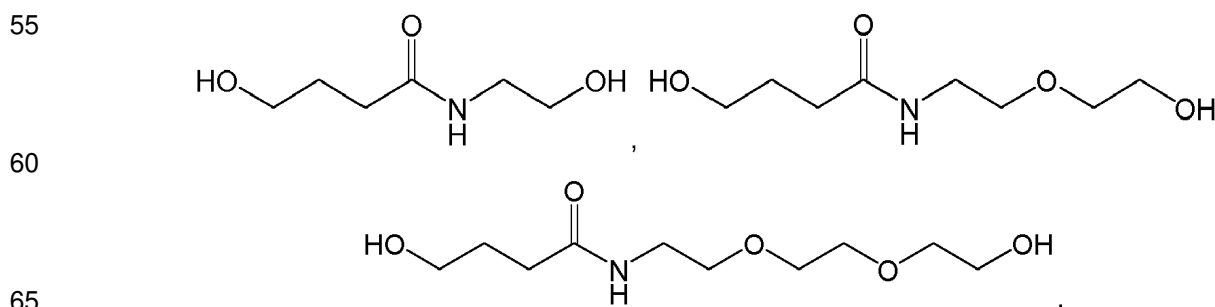
en donde n es cualquier número entero de 0 a 10. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VI, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VI, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VI, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. Una molécula conectora divulgada en la presente de fórmula VI es



Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VII:

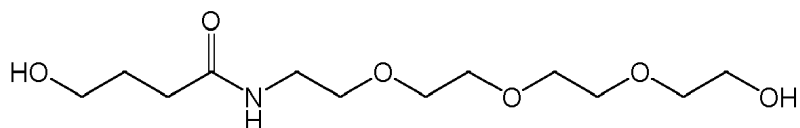


en donde n es cualquier número entero de 0 a 10. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. Una molécula conectora divulgada en la presente de fórmula VII es



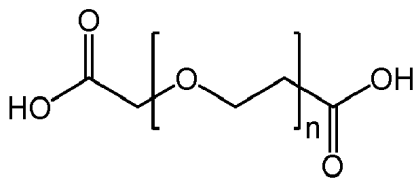
o

5



Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VIII:

10



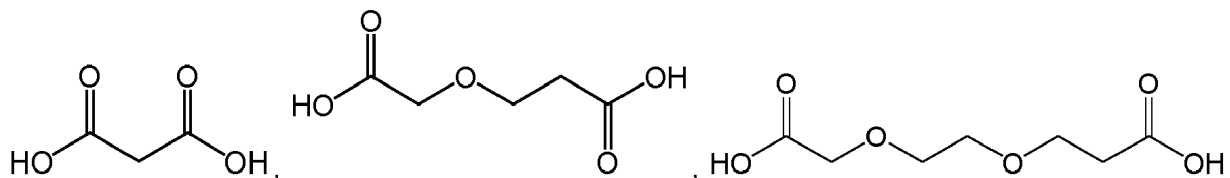
(VIII)

15

20

en donde n es cualquier número entero de 0 a 10. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VIII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VIII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula VIII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. Una molécula conectora divulgada en la presente de fórmula VIII es

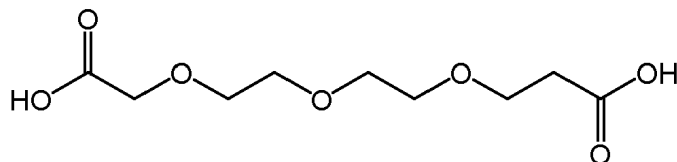
25



30

, o

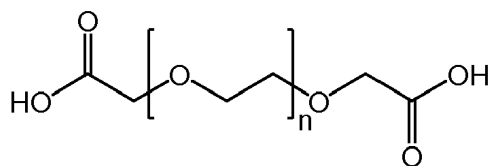
35



40

Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula IX:

45

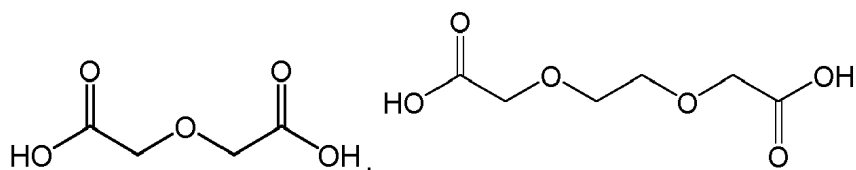


(IX)

50

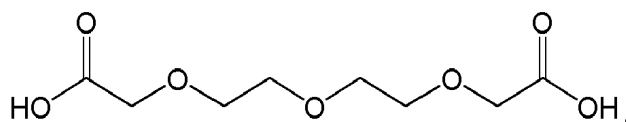
en donde n es cualquier número entero de 0 a 10. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula IX, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula IX, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula IX, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. Una molécula conectora divulgada en la presente de fórmula IX es

55



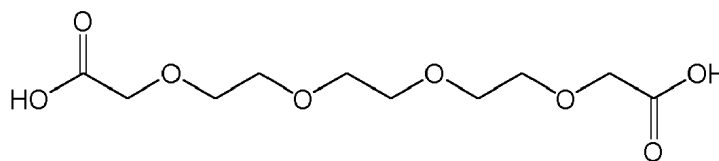
60

65



o

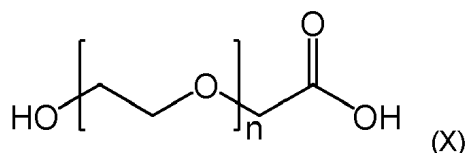
5



10

Una molécula conectora divulgada en la presente tiene la fórmula X:

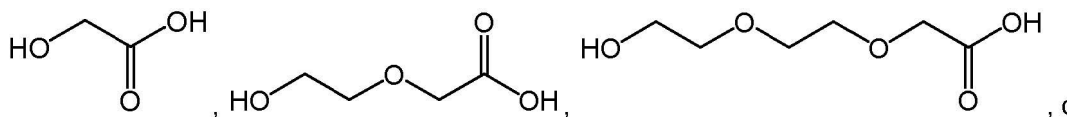
15



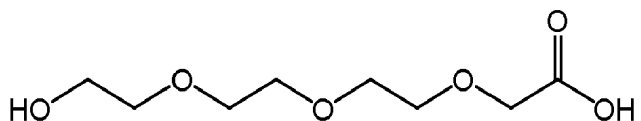
20

en donde n es cualquier número entero de 0 a 10 Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula X, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula X, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. Una molécula conectora divulgada en la presente es de fórmula X, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. Una molécula conectora divulgada en la presente de fórmula X es

25



30



35

La presente memoria descriptiva divulga, en parte, un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR. Un promotor de la eliminación o elemento potenciador de la eliminación de AR divulgado en la presente se dirige, induce, facilita o marca de otro modo un polipéptido enlazado al promotor de la eliminación o elemento potenciador de la eliminación de AR como un polipéptido que debe degradarse, destruirse o volverse de otro modo inactivo o no funcional. En una realización, un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR divulgado en la presente se dirige, facilita o marca de otro modo un polipéptido para la vía de degradación proteasómica. En un aspecto de esta realización, un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR divulgado en la presente se dirige, facilita o marca de otro modo un polipéptido para la degradación por una proteasoma usando una vía independiente de ubiquitina. En otro aspecto de esta realización, un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR divulgado en la presente se dirige, facilita o marca de otro modo un polipéptido para la degradación por una proteasoma usando una vía dependiente de ubiquitina.

45

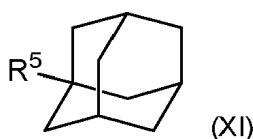
50

Un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR puede ser una etiqueta hidrófoba. Una etiqueta hidrófoba es una molécula que parece desestabilizar un polipéptido, dando como resultado de este modo el reclutamiento de una o más chaperonas en un polipéptido desplegado. La proteína desestabilizada luego se transporta a los proteosomas donde se degrada. La degradación usando una etiqueta hidrófoba parece ser un proceso independiente de la ubiquitina. Los ejemplos de una etiqueta hidrófoba son una fracción de adamantano y un aminoácido protegido con carbamato de butilo (Boc).

55

Una etiqueta hidrófoba es una fracción de adamantano. Una fracción de adamantano divulgada en la presente comprende un cicloalcano C₁₀H₁₆ dispuesto en una configuración de "sillón" de cuatro anillos de ciclohexano conectados. También puede existir una configuración en forma de barco. En aspectos de esta realización, un adamantano es de fórmula XI:

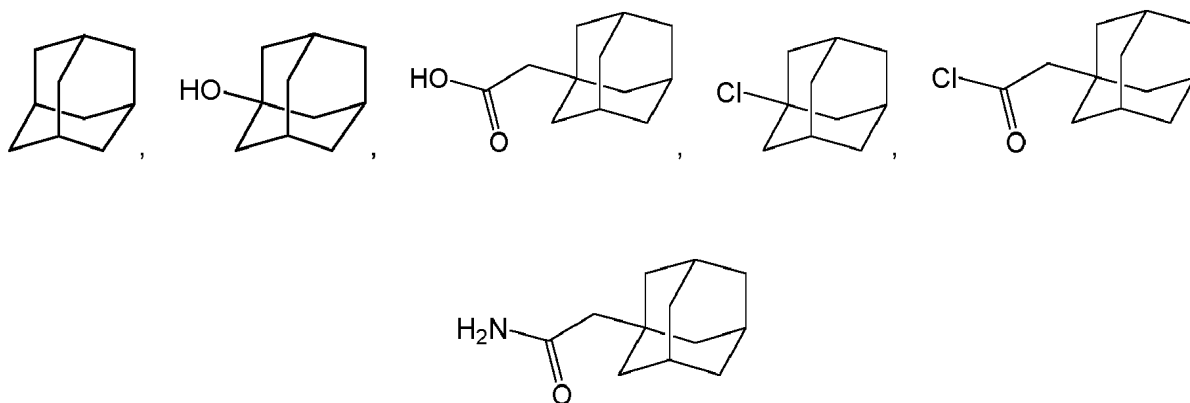
60



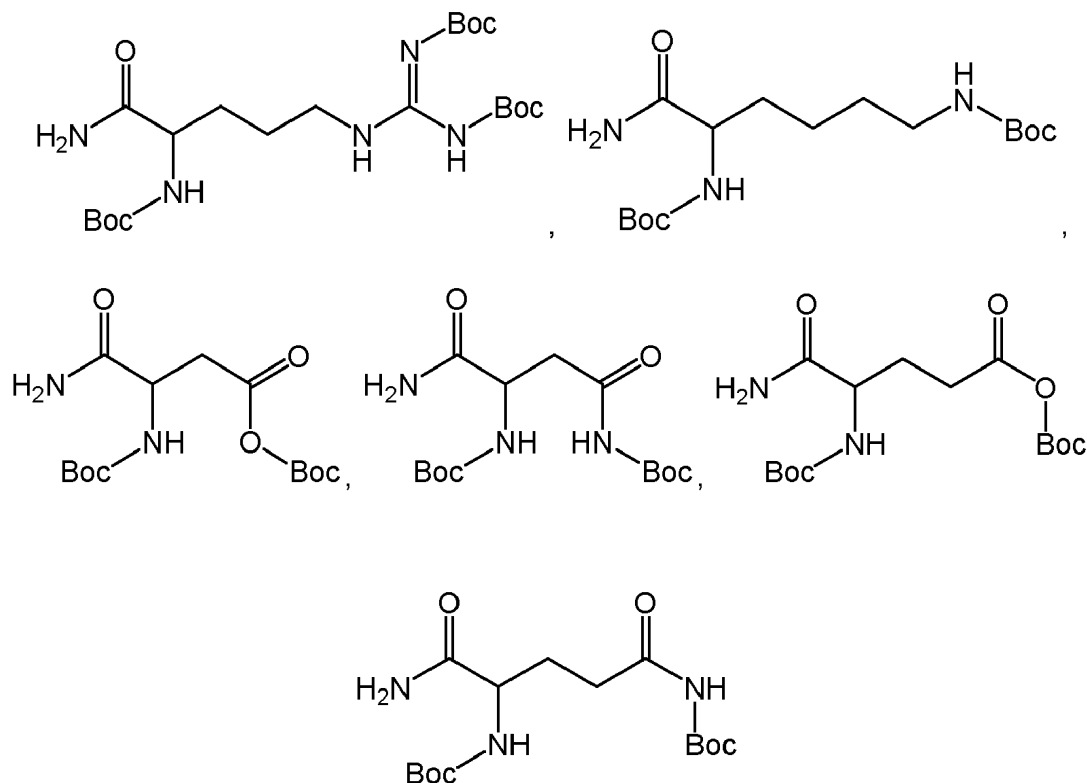
65

en donde R⁵ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R⁶OH, R⁶COOH, R⁶C(O)NH₂, o R⁶C(O)R⁷; R⁶ es alquilo C₁₋₁₀,

alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀; y R⁷ es un halógeno. Un halógeno se refiere a un elemento no metálico que incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I), astato (At) y ununseptio (Uus). Una fracción de adamantano divulgada en la presente tiene la fórmula XI, en donde R⁵ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R⁶OH, R⁶COOH, R⁶C(O)NH₂ o R⁶C(O)R⁷; R⁶ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; y R⁷ es un halógeno. Una fracción de adamantano divulgada en la presente tiene la fórmula XI, en donde R⁵ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R⁶OH, R⁶COOH, R⁶C(O)NH₂ o R⁶C(O)R⁷; R⁶ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄; y R⁷ es un halógeno. Una fracción de adamantano divulgada en la presente tiene la fórmula XI, en donde R⁵ es H, OH, COOH, NH₂, F, Br, Cl, I, R⁶OH, R⁶COOH, R⁶C(O)NH₂ o R⁶C(O)R⁷; R⁶ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; y R⁷ es un F, Br, Cl o I. Una fracción de adamantano divulgada en la presente de fórmula XI es



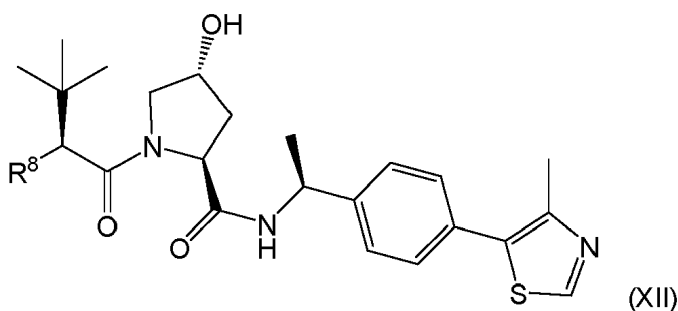
Una etiqueta hidrófoba divulgada pero no reivindicada es un aminoácido protegido con Boc. Un aminoácido protegido con Boc induce la degradación de proteínas aprovechando la vía de la regla del extremo N, donde la vida media de un polipéptido está determinada por el aminoácido N-terminal específico presente. Los siguientes aminoácidos confieren todos una vida media de menos de 90 minutos a un polipéptido: glutamina, arginina, ácido glutámico, fenilalanina, ácido aspártico, cisteína, lisina y asparagina. En aspectos de esta realización, una etiqueta hidrófoba es una fracción de arginina protegida con carbamato de terc-butilo (BOC₃Arg), una fracción de lisina protegida con carbamato de isobutilo (BOC₂Lys), una fracción de ácido aspártico protegida con carbamato de isobutilo (BOC₂Asp), una asparagina protegida con carbamato de iso-butilo (BOC₂Asn), una fracción de ácido glutámico protegido con carbamato de isobutilo (BOC₂Glu) y una fracción de glutamina protegida con carbamato de isobutilo (BOC₂Gln). En aspectos de esta realización, una etiqueta hidrófoba es



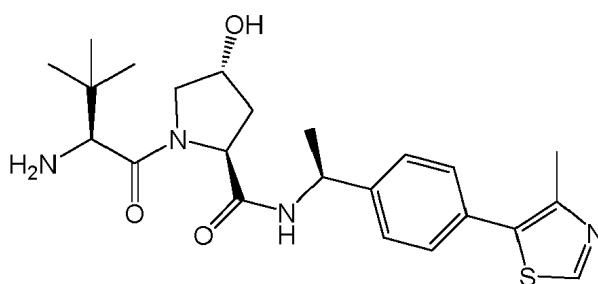
Etiquetas hidrófobas adicionales útiles como promotores de la eliminación o elementos potenciadores de la eliminación de AR descritos en la presente se describen, por ejemplo, en Neklesa, et al., Small-Molecule Hydrophobic Tagging Induced Degradation of HaloTag Fusion Proteins, Nat. Chem. Biol. 7(8): 538-543 (2012).

Como se divulga pero no se reivindica en la presente, un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR es una fracción reclutadora de ligasa E3. Una fracción reclutadora de ligasa E3 recluta una ligasa E3 de ubiquitina para ubiquitar un polipéptido de interés, lo que hace que todo el complejo se degrade a través de la vía de ubiquitinación. La degradación usando una fracción reclutadora de ligasa E3 es un proceso dependiente de la ubiquitina.

Como se divulga pero no se reivindica en la presente, una fracción reclutadora de ligasa E3 es un factor 1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α). Una fracción HIF-1 α reconoce una prolina central hidroxilada en una secuencia de reconocimiento de siete aminoácidos del factor 1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α). La fracción AHIF-1 α es la fórmula XII



en donde R⁸ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R⁹OH, R⁹COOH, R⁹C(O)NH₂, o R⁹C(O)R¹⁰; R⁹ es alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀ o alquino C₂₋₁₀; y R¹⁰ es un halógeno. Una fracción de HIF-1 α divulgada en la presente tiene la fórmula XII, en donde R⁸ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R⁹OH, R⁹COOH, R⁹C(O)NH₂, o R⁹C(O)R¹⁰; R⁹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆; y R¹⁰ es un halógeno. Una fracción de HIF-1 α divulgada en la presente tiene la fórmula XII, en donde R⁸ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R⁹OH, R⁹COOH, R⁹C(O)NH₂, o R⁹C(O)R¹⁰; R⁹ es alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄; y R¹⁰ es un halógeno. Una fracción de HIF-1 α divulgada en la presente es de fórmula XII, en donde R⁸ es H, OH, COOH, NH₂, F, Br, Cl, I, R⁹OH, R⁹COOH, R⁹C(O)NH₂ o R⁹C(O)R¹⁰; R⁹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆; y R¹⁰ es un F, Br, Cl o I. Una fracción de HIF-1 α divulgada en la presente de fórmula XII es

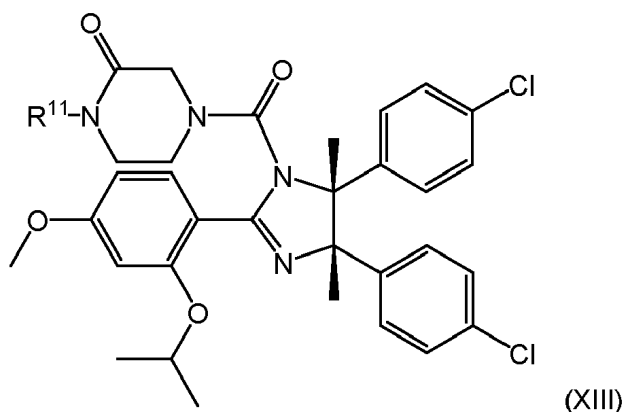


Como se divulga pero no se reivindica en la presente, una fracción reclutadora de ligasa E3 es una fracción Nutlin. Una fracción de Nutlin es un análogo de cis-imidazolina que inhibe la interacción entre el doble minuto 2 de ratón (MDM2) y el supresor tumoral p53. Una fracción Nutlin incluye una fracción Nutlin-1, una fracción Nutlin-2 y una fracción Nutlin-3. Una fracción de Nutlin es la fórmula XIII

5

10

15



20

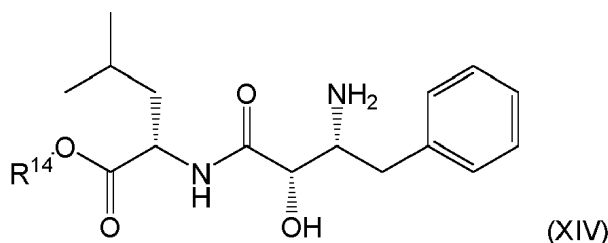
25

en donde R^{11} es H, OH, COOH, NH_2 , un halógeno, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, o $R^{12}C(O)R^{13}$; R^{12} es alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} o alquino C_{2-10} ; y R^{13} es un halógeno. Una fracción Nutlin divulgada en la presente es de fórmula XIII, en donde R^{11} es H, OH, COOH, NH_2 , un halógeno, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, o $R^{12}C(O)R^{13}$; R^{12} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ; y R^{13} es un halógeno. Una fracción Nutlin divulgada en la presente es de fórmula XIII, en donde R^{11} es H, OH, COOH, NH_2 , un halógeno, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, o $R^{12}C(O)R^{13}$; R^{12} es alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} o alquino C_{2-4} ; y R^{13} es un halógeno. Una fracción Nutlin divulgada en la presente es de fórmula XIII, en donde R^{11} es H, OH, COOH, NH_2 , F, Br, Cl, I, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$ o $R^{12}C(O)R^{13}$; R^{12} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ; y R^{13} es un F, Br, Cl o I.

30

Como se divulga pero no se reivindica en la presente, una fracción reclutadora de ligasa E3 es una fracción de bestatina. Una fracción de bestatina (también conocida como ubenimex) es un inhibidor de proteasa competitivo y reversible. En un aspecto de esta realización, una fracción de bestatina es la fórmula XIV

35



40

45

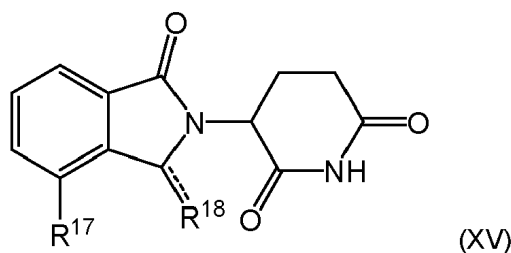
en donde R^{14} es H, OH, COOH, NH_2 , un halógeno, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, o $R^{15}C(O)R^{16}$; R^{15} es alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} o alquino C_{2-10} ; y R^{16} es un halógeno. Una fracción de bestatina divulgada en la presente es de fórmula XIV, en donde R^{14} es H, OH, COOH, NH_2 , un halógeno, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, o $R^{15}C(O)R^{16}$; R^{15} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ; y R^{16} es un halógeno. Una fracción de bestatina divulgada en la presente es de fórmula XIV, en donde R^{14} es H, OH, COOH, NH_2 , un halógeno, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, o $R^{15}C(O)R^{16}$; R^{15} es alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} o alquino C_{2-4} ; y R^{16} es un halógeno. Una fracción de bestatina divulgada en la presente es de fórmula XIV, en donde R^{14} es H, OH, COOH, NH_2 , F, Br, Cl, I, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, o $R^{15}C(O)R^{16}$; R^{15} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ; y R^{16} es F, Br, Cl o I.

50

Como se divulga pero no se reivindica en la presente, una fracción reclutadora de ligasa E3 es una fracción de ftalimida. Una fracción de ftalimida es un inhibidor de proteasa reversible y competitivo. Una fracción de ftalimida es una molécula que comprende una ftalimida, $C_6H_4(CO)_2NH$. Una fracción de ftalimida incluye talidomida, lenalidomida y pomalidomida. Una fracción de ftalimida es la fórmula XV

55

60

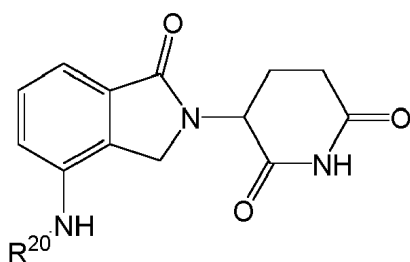


65

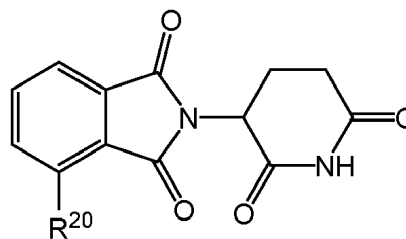
en donde R^{17} es H, OH, COOH, NH_2 , un halógeno, $R^{19}OH$, $R^{19}COOH$, $R^{19}C(O)NH_2$, o $R^{19}C(O)R^{20}$, $NHR^{19}OH$,

NHR¹⁹COOH, NHR¹⁹C(O)NH₂, o NHR¹⁹C(O)R²⁰; R¹⁸ es H, OH, O, COOH o C₁₋₆; R¹⁹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀; y R²⁰ es un halógeno. Una fracción de ftalimida divulgada en la presente tiene la fórmula XV, en donde R¹⁷ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R¹⁹OH, R¹⁹COOH, R¹⁹C(O)NH₂, o R¹⁹C(O)R²⁰, NHR¹⁹OH, NHR¹⁹COOH, NHR¹⁹C(O)NH₂ o NHR¹⁹C(O)R²⁰; R¹⁸ es H, OH, O, COOH o C₁₋₆; R¹⁹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; y R²⁰ es un halógeno. Una fracción de ftalimida divulgada en la presente tiene la fórmula XV, en donde R¹⁷ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R¹⁹OH, R¹⁹COOH, R¹⁹C(O)NH₂, o R¹⁹C(O)R²⁰, NHR¹⁹OH, NHR¹⁹COOH, NHR¹⁹C(O)NH₂ o NHR¹⁹C(O)R²⁰; R¹⁸ es H, OH, O, COOH o C₁₋₆; R¹⁹ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄; y R²⁰ es un halógeno. Una fracción de ftalimida divulgada en la presente tiene la fórmula XV, en donde R¹⁷ es H, OH, COOH, NH₂, F, Br, Cl, I, R¹⁹OH, R¹⁹COOH, R¹⁹C(O)NH₂, o R¹⁹C(O)R²⁰, NHR¹⁹OH, NHR¹⁹COOH, NHR¹⁹C(O)NH₂ o NHR¹⁹C(O)R²⁰; R¹⁸ es H, OH, O, COOH o C₁₋₆; R¹⁹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; y R²⁰ es un F, Br, Cl o I.

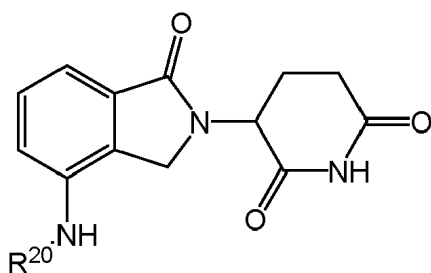
Una fracción de ftalimida es cualquiera de las fórmulas XVI, XVII, XVIII o XIX.



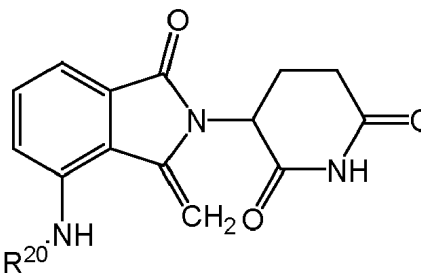
(XVI)



(XVII)



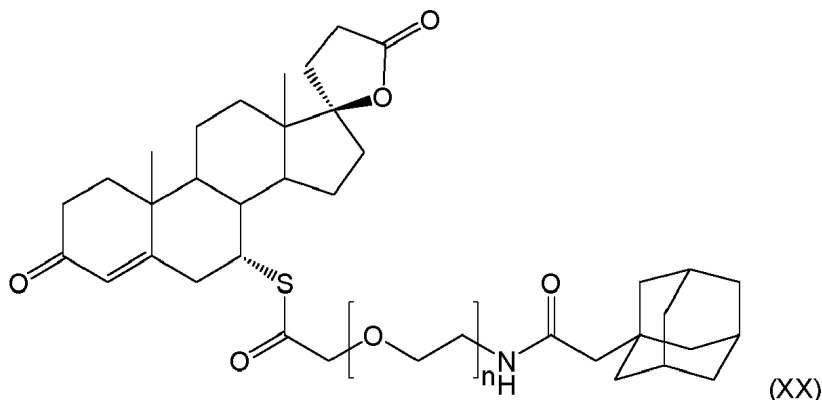
(XVIII)



(XIX)

en donde R²⁰ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R²¹OH, R²¹COOH, R²¹C(O)NH₂, o R²¹C(O)R²²; R²¹ es alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀; y R²² es un halógeno. En aspectos de esta realización, una fracción de ftalimida divulgada en la presente es cualquiera de las fórmulas XVI, XVII, XVIII o XIX, en donde R²⁰ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R²¹OH, R²¹COOH, R²¹C(O)NH₂, o R²¹C(O)R²²; R²¹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; y R²² es un halógeno. En otros aspectos de esta realización, una fracción de ftalimida divulgada en la presente es cualquiera de las fórmulas XVI, XVII, XVIII o XIX, en donde R²⁰ es H, OH, COOH, NH₂, un halógeno, R²¹OH, R²¹COOH, R²¹C(O)NH₂, o R²¹C(O)R²²; y R²¹ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄; y R²² es un halógeno. En otros aspectos más de esta realización, una fracción de ftalimida divulgada en la presente es cualquiera de las fórmulas XVI, XVII, XVIII o XIX, en donde R²⁰ es H, OH, COOH, NH₂, F, Br, Cl, I, R²¹OH, R²¹COOH, R²¹C(O)NH₂, o R²¹C(O)R²²; y R²¹ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; y R²² es un F, Br, Cl o I.

En una realización de la invención reivindicada, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XX:



(XX)

en donde n es cualquier número entero de 0 a 10. En aspectos de esta realización, un ARE divulgado en la presente

tiene la fórmula XX, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. En otros aspectos más de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XX, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. En otros aspectos más de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XX, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. En otros aspectos de esta realización, un ARE divulgado en la presente es

5

10

15

20

o

25

30

35

40

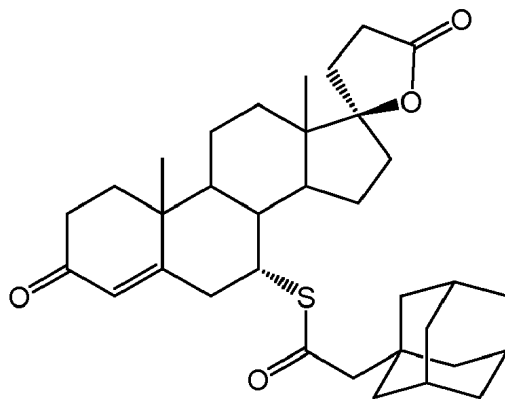
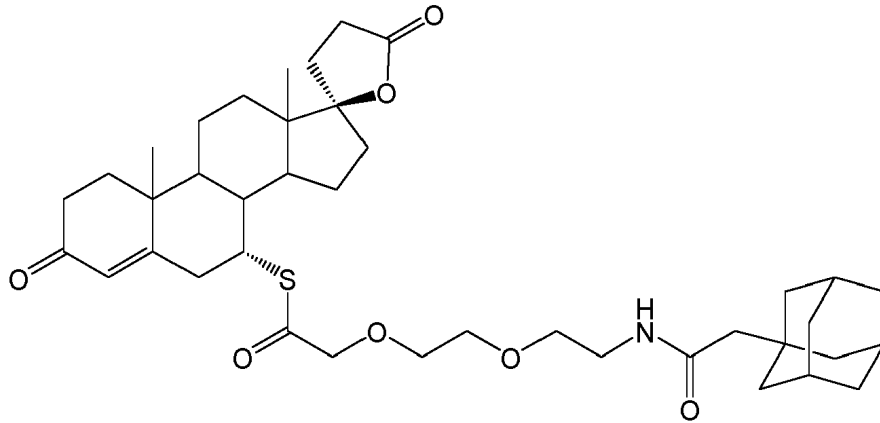
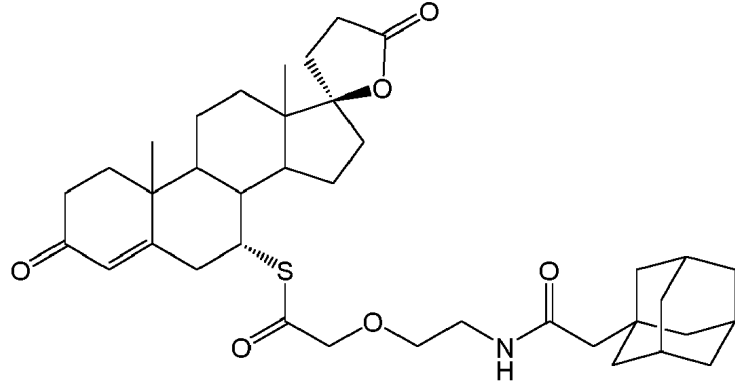
En una realización de la invención reivindicada, un ARE divulgado en la presente es:

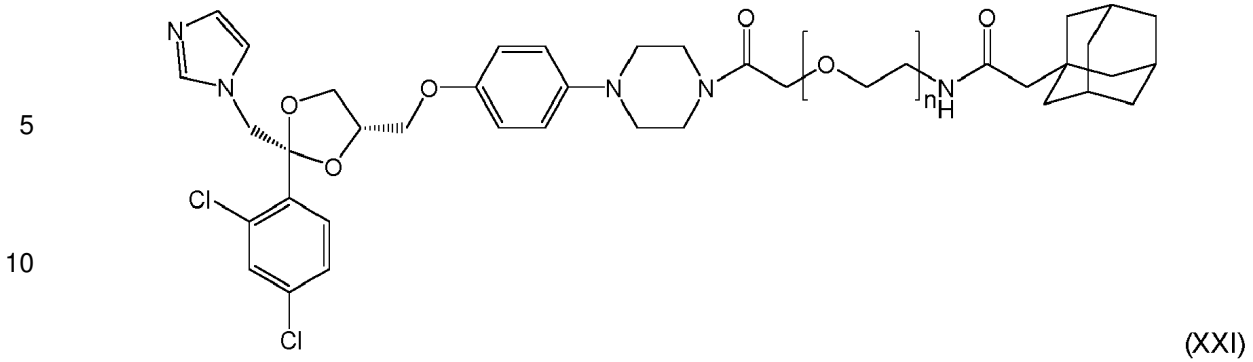
45

50

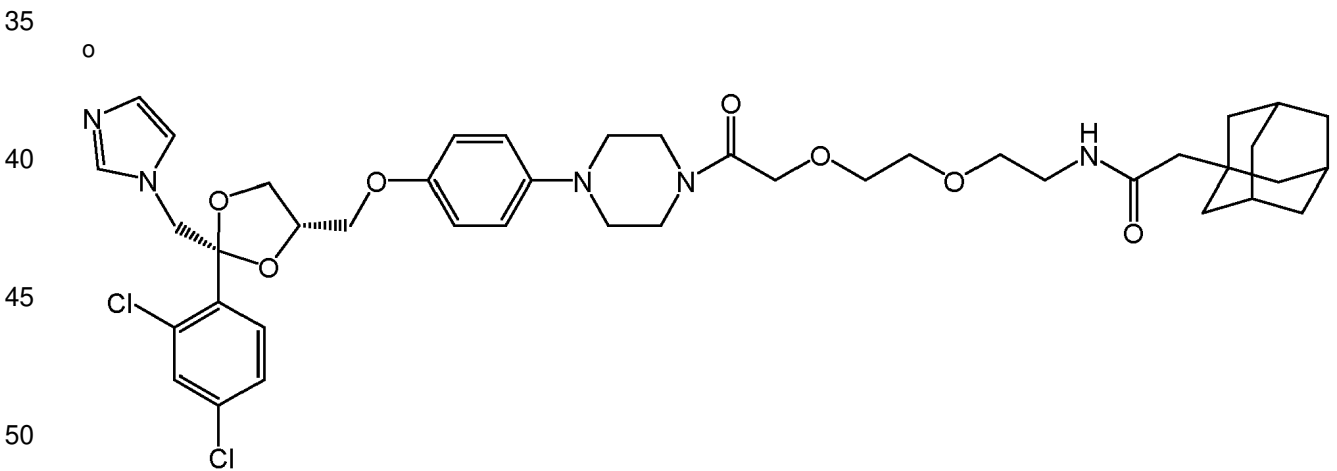
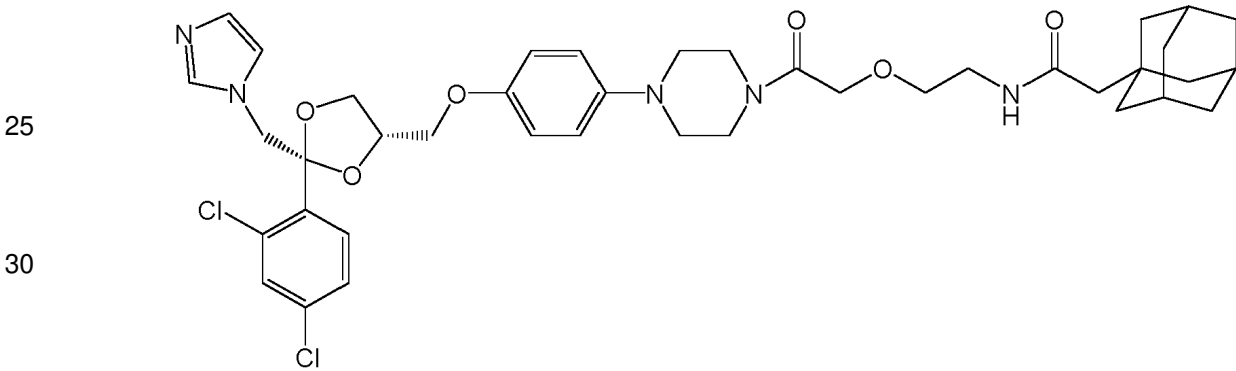
55

En una realización de la invención reivindicada, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XXI:

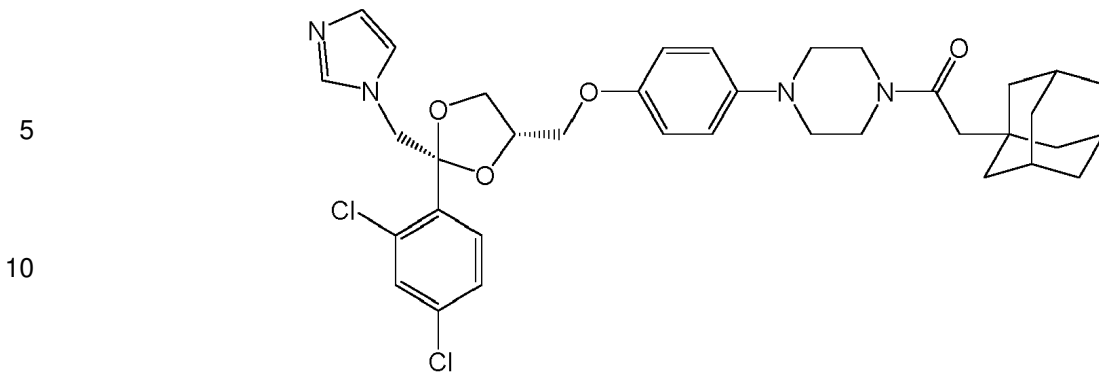




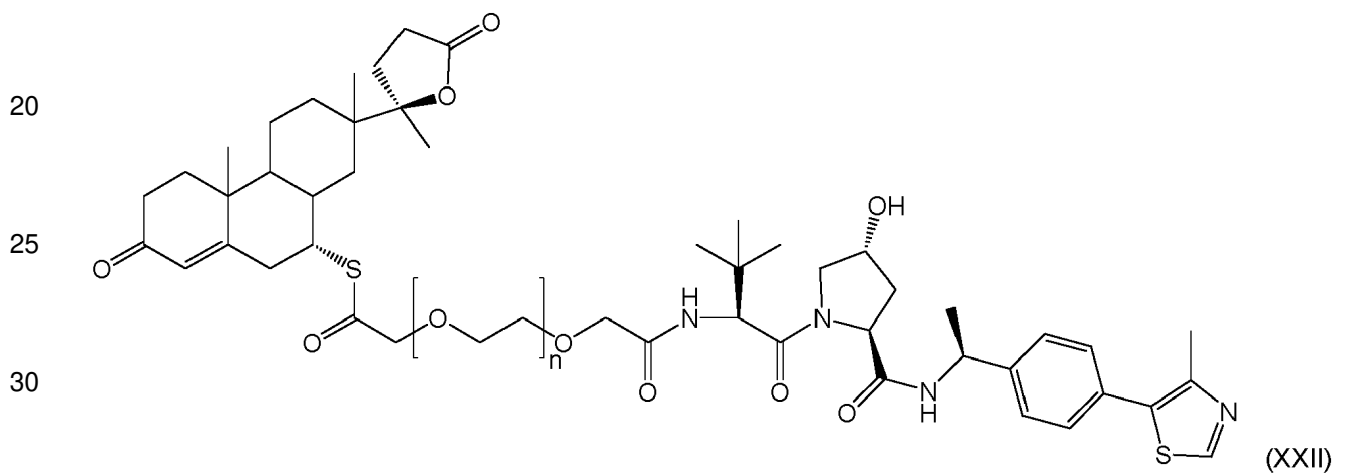
15 en donde n es cualquier número entero de 0 a 10. En aspectos de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XXI, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. En otros aspectos más de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XXI, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. En otros aspectos más de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XXI, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. En otros aspectos de esta realización, un ARE divulgado en la presente es



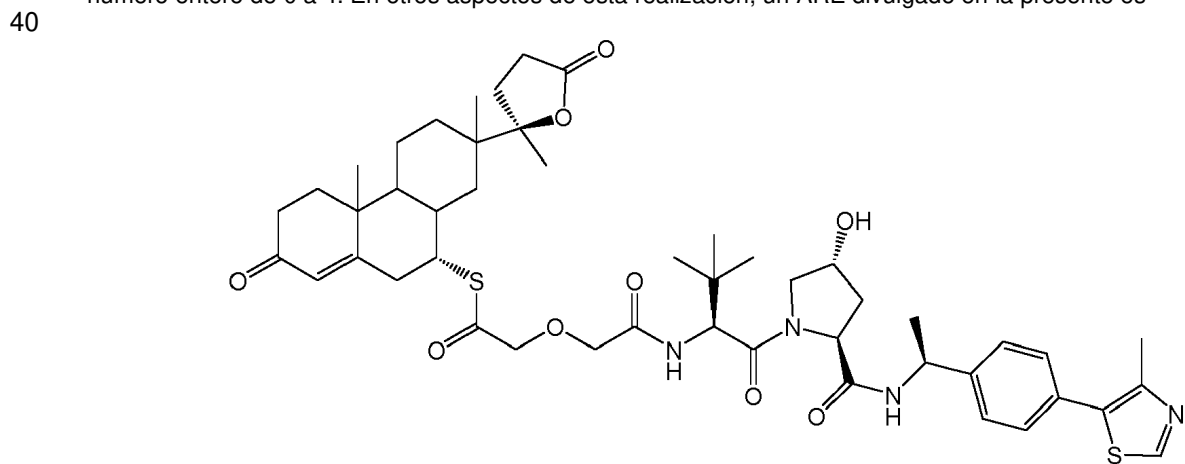
En una realización de la invención reivindicada, un ARE divulgado en la presente es:

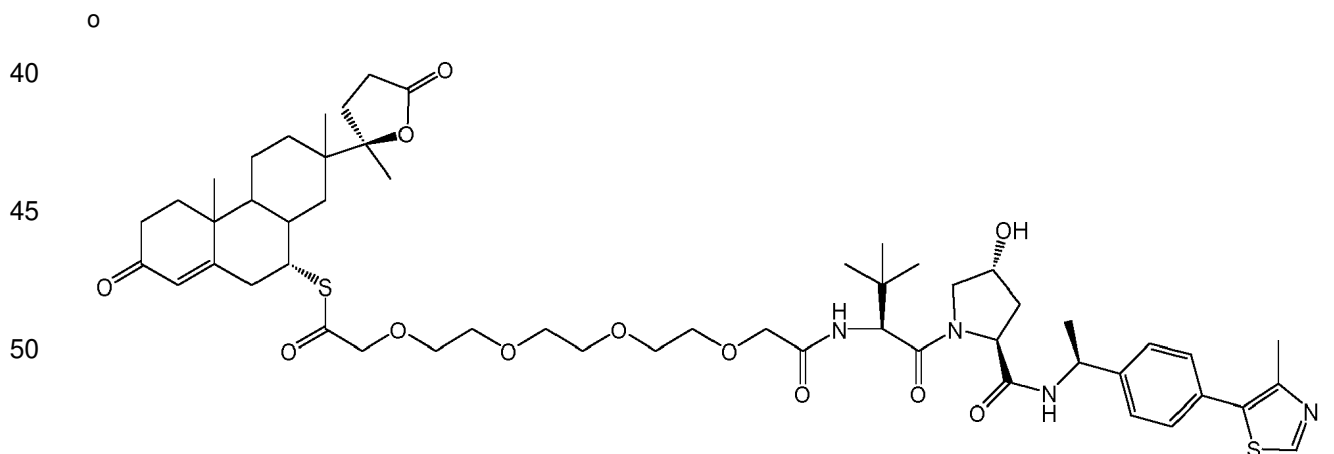
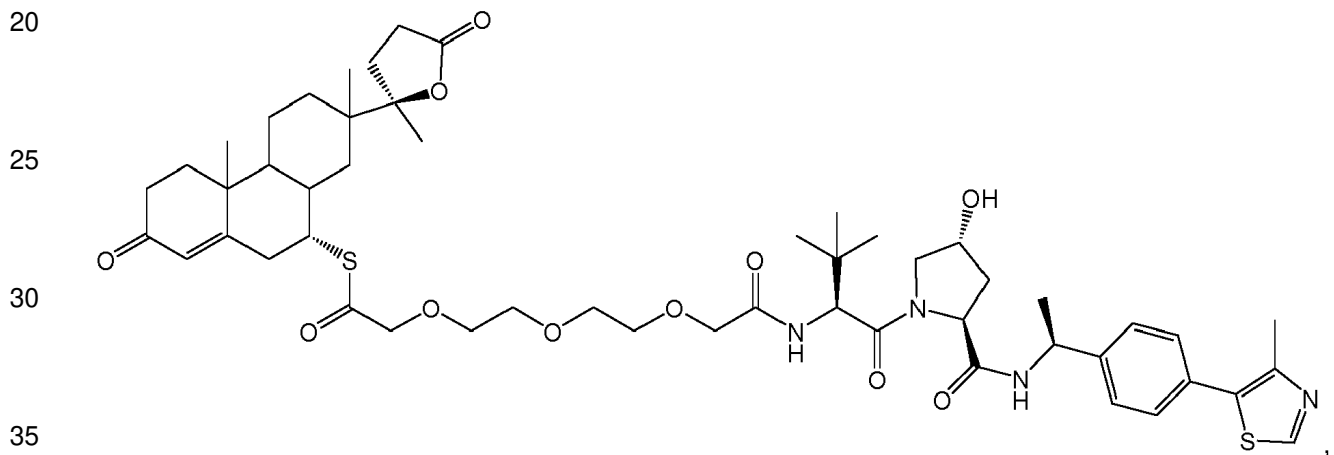
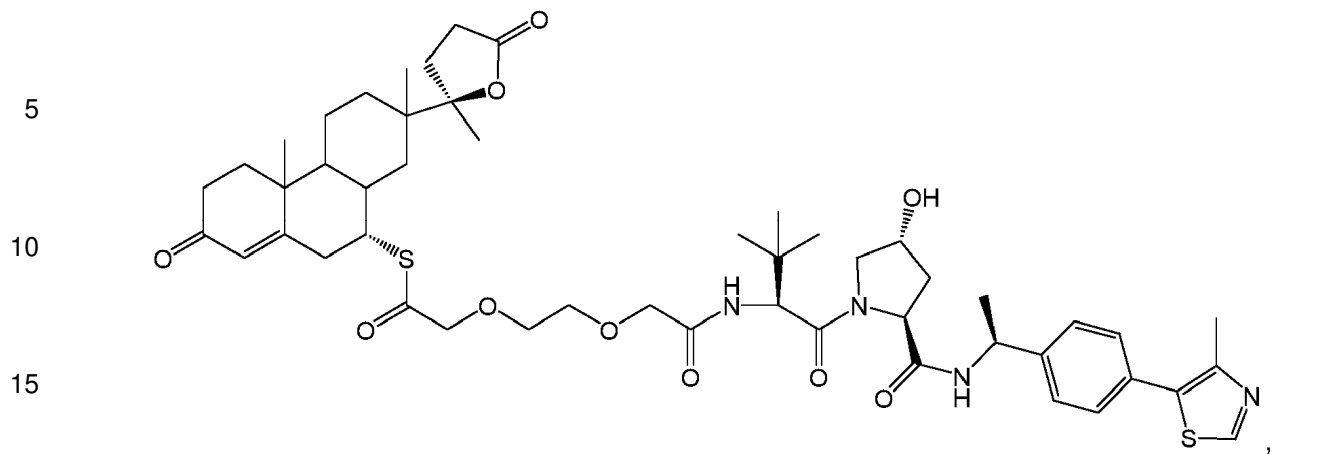


15 Un ARE divulgado pero no reivindicado en la presente es de fórmula XXII:

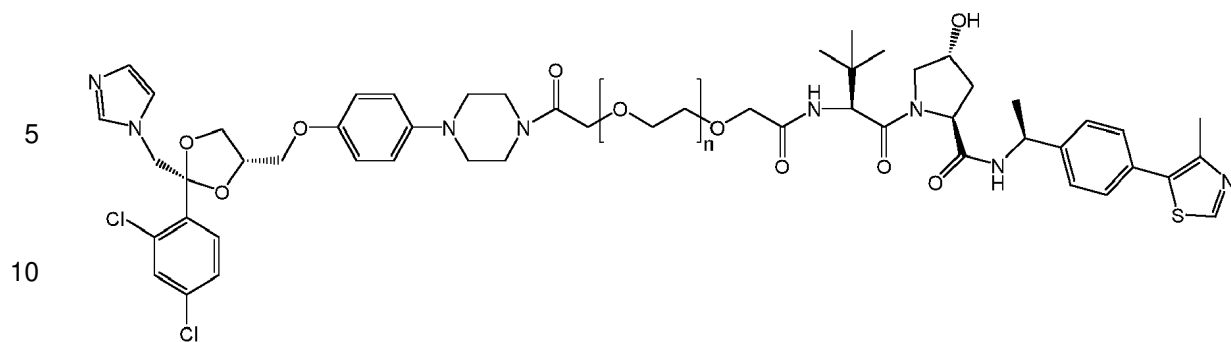


35 en donde n es cualquier número entero de 0 a 10. En aspectos de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XXII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. En otros aspectos más de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XXII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. En otros aspectos más de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XXII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. En otros aspectos de esta realización, un ARE divulgado en la presente es

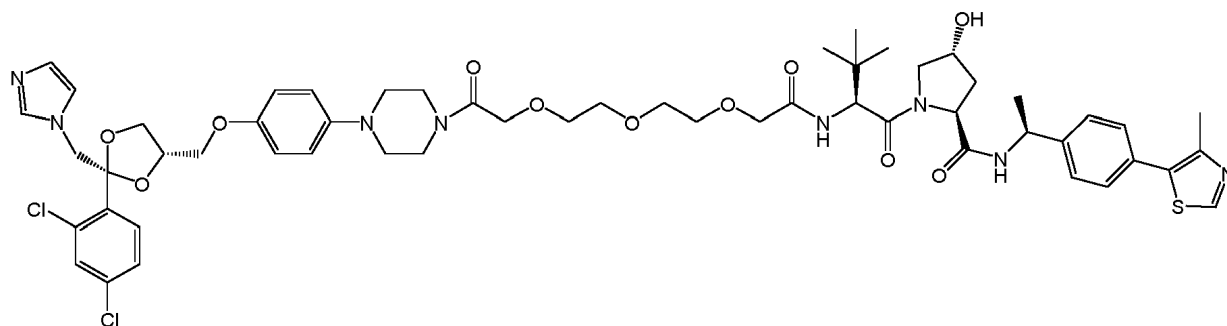
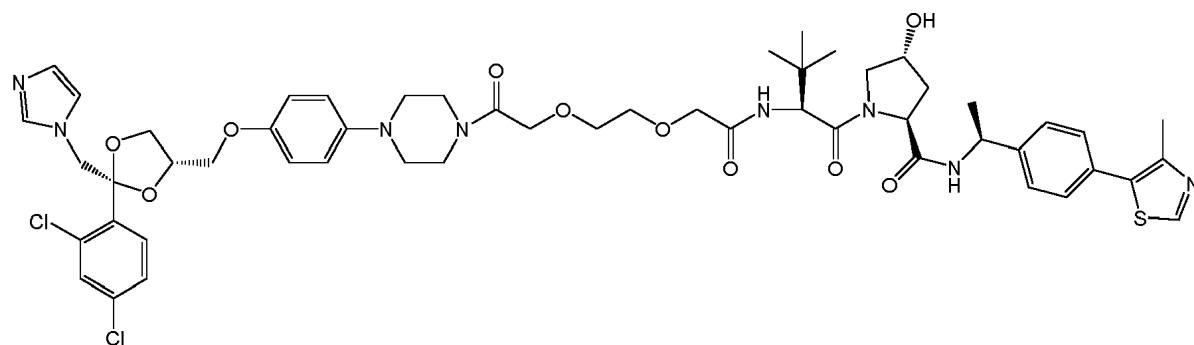




Un ARE divulgado pero no reivindicado en la presente es de fórmula XXIII:



15 en donde n es cualquier número entero de 0 a 10. En aspectos de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XXIII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 8. En otros aspectos más de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XXIII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6. En otros aspectos más de esta realización, un ARE divulgado en la presente tiene la fórmula XXIII, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4. En otros aspectos de esta realización, un ARE divulgado en la presente es



0

aproximadamente 700 µg a aproximadamente 800 µg, de aproximadamente 700 µg a aproximadamente 825 µg, de aproximadamente 700 µg a aproximadamente 850 µg, de aproximadamente 700 µg a aproximadamente 875 µg, de aproximadamente 700 µg a aproximadamente 900 µg, de aproximadamente 700 µg a aproximadamente 925 µg, de aproximadamente 700 µg a aproximadamente 950 µg, de aproximadamente 700 µg a aproximadamente 975 µg, de aproximadamente 700 µg a aproximadamente 1.000 µg, de aproximadamente 800 µg a aproximadamente 825 µg, de aproximadamente 800 µg a aproximadamente 850 µg, de aproximadamente 800 µg a aproximadamente 875 µg, de aproximadamente 800 µg a aproximadamente 900 µg, de aproximadamente 800 µg a aproximadamente 925 µg, de aproximadamente 800 µg a aproximadamente 950 µg, de aproximadamente 800 µg a aproximadamente 975 µg, o de aproximadamente 800 µg a aproximadamente 1.000 µg.

En aspectos de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende un ARE en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 350 mg, 360 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 410 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 430 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 450 mg, 460 mg, aproximadamente 470 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 490 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 510 mg, aproximadamente 520 mg, aproximadamente 530 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 550 mg, 560 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 590 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 610 mg, aproximadamente 620 mg, aproximadamente 630 mg, aproximadamente 640 mg, aproximadamente 650 mg, 660 mg, aproximadamente 670 mg, aproximadamente 680 mg, aproximadamente 690 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 710 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 730 mg, aproximadamente 740 mg, aproximadamente 750 mg, 760 mg, aproximadamente 770 mg, aproximadamente 780 mg, aproximadamente 790 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 810 mg, aproximadamente 820 mg, aproximadamente 830 mg, aproximadamente 840 mg, aproximadamente 850 mg, 860 mg, aproximadamente 870 mg, aproximadamente 880 mg, aproximadamente 890 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 910 mg, aproximadamente 920 mg, aproximadamente 930 mg, aproximadamente 940 mg, aproximadamente 950 mg, 960 mg, aproximadamente 970 mg, aproximadamente 980 mg, aproximadamente 990 mg, o aproximadamente 1.000 mg.

En otros aspectos de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende un ARE en una cantidad de, por ejemplo, por lo menos 1 mg, por lo menos 2 mg, por lo menos 3 mg, por lo menos 4 mg, por lo menos 5 mg, por lo menos 6 mg, por lo menos 7 mg, por lo menos 8 mg, por lo menos 9 mg, por lo menos 10 mg, por lo menos 15 mg, por lo menos 20 mg, por lo menos 25 mg, por lo menos 30 mg, por lo menos 35 mg, por lo menos 40 mg, por lo menos 45 mg, por lo menos 50 mg, por lo menos 55 mg, por lo menos 60 mg, por lo menos 65 mg, por lo menos 70 mg, por lo menos 75 mg, por lo menos 80 mg, por lo menos 85 mg, por lo menos 90 mg, por lo menos 95 mg, por lo menos 100 mg, por lo menos 110 mg, por lo menos 120 mg, por lo menos 130 mg, por lo menos 140 mg, por lo menos 150 mg, por lo menos 160 mg, por lo menos 170 mg, por lo menos 180 mg, por lo menos 190 mg, por lo menos 200 mg, por lo menos 210 mg, por lo menos 220 mg, por lo menos 230 mg, por lo menos 240 mg, por lo menos 250 mg, 260 mg, por lo menos 270 mg, por lo menos 280 mg, por lo menos 290 mg, por lo menos 300 mg, por lo menos 310 mg, por lo menos 320 mg, por lo menos 330 mg, por lo menos 340 mg, por lo menos 350 mg, 360 mg, por lo menos 370 mg, por lo menos 380 mg, por lo menos 390 mg, por lo menos 400 mg, por lo menos 410 mg, por lo menos 420 mg, por lo menos 430 mg, por lo menos 440 mg, por lo menos 450 mg, 460 mg, por lo menos 470 mg, por lo menos 480 mg, por lo menos 490 mg, por lo menos 500 mg, por lo menos 510 mg, por lo menos 520 mg, por lo menos 530 mg, por lo menos 540 mg, por lo menos 550 mg, 560 mg, por lo menos 570 mg, por lo menos 580 mg, por lo menos 590 mg, por lo menos 600 mg, por lo menos 610 mg, por lo menos 620 mg, por lo menos 630 mg, por lo menos 640 mg, por lo menos 650 mg, 660 mg, por lo menos 670 mg, por lo menos 680 mg, por lo menos 690 mg, por lo menos 700 mg, por lo menos 710 mg, por lo menos 720 mg, por lo menos 730 mg, por lo menos 740 mg, por lo menos 750 mg, 760 mg, por lo menos 770 mg, por lo menos 780 mg, por lo menos 790 mg, por lo menos 800 mg, por lo menos 810 mg, por lo menos 820 mg, por lo menos 830 mg, por lo menos 840 mg, por lo menos 850 mg, 860 mg, por lo menos 870 mg, por lo menos 880 mg, por lo menos 890 mg, por lo menos 900 mg, por lo menos 910 mg, por lo menos 920 mg, por lo menos 930 mg, por lo menos 940 mg, por lo menos 950 mg, 960 mg, por lo menos 970 mg, por lo menos 980 mg, por lo menos 990 mg, o por lo menos 1.000 mg.

En otros aspectos más de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende un ARE

5 en una cantidad de, por ejemplo, como máximo 1 mg, como máximo 2 mg, como máximo 3 mg, como máximo 4 mg,
 como máximo 5 mg, como máximo 6 mg, como máximo 7 mg, como máximo 8 mg, como máximo 9 mg, como
 máximo 10 mg, como máximo 15 mg, como máximo 20 mg, como máximo 25 mg, como máximo 30 mg, como
 máximo 35 mg, como máximo 40 mg, como máximo 45 mg, como máximo 50 mg, como máximo 55 mg, como
 10 máximo 60 mg, como máximo 65 mg, como máximo 70 mg, como máximo 75 mg, como máximo 80 mg, como
 máximo 85 mg, como máximo 90 mg, como máximo 95 mg, como máximo 100 mg, como máximo 110 mg, como
 máximo 120 mg, como máximo 130 mg, como máximo 140 mg, como máximo 150 mg, como máximo 160 mg, como
 máximo 170 mg, como máximo 180 mg, como máximo 190 mg, como máximo 200 mg, como máximo 210 mg, como
 máximo 220 mg, como máximo 230 mg, como máximo 240 mg, como máximo 250 mg, 260 mg, como máximo 270
 15 mg, como máximo 280 mg, como máximo 290 mg, como máximo 300 mg, como máximo 310 mg, como máximo 320
 mg, como máximo 330 mg, como máximo 340 mg, como máximo 350 mg, 360 mg, como máximo 370 mg, como
 máximo 380 mg, como máximo 390 mg, como máximo 400 mg, como máximo 410 mg, como máximo 420 mg, como
 máximo 430 mg, como máximo 440 mg, como máximo 450 mg, 460 mg, como máximo 470 mg, como máximo 480
 mg, como máximo 490 mg, como máximo 500 mg, como máximo 510 mg, como máximo 520 mg, como máximo 530
 20 mg, como máximo 540 mg, como máximo 550 mg, 560 mg, como máximo 570 mg, como máximo 580 mg, como
 máximo 590 mg, como máximo 600 mg, como máximo 610 mg, como máximo 620 mg, como máximo 630 mg, como
 máximo 640 mg, como máximo 650 mg, 660 mg, como máximo 670 mg, como máximo 680 mg, como máximo 690
 mg, como máximo 700 mg, como máximo 710 mg, como máximo 720 mg, como máximo 730 mg, como máximo 740
 mg, como máximo 750 mg, 760 mg, como máximo 770 mg, como máximo 780 mg, como máximo 790 mg, como
 máximo 800 mg, como máximo 810 mg, como máximo 820 mg, como máximo 830 mg, como máximo 840 mg, como
 máximo 850 mg, 860 mg, como máximo 870 mg, como máximo 880 mg, como máximo 890 mg, como máximo 900
 mg, como máximo 910 mg, como máximo 920 mg, como máximo 930 mg, como máximo 940 mg, como máximo 950
 mg, 960 mg, como máximo 970 mg, como máximo 980 mg, como máximo 990 mg, o como máximo 1.000 mg.

25 En otros aspectos más de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende un ARE
 en una cantidad de, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 1 mg
 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 1 mg a
 aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a
 aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 1 mg a
 30 aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 1 mg a
 aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 1 mg a
 aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 1 mg a
 aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 5 mg a
 aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 5 mg a
 35 aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 5 mg a
 aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 5 mg a
 aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 5 mg a
 aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 5 mg a
 aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 5 mg a
 40 aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 5 mg a
 aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 10 mg a
 aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 10 mg a
 aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 mg a
 aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 10 mg a
 45 aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a
 aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 10 mg a
 aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 10 mg a
 aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 10 mg a
 aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 10 mg a
 50 aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 25 mg a
 aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 25 mg a
 aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 25 mg a
 aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 25 mg a
 aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 50 mg a
 55 aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 mg a
 aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 50 mg a
 aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 50 mg a
 aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 75 mg a
 aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 75 mg a
 60 aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 75 mg a
 aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 225 mg, o de aproximadamente 75 mg
 a aproximadamente 250 mg.

65 En otros aspectos más de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende un ARE
 en una cantidad de, por ejemplo, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente

aceptables. Un portador farmacológicamente aceptable es sinónimo de "vehículo farmacológico" y se refiere a cualquier portador que sustancialmente no tiene efectos perjudiciales a largo plazo o permanentes cuando se administra y abarca términos como vehículo, estabilizador, diluyente, aditivo, auxiliar o excipiente farmacológicamente aceptable. Dicho portador generalmente se mezcla con un compuesto activo o se permite que se diluya o encierre el compuesto activo y puede ser un agente sólido, semisólido o líquido. Se entiende que los ingredientes activos pueden ser solubles o pueden administrarse como una suspensión en el portador o diluyente deseado.

En una realización, solo hay un único portador farmacológicamente aceptable en una composición divulgada en la presente. En otra realización, hay una pluralidad de portadores farmacológicamente aceptables en una composición divulgada en la presente. En aspectos de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende, por ejemplo, uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más o cinco o más portadores farmacológicamente aceptables. En otros aspectos de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende, por ejemplo, solo uno, como máximo dos, como máximo tres, como máximo cuatro o como máximo cinco portadores farmacológicamente aceptables. En otros aspectos más de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende, por ejemplo, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 3 a 4, de 3 a 5 o de 4 a 5 portadores farmacológicamente aceptables.

En otra realización, una composición divulgada en la presente comprende una cantidad de portador farmacológicamente aceptable que proporciona un efecto formulativo o beneficioso deseado a una composición farmacéutica divulgada en la presente. En aspectos de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende un portador farmacológicamente aceptable en una cantidad de, por ejemplo, por lo menos el 25%, por lo menos el 30%, por lo menos el 35%, por lo menos el 40%, por lo menos el 45%, por lo menos el 50%, por lo menos el 55%, por lo menos el 60%, por lo menos el 65%, por lo menos el 70%, por lo menos el 75%, por lo menos el 80%, por lo menos el 85%, por lo menos el 90%, por lo menos el 95%, por lo menos el 96%, por lo menos el 97%, por lo menos el 98% o por lo menos el 99% en peso de la composición. En otros aspectos de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende un portador farmacológicamente aceptable en una cantidad de, por ejemplo, como máximo 25%, como máximo el 30%, como máximo el 35%, como máximo el 40%, como máximo el 45%, como máximo el 50%, como máximo el 55%, como máximo el 60%, como máximo el 65%, como máximo el 70%, como máximo el 75%, como máximo el 80%, como máximo el 85%, como máximo el 90%, como máximo el 95%, como máximo el 96%, como máximo el 97%, como máximo el 98% o como máximo el 99% en peso de la composición. En otros aspectos más de esta realización, una composición divulgada en la presente comprende un portador farmacológicamente aceptable en una cantidad de, por ejemplo, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 75%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 95%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 97%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 99%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 75%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 95%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 96%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 97%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 99%, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 80%, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 85%, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 95%, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 96%, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 97%, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 99%, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 85%, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 95%, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 96%, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 97%, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 99%, de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 95%, de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 96%, de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 97%, de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 99%, de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 95%, de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 96%, de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 97%, de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 98%, de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 99%, o de aproximadamente el 95% a aproximadamente el 99%, en peso de la composición.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede comprender además uno o más componentes farmacológicamente aceptables (o componentes farmacéuticos) incluyendo, sin limitación, tampones, conservantes, ajustadores de tonicidad, sales, antioxidantes, agentes de ajuste de osmolalidad, sustancias fisiológicas, sustancias farmacológicas, agentes de carga, agentes de viscosidad, surfactantes, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes o aromatizantes, y similares. Pueden usarse varios tampones y medios para ajustar el pH para preparar una composición farmacéutica divulgada en la presente, siempre que la preparación resultante sea farmacológicamente aceptable. Tales tampones incluyen, sin limitación, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, solución salina tamponada neutra, solución salina tamponada con fosfato y tampones de borato. Se entiende que pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de una composición según sea necesario. Los antioxidantes farmacológicamente aceptables incluyen, sin limitación,

metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Los conservantes útiles incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, clorhexidina, timerosal, un ácido parahidroxibenzoico como, por ejemplo, ácido metil-, propil- o butil-parahidroxibenzoico, una sal fenilmercúrica como, por ejemplo, nitrato, cloruro, acetato y borato, una composición de oxiclоро estabilizada, como, por ejemplo, PURITE® y quelantes como, por ejemplo, EDTA, DTPA o DTPA-bisamida, calcio DTPA y CaNaDTPA-bisamida. Los ajustadores de tonicidad útiles en una composición farmacéutica incluyen, sin limitación, sales como, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina y otros ajustadores de tonicidad farmacéuticamente aceptables. Un agente de carga o agente de viscosidad útil en una composición farmacéutica incluye, sin limitación, un polisacárido como, por ejemplo, metilcelulosa, mucopolisacáridos, por ejemplo, ácido hialurónico y sulfato de condroitina, o polialcohol, por ejemplo, alcohol polivinílico. También pueden emplearse varios geles y matrices de liberación lenta, así como insertos oculares solubles e insolubles, por ejemplo, a base de sustancias que se forman geles *in situ*. La composición farmacéutica puede proporcionarse como una sal y puede formarse con muchos ácidos, que incluyen pero no se limitan a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros protónicos que las formas de base libre correspondientes. Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en el campo de la farmacología pueden incluirse en una composición farmacéutica.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede formularse en cualquier forma que permita la aplicación tópica de un ARE divulgado en la presente de una manera que logre un efecto beneficioso deseado. Una aplicación tópica se refiere al uso de por lo menos un ARE descrito en la presente, incorporado en un portador farmacéutico adecuado y aplicado en un sitio de piel y/o debilitamiento del cabello o calvicie para el ejercicio de acción local. Por consiguiente, tales composiciones tópicas incluyen aquellas formas farmacéuticas en las que el por lo menos un ARE se aplica externamente por contacto directo con la superficie de la piel a tratar.

En una realización, una composición divulgada en la presente puede formularse en, por ejemplo, una formulación de una sola fase o una formulación bifásica que comprende una fase media y una fase dispersa. En otra realización, una composición divulgada en la presente se puede formular en, por ejemplo, una composición líquida, una composición coloidal, una composición semisólida o una composición sólida. En otra realización, una composición divulgada en la presente puede formularse en, por ejemplo, un aerosol líquido, una espuma, una emulsión, un gel, una sol. o una sol. sólida. En otra realización, una composición divulgada en la presente puede formularse en, por ejemplo, una pulverización, un aerosol líquido, un lavado, una loción para después del afeitado, un perfume, una loción, una crema, un ungüento, una composición de cera, una espuma, un champú, un acondicionador, una pomada, un linimento, una pasta, una jalea, un jabón, una suspensión o un emoliente. También pueden emplearse varios geles y matrices para la administración de liberación lenta, así como insertos oculares solubles e insolubles, por ejemplo, basados en sustancias que forman geles *in situ*.

En una realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente se mezcla con un vehículo o portador dermatológicamente compatible. El vehículo que puede emplearse para preparar composiciones puede comprender, por ejemplo, soluciones acuosas como, por ejemplo, soluciones salinas fisiológicas, soluciones oleosas o pomadas. El vehículo además puede contener conservantes dermatológicamente compatibles como, por ejemplo, cloruro de benzalconio, surfactantes como, por ejemplo, polisorbato 80, liposomas o polímeros, por ejemplo, metilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y ácido hialurónico; estos pueden usarse para aumentar la viscosidad. Además, también es posible usar insertos farmacológicos solubles o insolubles cuando se va a administrar el fármaco.

En una realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende del 0,1% al 10% de un compuesto divulgado en la presente, del 20% al 40% de alcohol desnaturalizado, del 40% al 60% de miristato de isopropilo y del 10% al 30% de Transcutol. En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende del 0,25% al 8% de un compuesto divulgado en la presente, del 23% al 37% de alcohol desnaturalizado, del 43% al 57% de miristato de isopropilo y del 13% al 27% de Transcutol. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende del 0,5% al 5% de un compuesto divulgado en la presente, del 25% al 35% de alcohol desnaturalizado, del 45% al 55% de miristato de isopropilo y del 15% al 25% de Transcutol. En otros aspectos más de esta realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente que comprende del 0,75% al 3% de un compuesto divulgado en la presente, del 27% al 32% de alcohol desnaturalizado, del 47% al 52% de miristato de isopropilo, y 17% a 22% Transcutol. En otros aspectos más de esta realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende del 1% al 2% de un compuesto divulgado en la presente, del 29% al 31% de alcohol desnaturalizado, del 48% al 50% de miristato de isopropilo y del 19% al 21% de Transcutol.

En una realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende del 0,1% al 10% de cualquiera de los Compuestos 37 a 52, o cualquier combinación de los mismos, del 20% al 40% de alcohol desnaturalizado, del 40% al 60% de miristato de isopropilo y del 10% al 30% de Transcutol. En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende del 0,25% al 8% de cualquiera de los Compuestos 37 a 52, o cualquier combinación de los mismos, del 23% al 37% de alcohol desnaturalizado, del 43% al 57% de miristato de isopropilo y del 13% al 27% Transcutol. En otros aspectos de esta realización, una

composición farmacéutica divulgada en la presente comprende del 0,5% al 5% de cualquiera de los Compuestos 37 a 52, o cualquier combinación de los mismos, del 25% al 35% de alcohol desnaturalizado, del 45% al 55% de miristato de isopropilo y del 15% al 25% de Transcutol. En otros aspectos más de esta realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende del 0,75% al 3% de cualquiera de los Compuestos 37 a 52, o cualquier combinación de los mismos, del 27% al 32% de alcohol desnaturalizado, del 47% al 52% de miristato de isopropilo y del 17% al 22% de Transcutol. En otros aspectos más de esta realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente comprende del 1% al 2% de cualquiera de los Compuestos 37 a 52, o cualquier combinación de los mismos, del 29% al 31% de alcohol desnaturalizado, del 48% al 50% de miristato de isopropilo y del 19% al 21% Transcutol.

En una realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente puede alojarse en recipientes adecuados para dispensar la composición. El recipiente puede ser un vial, una botella, un tubo, etc. En ciertas realizaciones, el recipiente se podrá apretar para liberar la composición en el mismo. El recipiente puede tener una tapa, que puede romperse, torcerse, etc. para abrir y cerrar. El recipiente debe ser tal que se mantenga la esterilidad de la composición en el mismo. En ciertas realizaciones, el recipiente tendrá un precinto de seguridad antes de abrirlo. En una realización, un recipiente puede contener de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 50 ml de la composición divulgada en la presente. En aspectos de esta realización, un recipiente puede contener, por ejemplo, de 1 ml a 5 ml, de 1 ml a 10 ml, de 1 ml a 15 ml, de 1 ml a 20 ml, de 1 ml a 25 ml, de 1 ml a 30 ml, de 1 ml a 35 ml, de 1 ml a 40 ml, de 1 ml a 45 ml, de 1 ml a 50 ml, de 2 ml a 5 ml, de 2 ml a 10 ml, de 2 ml a 15 ml, de 2 ml a 20 ml, de 2 ml a 25 ml, de 2 ml a 30 ml, de 2 ml a 35 ml, de 2 ml a 40 ml, de 2 ml a 45 ml, de 2 ml a 50 ml, de 3 ml a 5 ml, de 3 ml a 10 ml, de 3 ml a 15 ml, de 3 ml a 20 ml, de 3 ml a 25 ml, de 3 ml a 30 ml, de 3 ml a 35 ml, de 3 ml a 40 ml, de 3 ml a 45 ml, de 3 ml a 50 ml, de 5 ml a 10 ml, de 5 ml a 15 ml, de 5 ml a 20 ml, de 5 ml a 25 ml, de 5 ml a 30 ml, de 5 ml a 35 ml, de 5 ml a 40 ml, de 5 ml a 45 ml, de 5 ml a 50 ml, de 10 ml a 20 ml, de 10 ml a 30 ml, de 10 ml a 40 ml, de 10 ml a 50 ml, de 20 ml a 30 ml, de 20 ml a 40 ml, de 20 ml a 50 ml, de 30 ml a 40 ml, de 30 ml a 50 ml, o de 40 ml a 50 ml.

Una composición farmacéutica divulgada pero no reivindicada en la presente se puede proporcionar en un kit. Un kit puede comprender un sistema de administración que tenga uno o más de un cepillo aplicador, un hisopo o almohadilla de espuma porosa, un tubo hueco, una varilla medidora o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el sistema de administración comprende una pluralidad de cepillos aplicadores que tienen filamentos recubiertos con un agente potenciador de la lubricidad. El agente potenciador de la lubricidad puede ser un polímero que se recubre sobre los filamentos para controlar la liberación de la composición del cepillo, es decir, la composición no se libera del cepillo hasta que entra en contacto con la superficie de la piel y la velocidad de la liberación es tal que se libera del cepillo una cantidad terapéuticamente apropiada de una composición sobre la superficie de la piel. Los cepillos aplicadores del kit son útiles para aplicar la composición potenciadora del crecimiento del cabello en el sitio de interés, es decir, por lo menos una región de la piel. Puede haber una pluralidad de cepillos aplicadores en un kit. Por ejemplo, en un kit de administración para 30 días, puede haber 60 aplicadores, de tal manera que haya un aplicador para cada ojo, por aplicación, durante 30 días. Alternativamente, puede haber 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, etc. aplicadores por kit. Dentro del kit, los cepillos aplicadores pueden empaquetarse individualmente o en juegos de 2 o más. Los cepillos aplicadores se envasan de tal manera que permanezcan estériles hasta su uso. En ciertas realizaciones, los cepillos aplicadores pueden envasarse en fundas de plástico. Además, para evitar la contaminación del ojo, son preferiblemente aplicadores desechables de un solo uso.

El kit también puede comprender un conjunto de instrucciones. Las instrucciones pueden incluir información útil para el usuario final como, por ejemplo, cómo utilizar el sistema de administración y la composición potenciadora del crecimiento del cabello, con qué frecuencia usarla, etc.

El contenido del kit, los cepillos aplicadores, el recipiente de la composición y las instrucciones, están encerrados en una carcasa exterior. La carcasa exterior puede ser una caja, una bolsa sellada, una bolsa de aluminio, etc. En ciertas realizaciones, el sistema de administración, el recipiente y las instrucciones están encerrados en una caja. En otras realizaciones del kit, el recipiente y las instrucciones están contenidos en una primera caja, el sistema de administración está contenido en una segunda caja, y la primera y la segunda cajas están contenidas juntas en una tercera caja.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, compuestos o composiciones de la invención para tratar la caída del cabello. Dicho tratamiento implica la administración de una cantidad eficaz de uno o más ARE o composición farmacéutica divulgada en la presente a por lo menos una región del cabello o una parte del mismo asociada con la caída del cabello, en donde la administración da como resultado una reducción en el atributo asociado con la caída del cabello. El término "caída del cabello" es sinónimo de "alopecia" y se refiere a la ausencia o pérdida de cabello en la superficie de la piel, lo que incluye sin limitación, la pérdida de cabello en el cuero cabelludo, la cara, la barba, la cabeza, la zona púbica, el labio superior y las cejas y/o los párpados.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, compuestos o composiciones de la invención para tratar el debilitamiento del cabello. Dicho tratamiento implica la administración de una cantidad eficaz

de uno o más ARE o composición farmacéutica divulgada en la presente a por lo menos una región del cabello o una parte de la misma asociada con el debilitamiento del cabello, en donde la administración da como resultado una reducción en el atributo asociado con el debilitamiento del cabello. El término "debilitamiento del cabello" se refiere a una condición relacionada con la edad en donde los folículos pilosos producen cabellos que son más cortos en longitud, de menor diámetro, de color más claro y más frágiles en lugar de no producir cabello en absoluto. El debilitamiento del cabello es una afección en donde el tallo de cada cabello se vuelve más corto en longitud, más pequeño en diámetro (más fino), menos pigmentado y/o más frágil. Como tal, el debilitamiento del cabello es distinto de la caída del cabello, una afección en donde el folículo piloso deja de producir un tallo piloso por completo. Como se ha analizado anteriormente, el folículo piloso es un mini órgano complejo. Pero como todos los sistemas biológicos, la parte biológicamente activa del folículo piloso sufre un proceso de envejecimiento. Este proceso de envejecimiento se caracteriza por 1) la migración de la base del folículo piloso hacia arriba hacia la superficie de la piel, una disminución en la síntesis de queratinas capilares y una pérdida de pigmentación. Aunque producen pelos, los folículos pilosos más viejos producen pelos más cortos, de menor diámetro, de color más claro y más frágiles. En conjunto, este cambio relacionado con la edad en las características del cabello se manifiesta como debilitamiento del cabello. El debilitamiento del cabello afecta aproximadamente a 40 millones de hombres y 25 millones de mujeres en los Estados Unidos. El impacto emocional de la caída del cabello puede provocar ansiedad, estrés, depresión, y autoestima más baja.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, compuestos o composiciones de la invención para tratar la pérdida de color del cabello. Dicho tratamiento implica la administración de una cantidad eficaz de uno o más ARE o composición farmacéutica divulgada en la presente a por lo menos una región del cabello o una parte de la misma asociada con la pérdida del color del cabello, en donde la administración da como resultado una reducción en el atributo asociado con la pérdida del color del cabello. El término "pérdida de color del cabello" se refiere a la reducción de la pigmentación del tallo del cabello.

El cabello incluye el de las especies de mamíferos, incluyendo tanto humanos como animales. En los humanos, el cabello incluye el cabello del cuero cabelludo, la cara, la barba, la cabeza, la zona púbica, el labio superior, las cejas y los párpados. En los animales, el pelo incluye el pelo de toda la superficie del cuerpo. Por ejemplo, para animales criados por su piel, como, por ejemplo, un visón, una chinchilla, un zorro o un castor, los compuestos pueden aplicarse sobre toda la superficie del cuerpo para mejorar el pelaje general por razones comerciales. El proceso también puede usarse por razones cosméticas en animales, por ejemplo, aplicado a la piel de perros y gatos que tienen calvas debido a la sarna u otras enfermedades que provocan cierto grado de aparición de pelo.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, compuestos y composiciones de la invención para tratar una afección asociada con un trastorno degenerativo del folículo piloso. Dicho tratamiento implica la administración de una cantidad eficaz de uno o más ARE o la composición farmacéutica divulgada en la presente a por lo menos una región del cabello o una parte de la misma asociada con un trastorno degenerativo del folículo piloso, en donde la administración da como resultado una reducción en el atributo asociado con el trastorno degenerativo del folículo piloso. Un trastorno degenerativo del folículo piloso es una afección en donde la función o estructura de un folículo piloso se deteriora progresivamente con el tiempo. Un trastorno degenerativo del folículo piloso provoca la caída del cabello, debilitamiento del cabello y/o pérdida del color del cabello. Por ejemplo, un trastorno degenerativo del folículo piloso incluye alopecia que incluye alopecias por cicatrización y alopecias que no sean por cicatrización.

En un aspecto de esta realización, una composición divulgada en la presente se administra a un individuo para tratar un trastorno degenerativo del folículo piloso asociado con la pérdida de cabello, debilitamiento del cabello, pérdida del color del cabello, falta de crecimiento del cabello nuevo, tasa reducida de crecimiento del tallo del cabello, diámetro del tallo del cabello reducido (grosor), reducción de la longitud del tallo del cabello, reducción de la densidad del cabello, reducción de la queratinización del tallo del cabello, aumento de la fragilidad, reducción de la pigmentación del cabello, reducción del brillo del tallo del cabello, reducción de la salud del cabello, reducción del tiempo que un folículo piloso pasa en fase anágena, reducción del tiempo un folículo piloso pasa en fase catágena, reducción del tiempo que un folículo piloso pasa en fase telógena, liberación prematura del tallo piloso del folículo piloso, inicio prematuro de la apoptosis en el folículo piloso, conversión prematura de un cabello terminal en cabello velloso.

La alopecia puede estar provocada por una multitud de factores que incluyen, sin limitación, composición genética, trastorno funcional, trastorno hereditario, disposición hereditaria del tallo del cabello o genodermatosis, rotura química como sobreprocesamiento o uso frecuente de alisadores químicos, daño por calor como por el uso repetido de peines calientes, la exposición crónica a la tracción en el tallo del cabello, el arrancamiento compulsivo del cabello, el efluvio telógeno resultante del estrés físico o psicológico, la sífilis secundaria puede provocar "pérdida de cabello apolillado", lupus eritematoso discoide o lupus eritematoso cutáneo crónico, liquenplanopilaris, pseudopelade de Brocq, foliculitis en penacho, celulitis disecante, alopecia mucinosa, queratosis folicularis spinulosa decalvans, efecto adverso de ciertos medicamentos como quimioterapia, radioterapia y comprimidos de refuerzo de testosterona. La alopecia se produce con frecuencia en pacientes sometidos a tratamiento para cáncer o que

padecen otras enfermedades, como el SIDA, en donde se usan fármacos citotóxicos o destructores de células.

La alopecia se clasifica típicamente como por cicatrices o sin cicatrices. La alopecia por cicatrices, también conocida como "alopecia cicatrizada" o "alopecia cicatricial", se refiere a la pérdida de cabello caracterizada por la destrucción potencialmente permanente e irreversible de los folículos pilosos y su sustitución por tejido cicatricial. Los ejemplos no limitativos de alopecia cicatricial incluyen enfermedades ampollas, alopecia química, lupus eritematoso discoide, foliculitis severa, liquen planopilaris, celulitis disecante, alopecia cicatricial centrífuga central, alopecia fibrosante frontal posmenopáusica y tumores y excrecencias cutáneas, como, por ejemplo, nevus sebáceo, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas.

La alopecia sin cicatrices se refiere a la pérdida de cabello sin destrucción permanente del folículo piloso. Los ejemplos no limitativos de alopecia sin cicatrices incluyen efluvio anágeno, alopecia adnata, alopecia androgenética, alopecia AREata, alopecia congénita, alopecia difusa, alopecia diseminada, alopecia folicular, alopecia leprotica, alopecia marginalis, alopecia medicamentosa, alopecia mucinosa, alopecia neurótica, alopecia pityrodes, alopecia presenili, alopecia senilis, alopecia sintomática, alopecia sifilítica, alopecia totalis, alopecia tóxica, alopecia triangularis, alopecia triangularis congenitalis, alopecia universalis, foliculitis, olliculitis decalvans, alopecia por tracción, tricotilomanía, efluvio telógeno y trastornos heredados del tallo del cabello.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede administrarse a un individuo para tratar un trastorno degenerativo del folículo piloso asociado con la alopecia por cicatrices. Una composición divulgada en la presente puede administrarse a un individuo para tratar un trastorno degenerativo del folículo piloso asociado con una enfermedad ampollas, una exposición química, un lupus eritematoso discoide, una foliculitis grave, un liquen planopilaris, una celulitis disecante, una alopecia cicatricial centrífuga central, una alopecia fibrosante frontal posmenopáusica, un tumor o una excrecencia de la piel.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede administrarse a un individuo para tratar una alopecia no por cicatrices. Una composición divulgada en la presente puede administrarse a un individuo para tratar un trastorno degenerativo del folículo piloso asociado con efluvio anágeno, alopecia adnata, alopecia androgenética, alopecia AREata, alopecia congénita, alopecia difusa, alopecia diseminada, alopecia folicular, alopecia leprotica, alopecia marginalis, alopecia medicamentosa, alopecia mucinosa, alopecia neurótica, alopecia pityrodes, alopecia presenili, alopecia senilis, alopecia sintomática, alopecia sifilítica, alopecia totalis, alopecia tóxica, alopecia triangularis, alopecia triangularis congenitalis, alopecia universalis, foliculitis, olliculitis decalvans, alopecia por tracción, tricotilomanía, efluvio telógeno, o trastorno heredado del tallo del cabello.

Un trastorno degenerativo del folículo piloso asociado con la pérdida de cabello en un individuo puede tratarse reduciendo un atributo asociado con la pérdida de cabello. La reducción del atributo asociado con la caída del cabello puede lograrse aumentando la tasa de crecimiento del cabello, aumentando el grosor del cabello, aumentando la longitud del cabello, aumentando la densidad del cabello, aumentando el número de cabellos producidos por folículo, aumentando la pigmentación del cabello, aumentando el brillo del cabello, convirtiendo el cabello intermedio o cabello veloso en cabello terminal, aumentando la salud del cabello, aumentando el tiempo que un folículo piloso permanece en fase anágena, aumentando el tiempo que un folículo piloso permanece en fase catágena, aumentando el tiempo que un folículo piloso permanece en fase telógena, prolongando o previniendo la liberación del tallo piloso del folículo piloso, o prolongando o previniendo el inicio de la apoptosis en un folículo piloso.

La reducción del atributo asociado con un trastorno degenerativo del folículo piloso asociado con el debilitamiento del cabello puede lograrse aumentando la tasa de crecimiento del cabello, aumentando el grosor del cabello, aumentando la longitud del cabello, aumentando la densidad del cabello, aumentando el número de cabellos producidos por folículo, aumentando la producción de queratina en el tallo del cabello, aumentando la pigmentación del tallo del cabello, aumentando el brillo del tallo del cabello, convirtiendo el cabello intermedio o veloso en cabello terminal, aumentando la salud del cabello, aumentando el tiempo que un folículo piloso permanece en fase anágena, aumentando el tiempo que un folículo piloso permanece en fase catágena, o aumentando el tiempo que un folículo piloso permanece en fase telógena.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede administrarse a un individuo para tratar un trastorno degenerativo del folículo piloso asociado con la pérdida del color del cabello. Una composición divulgada en la presente puede administrarse a un individuo para tratar un trastorno degenerativo del folículo piloso asociado con una disminución de la pigmentación del tallo del cabello, disminución de la producción de melanina, aumento de la muerte de melanocitos asociada con la apoptosis o cualquier otra causa.

La reducción del atributo asociado con un trastorno degenerativo del folículo piloso asociado con la pérdida del color del cabello puede lograrse aumentando la pigmentación del tallo del cabello, aumentando la producción de melanina, aumentando el brillo del cabello, convirtiendo el cabello intermedio o veloso en cabello terminal, aumentando la salud del cabello, aumentando el tiempo que un folículo piloso permanece en fase anágena, aumentando el tiempo que un folículo piloso permanece en fase catágena, aumentando el tiempo que un folículo

piloso permanece en fase telógena, prolongando o previniendo la muerte de melanocitos, o prolongando o previniendo el inicio de la apoptosis en un folículo piloso.

5 También se divulga, pero no se reivindica, un método para mejorar la apariencia del cabello. Dichos métodos implican la administración de una cantidad eficaz de uno o más ARE o composición farmacéutica divulgada en la presente a por lo menos una región del cabello o una parte de la misma, en donde la administración mejora un atributo de la apariencia del cabello. Esta administración da como resultado una mejora de por lo menos un atributo del cabello que incluye, sin limitación, aumento de la longitud del cabello, aumento del grosor del cabello, aumento del crecimiento de cabello nuevo, aumento de la velocidad de crecimiento del cabello, aumento del número de 10 cabellos, aumento de la conversión de cabello intermedio en cabello terminal, aumento de la densidad del cabello, aumento del número de cabellos por folículo y/o aumento del color u oscuridad del cabello.

15 Los aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, compuestos y composiciones de la invención para tratar una afección, enfermedad o trastorno de la piel. Dicho tratamiento implica la administración de una cantidad eficaz de un ARE o una composición farmacéutica divulgada en la presente en por lo menos una región de la piel o una parte de la misma asociada con una afección, enfermedad o trastorno de la piel. Como se usa en la presente, el término "región de la piel" es sinónimo de "región epidérmica". En aspectos de esta realización, una afección, enfermedad o trastorno de la piel incluye, sin limitación, acné, producción excesiva de sebo, formación de una cicatriz después de una herida o un problema dermatológico asociado con la enfermedad de ovario poliquístico.

20 Una cantidad eficaz (o una cantidad terapéuticamente eficaz) del por lo menos un ARE divulgado en la presente es una que reduce o inhibe una o más afecciones fisiológicas, atributos o síntomas de una afección, trastorno o enfermedad de la piel o el cabello asociados con la señalización mediada por AR. Un experto en la materia puede determinar una cantidad eficaz, pero variará dependiendo del ARE empleado, la frecuencia de la aplicación y el resultado deseado.

25 En aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un ARE divulgado en la presente reduce o inhibe una o más afecciones fisiológicas, atributos o síntomas de una afección, trastorno o enfermedad de la piel o el cabello asociados con la señalización mediada por AR en , por ejemplo, por lo menos un 10%, por lo menos un 20%, por lo menos un 30%, por lo menos un 40%, por lo menos un 50%, por lo menos un 60%, por lo menos un 70%, por lo menos un 80%, por lo menos un 90% o por lo menos un 95%. En otros aspectos más de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz del por lo menos un compuesto mejora un atributo asociado con el cabello en, por ejemplo, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 100%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 90%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 80%, 30 de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70%, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 60%, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50%, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 40%, de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 100%, de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 90%, de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 80%, de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 70%, de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 60%, o de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 50%. En aspectos de esta realización, una dosis terapéuticamente eficaz es la dosificación suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado durante, por ejemplo, por lo menos un día, por lo menos dos días, por lo menos tres días, por lo menos cuatro días, por lo menos cinco días, por lo menos por lo menos seis días, por lo menos siete días, por lo menos una semana, por lo menos dos semanas, por lo menos tres semanas, por lo menos cuatro semanas, por lo menos un mes, por lo menos dos meses, por lo menos tres meses, 40 por lo menos cuatro meses, por lo menos por lo menos cinco meses, por lo menos seis meses, por lo menos siete meses, por lo menos ocho meses, por lo menos nueve meses, por lo menos diez meses, por lo menos once meses o por lo menos doce meses.

45 En aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un ARE divulgado en la presente generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un ARE divulgado en la presente puede ser, por ejemplo, por lo menos 0,001 mg/kg/día, por lo menos 0,01 mg/kg/día, por lo menos 0,1 mg/kg/día, por lo menos 1,0 mg /kg/día, por lo menos 5,0 mg/kg/día, por lo menos 10 mg/kg/día, por lo menos 15 mg/kg/día, por lo menos 20 mg/kg/día, por lo menos 25 mg/kg/día, por lo menos 30 mg/kg/día, por lo menos 35 mg/kg/día, por lo menos 40 mg/kg/día, por lo menos 45 mg/kg/día, o por lo menos 50 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un ARE 50 divulgado en la presente puede ser, por ejemplo, como máximo 0,001 mg/kg/día, como máximo 0,01 mg/kg/día, como máximo 0,1 mg/kg/día, como máximo 1,0 mg/kg/día, como máximo 5,0 mg/kg/día, como máximo 10 mg/kg/día, como máximo 15 mg/kg/día, como máximo 20 mg/kg/día, como máximo 25 mg/kg/día, como máximo 30 mg/kg/día, como máximo 35 mg/kg/día, como máximo 40 mg/kg/día, como máximo 45 mg/kg/día, o como máximo 50 mg/kg/día.

55 En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un ARE divulgado en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a 60 aproximadamente 30 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a

5 aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 35 mg/día, de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 45 mg/día, de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. En otros aspectos más de esta realización, una cantidad eficaz de un ARE divulgado en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 35 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 45 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

15 En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un ARE divulgado en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 35 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 45 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, o de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. En otros aspectos más de esta realización, una cantidad eficaz de un ARE divulgado en la presente puede estar en el intervalo de, por ejemplo, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 35 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 45 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, o de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

35 La dosificación puede ser una única dosificación o acumulativa (dosificación en serie), y un experto en la técnica puede determinarla fácilmente. Por ejemplo, el método de tratamiento divulgado en la presente puede comprender una administración individual de una cantidad eficaz de un ARE o composición farmacéutica divulgada en la presente. Como ejemplo no limitativo, una cantidad eficaz de un ARE o una composición farmacéutica divulgada en la presente puede administrarse una vez a un individuo, por ejemplo, como una única inyección o depósito. Alternativamente, un método de tratamiento divulgado en la presente puede comprender administraciones múltiples de una cantidad eficaz de un ARE o una composición farmacéutica divulgada en la presente durante un intervalo de períodos de tiempo, como, por ejemplo, diariamente, cada dos días, cada tercer día, una vez a la semana, varias veces a la semana, una vez al mes, varias veces al mes, una vez al año o varias veces al año. Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede administrarse varias veces al día, por ejemplo, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día o seis veces al día. La periodicidad de la administración puede variar de un individuo a otro, dependiendo de factores como la gravedad de los síntomas de un individuo. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un ARE o una composición farmacéutica divulgada en la presente puede administrarse a un individuo de 1 a 5 veces al día durante un período de tiempo indefinido, o hasta que el individuo ya no necesite terapia, por ejemplo, durante un período de tratamiento de por lo menos una semana, más preferiblemente por lo menos un mes, más preferiblemente por lo menos tres meses y lo más preferible por lo menos seis meses. Un experto en la técnica reconocerá que el estado del individuo puede monitorizarse a lo largo del curso del tratamiento y que la cantidad eficaz de una composición farmacéutica divulgada en la presente que se administra puede ajustarse en consecuencia.

55 En aspectos de esta realización, la longitud del cabello de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada, por ejemplo, por lo menos un 5%, por lo menos un 10%, por lo menos un 15%, por lo menos un 20%, por lo menos un 25%, por lo menos un 30%, por lo menos un 40%, por lo menos un 50%, por lo menos un 60%, por lo menos un 70%, por lo menos un 80%, por lo menos un 90% o por lo menos un 95%. En otros aspectos más de esta realización, la longitud del cabello aumenta con respecto a una región no tratada, por ejemplo, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 100%, o de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 100%. En otros aspectos más de esta realización, la longitud del cabello de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 500 mm, de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 500 mm, o de aproximadamente 100 mm a aproximadamente 500 mm. En aspectos adicionales de esta realización, la longitud del cabello de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, por lo menos 1 mm, por lo menos, 2 mm, por lo menos, 3 mm, por lo menos 4 mm, por lo menos 5 mm, por lo menos 6 mm, por lo menos 7 mm, por lo menos 8 mm, por lo menos 9 mm, o por lo menos 10 mm.

En otros aspectos de esta realización, el número de cabellos producidos por folículo piloso de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, por lo menos un 5%, por lo menos un 10%, por lo menos un 15%, por lo menos un 20%, por lo menos un 25%, por lo menos un 30%, por lo menos un 40%, por lo menos un 50%, por lo menos un 60%, por lo menos un 70%, por lo menos un 80%, por lo menos un 90% o por lo menos un 95%. En otros aspectos más de esta realización, el número de cabellos producidos por folículo piloso de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 100%, o de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 100%. En otros aspectos más de esta realización, el número de cabellos producidos por folículo piloso de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, 2 o más tallos de cabello/folículo, 3 o más tallos de cabello/folículo, 4 o más tallos de cabello/folículo, o 5 o más tallos de cabello/folículo. En aspectos adicionales de esta realización, el número de cabellos producidos por folículo piloso de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, 2 tallos de cabello/folículo, 3 tallos de cabello/folículo, 4 tallos de cabello/folículo, o 5 tallos de cabello/folículo. En otros aspectos más de esta realización, el número de cabellos producidos por folículo piloso de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, de 2 a 5 tallos de cabello/folículo, de 3 a 5 tallos de cabello/folículo, de 2 a 4 tallos de cabello/folículo, o de 2 a 3 tallos de cabello/folículo.

En otros aspectos de esta realización, el color del cabello de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, por lo menos un 5%, por lo menos un 10%, por lo menos un 15%, por lo menos un 20%, por lo menos un 25%, por lo menos un 30%, por lo menos un 40%, por lo menos un 50%, por lo menos un 60%, por lo menos un 70%, por lo menos un 80%, por lo menos un 90% o por lo menos un 95%. En otros aspectos de esta realización, el color del cabello de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 100%, o de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 100%.

En otros aspectos de esta realización, la pigmentación y/o melanización del cabello de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, por lo menos un 5%, por lo menos un 10%, por lo menos un 15%, por lo menos un 20%, por lo menos un 25%, por lo menos un 30%, por lo menos un 40%, por lo menos un 50%, por lo menos un 60%, por lo menos un 70%, por lo menos un 80%, por lo menos un 90% o por lo menos un 95%. En otros aspectos de esta realización, la pigmentación y/o melanización del cabello de una región tratada aumenta con respecto a una región no tratada en, por ejemplo, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 100%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 100%, o de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 100%.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede aplicarse de acuerdo con un método divulgado en la presente a un sitio de piel y/o debilitamiento del cabello o calvicie. La aplicación de una de las composiciones divulgadas en la presente puede ser frotando, vertiendo, rociando o pulverizando, o aplicarse de otro modo a un sitio de la piel y/o debilitamiento del cabello o calvicie. Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede aplicarse introduciendo o impregnando una composición en o sobre un soporte sólido como, por ejemplo, un vendaje, un trapo, una toallita, una toalla, una manopla, un guante o una mascarilla y luego aplicando la composición a un sitio de la piel y/o debilitamiento del cabello o calvicie. Una composición farmacéutica divulgada en la presente puede aplicarse usando un dispositivo de administración como, por ejemplo, un dispensador de aerosoles, un pulverizador de bomba, un pulverizador de gatillo o una botella exprimible, para aplicar una composición a un sitio de la piel y/o debilitamiento del cabello o calvicie.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan solo con propósitos ilustrativos para facilitar una comprensión más completa de las realizaciones representativas contempladas ahora. No debe interpretarse que estos ejemplos limitan ninguna de las realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva, incluyendo las concernientes a los compuestos, las composiciones farmacéuticas o los métodos y usos divulgados en la presente.

Ejemplo 1

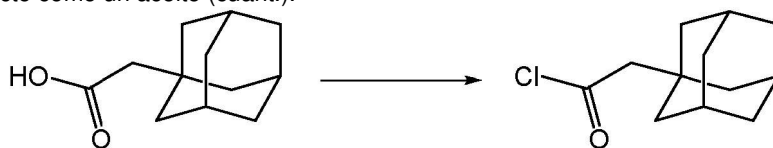
Preparación del precursor de adamantano

Este ejemplo ilustra cómo preparar precursores de adamantano para la unión posterior a una molécula conectora divulgada en la presente.

Esquema 1. Se disolvió ácido acético de adamantano (1,6 g, 8,2 mmol) en 20 ml de diclorometano y se trató gota a gota con dimetilformamida (2 gotas) y cloruro de oxalilo (2,1 ml, 24,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró al vacío y se colocó bajo vacío fuerte durante la noche para

proporcionar el producto como un aceite (cuant.).

5

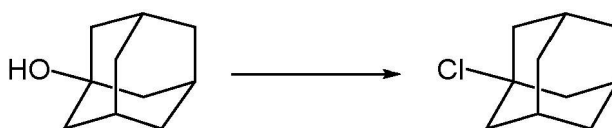


Esquema 1

10

Esquema 2. Se disolvió adamantano-OH (1,6 g, 8,2 mmol) en 20 ml de diclorometano y se trató gota a gota con dimetilformamida (2 gotas) y cloruro de oxalilo (2,1 ml, 24,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró al vacío y se colocó bajo vacío fuerte durante la noche para proporcionar el producto como un aceite (cuant.).

15



Esquema 2

20

Ejemplo 2

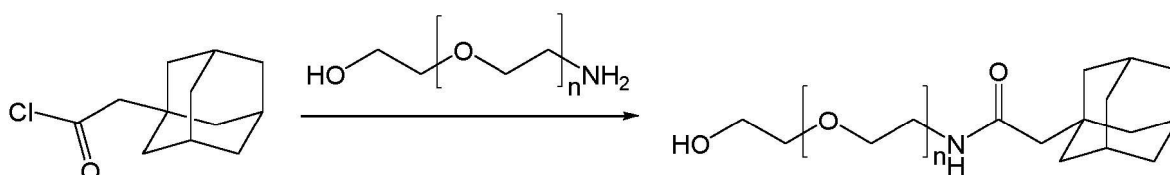
Preparación del conjugado Adamantano-Conector

25

Esquema 3. El precursor de adamantano del esquema 1 y el conector se suspendieron en acetonitrilo y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina seguido de la adición de 1 equivalente de cloruro de ácido. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se colocó a vacío alto durante la noche. Los compuestos conjugados de adamantano-conector resultantes se muestran a continuación en el esquema 3, donde n es de 0 a 10.

30

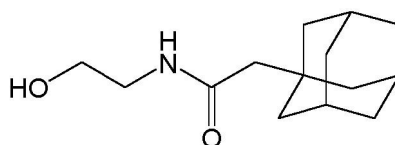
35



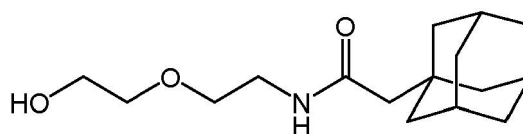
Esquema 3

40

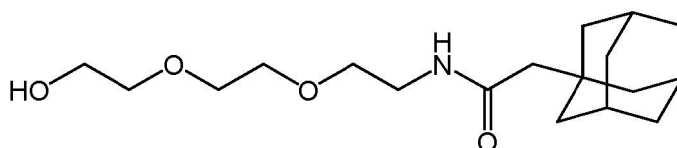
Usando el Esquema 3, se producen los siguientes compuestos conjugados de adamantano-conector:



Compuesto 1

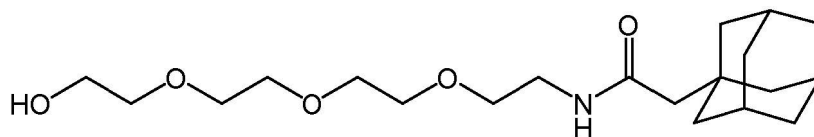


Compuesto 2



Compuesto 3

5

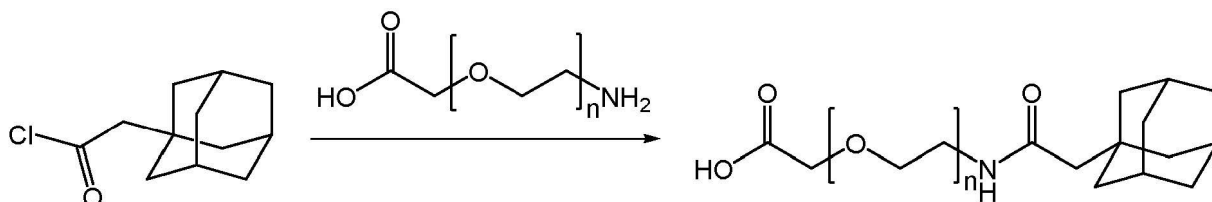


Compuesto 4

10

Esquema 4. El precursor de adamantano del esquema 1 y el conector se suspendieron en acetonitrilo y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina seguido de la adición de 1 equivalente de cloruro de ácido. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se colocó a vacío alto durante la noche. Los compuestos conjugados de adamantano-conector resultantes se muestran a continuación en el esquema 4, donde n es de 0 a 10.

15

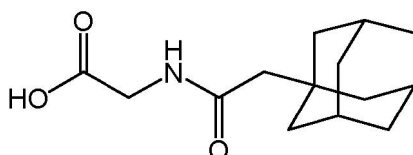


20

Esquema 4

Usando el Esquema 4, se producen los siguientes compuestos conjugados de adamantano-conector:

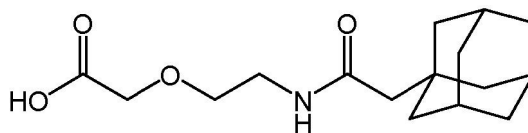
25



30

Compuesto 5

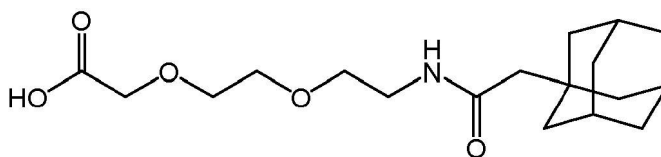
35



40

Compuesto 6

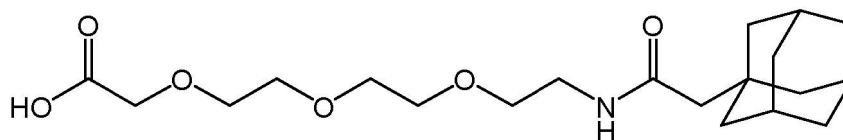
45



50

Compuesto 7

55

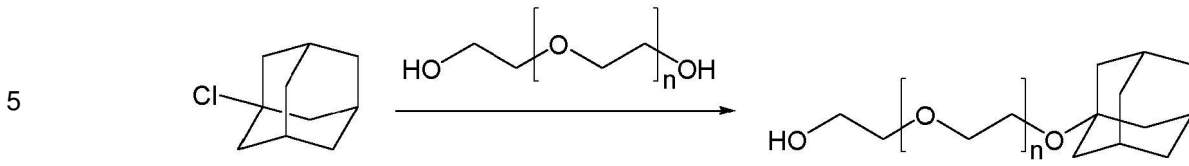


Compuesto 8

60

Esquema 5. El precursor de adamantano del esquema 2 y el conector se suspendieron en acetonitrilo y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina seguido de la adición de 1 equivalente de cloruro de ácido. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se colocó a vacío alto durante la noche. Los compuestos conjugados de adamantano-conector resultantes se muestran a continuación en el esquema 5, donde n es de 0 a 10.

65

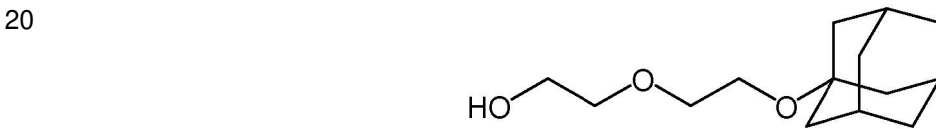


Esquema 5

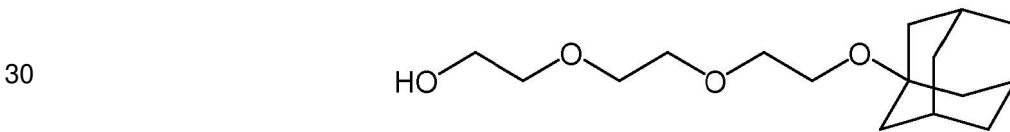
10 Usando el Esquema 5, se producen los siguientes compuestos conjugados de adamantano-conector:



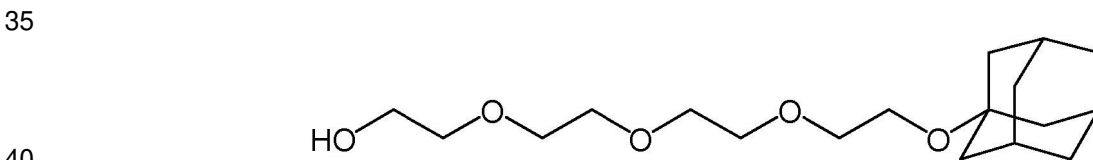
Compuesto 9



Compuesto 10

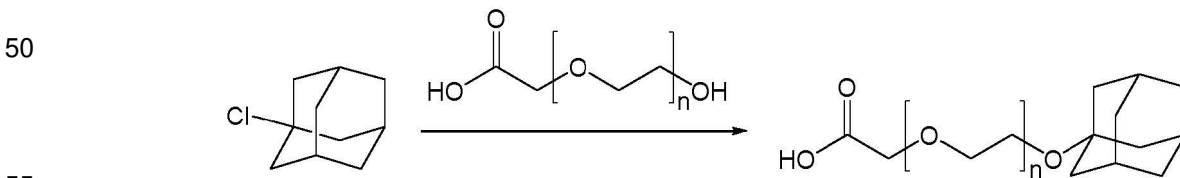


Compuesto 11



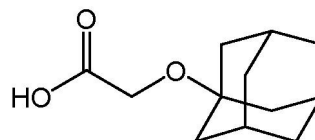
Compuesto 12

35 Esquema 6. El precursor de adamantano del esquema 2 y el conector se suspendieron en acetonitrilo y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina seguido de la adición de 1 equivalente de cloruro de ácido. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se colocó a vacío alto durante la noche. Los compuestos conjugados de adamantano-conector resultantes se muestran a continuación en el esquema 6, donde n es de 0 a 10.



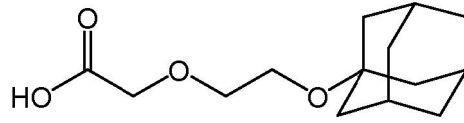
Esquema 6

55 Usando el Esquema 6, se producen los siguientes compuestos conjugados de adamantano-conector:



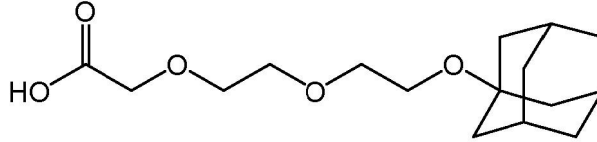
Compuesto 13

5



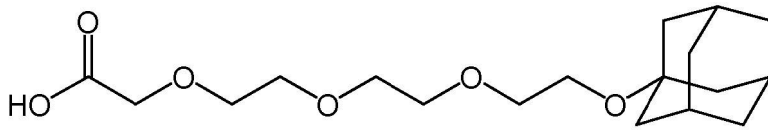
Compuesto 14

10



Compuesto 15

15



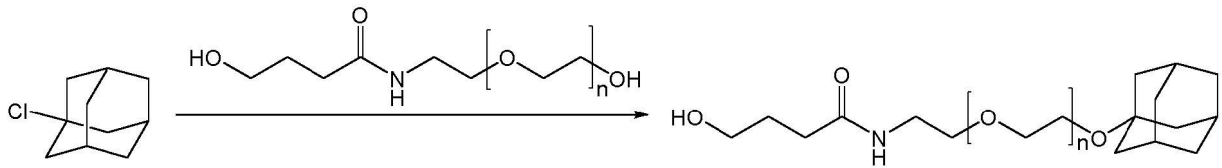
Compuesto 16

20

25

Esquema 7. El precursor de adamantano del esquema 2 y el conector se suspendieron en acetonitrilo y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina seguido de la adición de 1 equivalente de cloruro de ácido. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se colocó a vacío alto durante la noche. Los compuestos conjugados de adamantano-conector resultantes se muestran a continuación en el esquema 7, donde n es de 0 a 10.

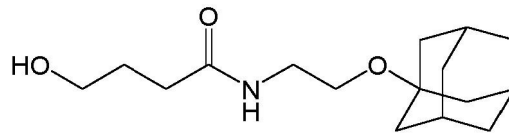
30



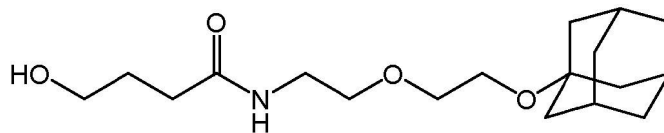
35

Esquema 7

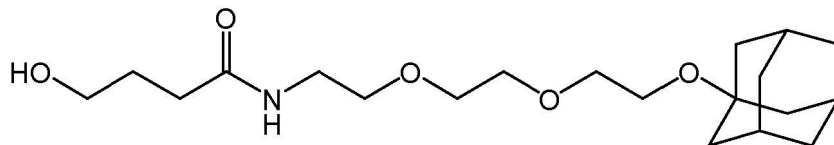
Usando el Esquema 7, se producen los siguientes compuestos conjugados de adamantano-conector:



Compuesto 17

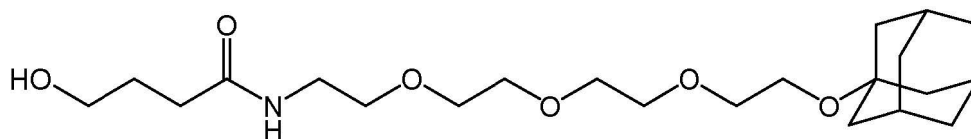


Compuesto 18



Compuesto 19

5

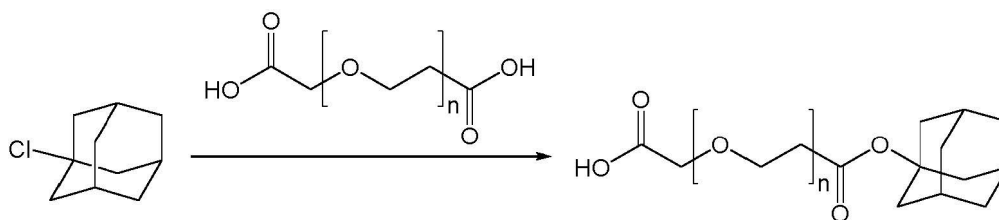


Compuesto 20

10

Esquema 8. El precursor de adamantano del esquema 2 y el conector se suspendieron en acetonitrilo y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina seguido de la adición de 1 equivalente de cloruro de ácido. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se colocó a vacío alto durante la noche. Los compuestos conjugados de adamantano-conector resultantes se muestran a continuación en el esquema 8, donde n es de 0 a 10.

15



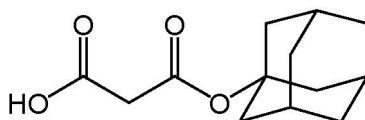
20

Esquema 8

25

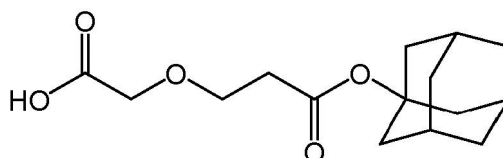
Usando el Esquema 8, se producen los siguientes compuestos conjugados de adamantano-conector:

30



Compuesto 21

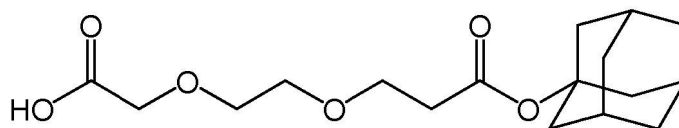
35



40

Compuesto 22

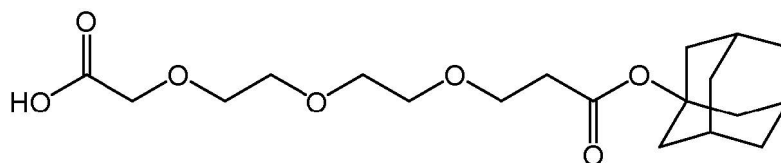
45



50

Compuesto 23

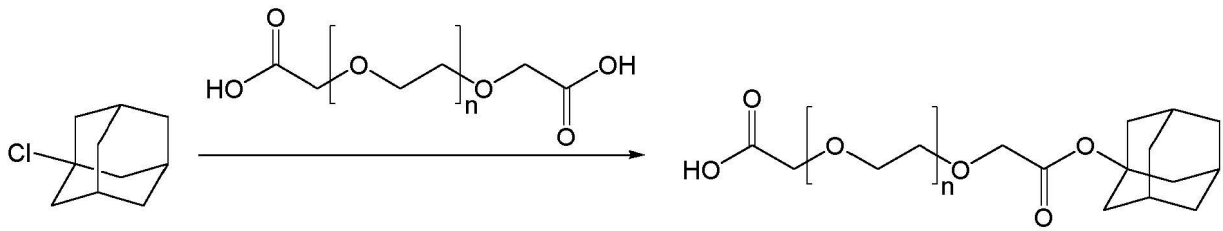
55



Compound 24

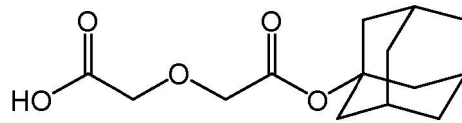
60

Esquema 9. El precursor de adamantano del esquema 2 y el conector se suspendieron en acetonitrilo y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina seguido de la adición de 1 equivalente de cloruro de ácido. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se colocó a vacío alto durante la noche. Los compuestos conjugados de adamantano-conector resultantes se muestran a continuación en el esquema 9, donde n es de 0 a 10.

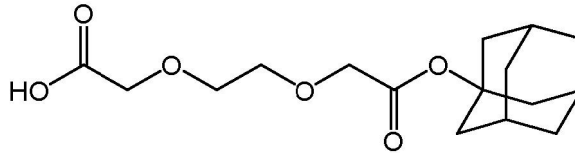


Esquema 9

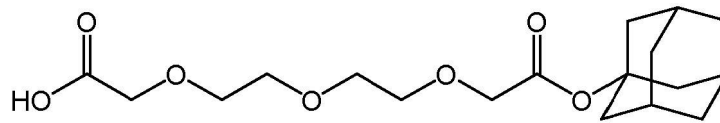
Usando el Esquema 9, se produjeron los siguientes compuestos conjugados de adamantano-conector:



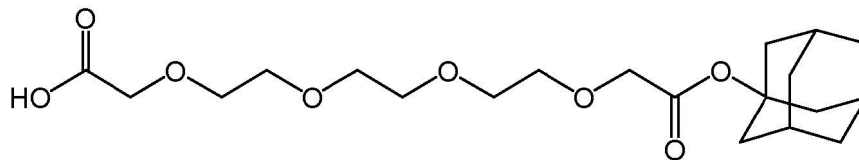
Compuesto 25



Compuesto 26

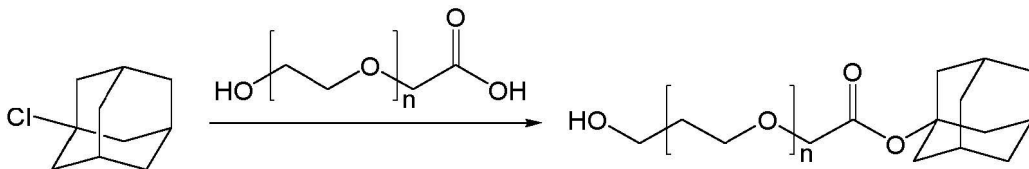


Compuesto 27



Compuesto 28

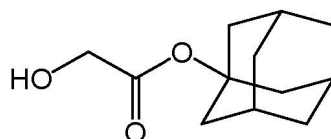
Esquema 10. El precursor de adamantano del esquema 2 y el conector se suspendieron en acetonitrilo y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina seguido de la adición de 1 equivalente de cloruro de ácido. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se colocó a vacío alto durante la noche. Los compuestos conjugados de adamantano-conector resultantes se muestran a continuación en el esquema 10, donde n es de 0 a 10.



Esquema 10

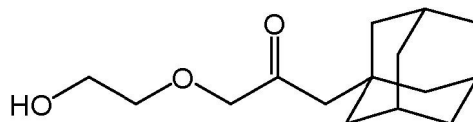
Usando el Esquema 10, se produjeron los siguientes compuestos conjugados de adamantano-conector:

5



Compuesto 29

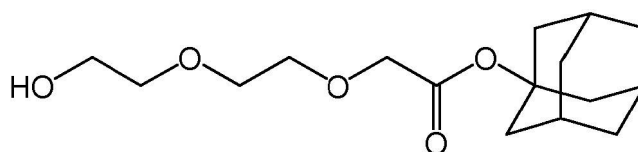
10



Compuesto 30

15

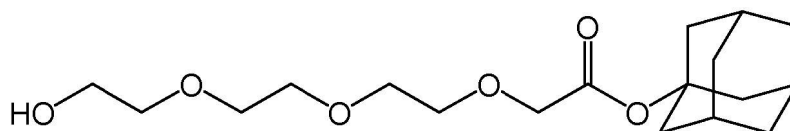
20



Compuesto 31

25

30



Compuesto 32

35

Pueden realizarse esquemas de reacción similares a los esquemas 3-10 excepto que puede sustituirse un HIF-1a por el precursor de adamantano del esquema 1 o 2.

Ejemplo 3

40

Preparación del conjugado HIF-1 α -Conector

45

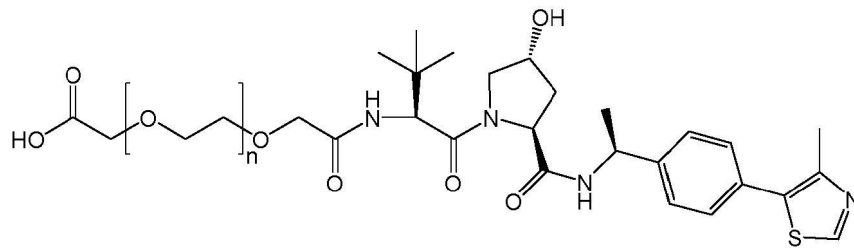
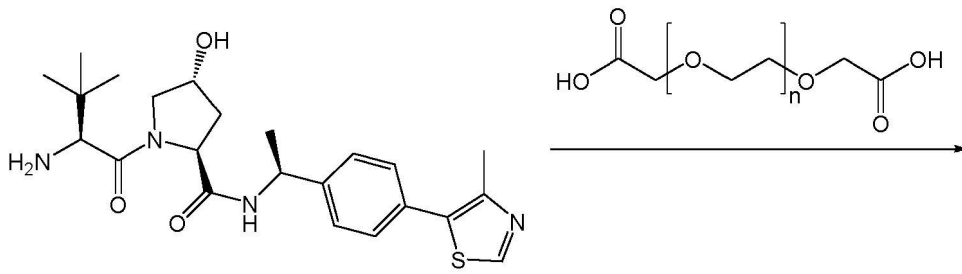
Esquema 11. Se suspendieron HIF-1 α y el conector en acetonitrilo y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina seguido de la adición de 1 equivalente de cloruro de ácido. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se colocó a vacío alto durante la noche. Los compuestos conjugados HIF-1 α -conector resultantes se muestran a continuación en el esquema 11, donde n es de 0 a 10.

5

10

15

20



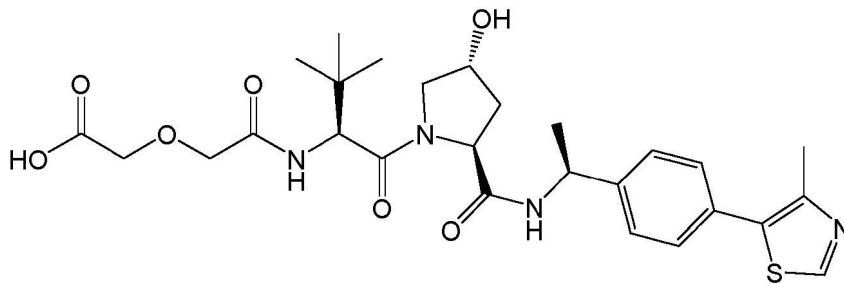
Esquema 11

25

Usando el Esquema 11, se produjeron los siguientes compuestos conjugados de HIF-1a-conector:

30

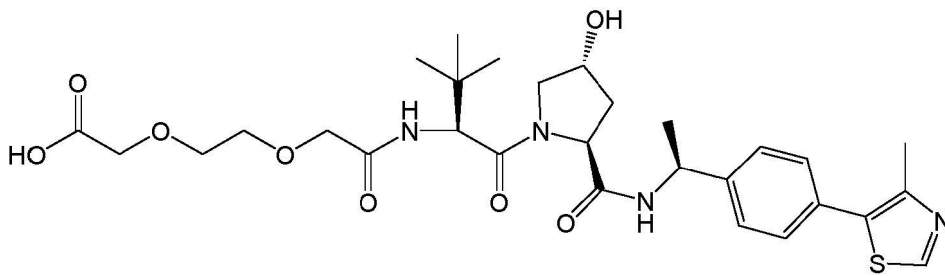
35



Compuesto 33

40

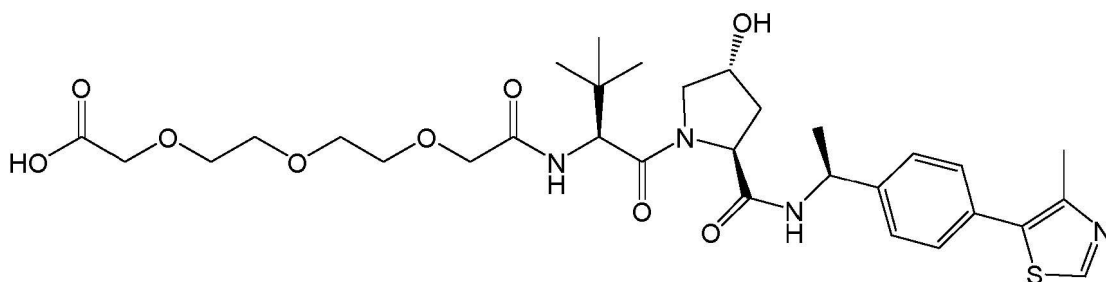
45



Compuesto 34

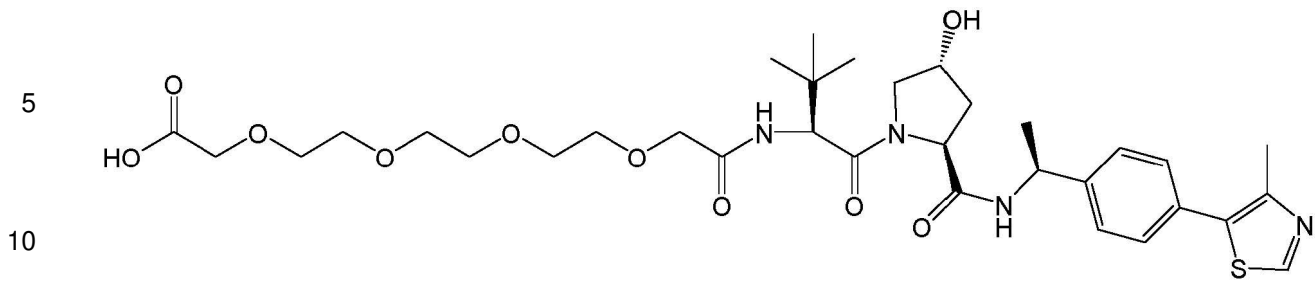
55

60



Compuesto 35

65



Compuesto 36

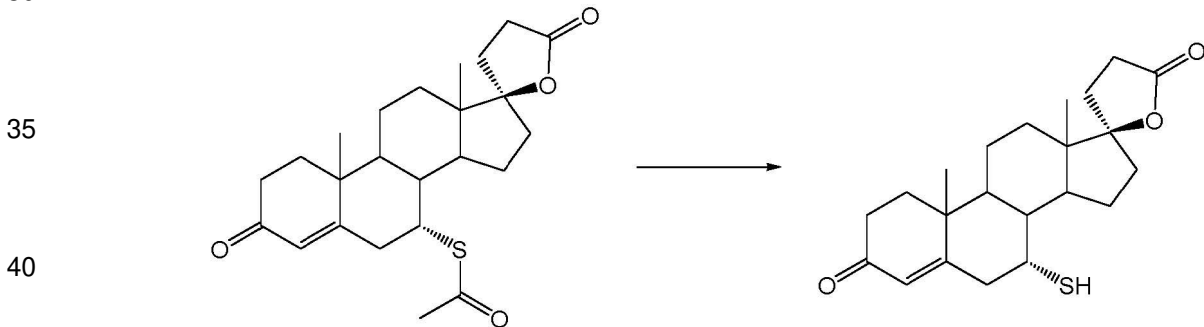
15 Pueden realizarse esquemas de reacción similares al esquema 11 excepto que puede usarse cualquiera de los otros conectores de los esquemas 3-8 o 10.

20 **Ejemplo 4**

Preparación del precursor del antagonista del receptor de andrógenos

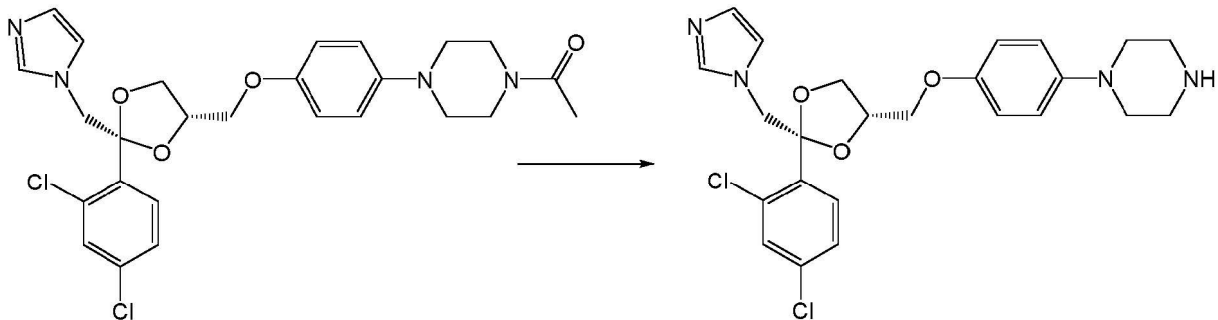
25 Este ejemplo ilustra cómo preparar un antagonista de AR divulgado en la presente para la unión posterior a una molécula conectora divulgada en la presente.

30 El esquema 12 muestra la producción de un precursor de espironolactona reactivo. Se burbujeó metanol (50 ml) con nitrógeno durante 15 minutos, se trató con espironolactona (5 g, 12 mmol), se enfrió sobre hielo y se trató gota a gota con metóxido de sodio 5,4 M/metanol (5 ml, 27 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 40 minutos. La reacción se colocó en un baño de hielo y se neutralizó con ácido acético (1,5 ml) para formar un precipitado. Se añadió más metanol y la mezcla se sonicó y se filtró. Se filtró una segunda cosecha. El sólido se secó a vacío alto durante la noche y se almacenó en el congelador.



Esquema 12

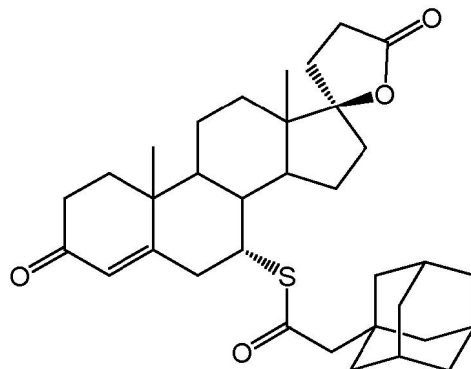
45 El Esquema 13 muestra la producción de un precursor de Cetoconazol reactivo. Se calentaron cetoconazol (800 mg) e hidróxido de sodio al 20% (2 ml) a reflujo en metanol (20 ml) durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío alto durante la noche para dar 700 mg.



Esquema 13

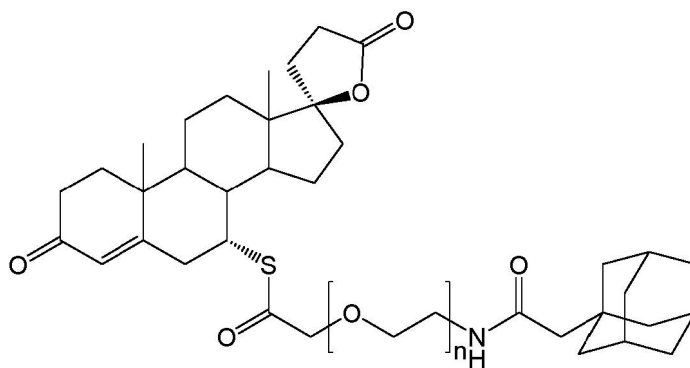
Ejemplo 5**Preparación del conjugado antagonista de AR-adamantano-conector**

Esquema 14. El precursor de espirolactona reactivo (70 mg, 0,18 mmol) del esquema 12 y el precursor de adamantano del esquema 1 se disolvieron en acetonitrilo y se trataron con N,N-diisopropiletilamina (78 μ l, 0,45 mmol). Se añadió cloruro de ácido (47 mg, 0,22 mmol) y la reacción se agitó durante 8 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo. Se produjo el siguiente compuesto conjugado antagonista de AR-adamantano-conector.

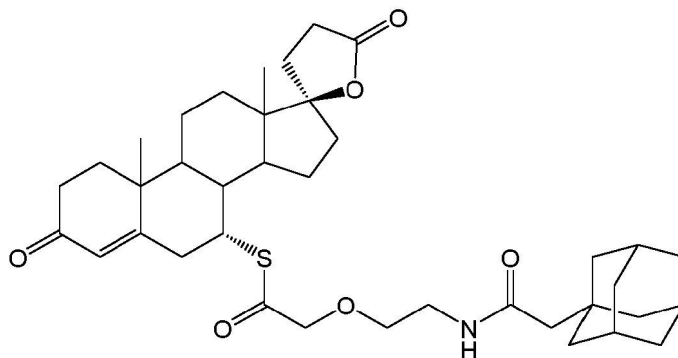


Compuesto 37

Esquema 15. El precursor de espirolactona reactivo (55 mg, 0,15 mmol) del esquema 12 y el conjugado de adamantano-conector (55 mg, 0,16 mmol) del esquema 4 se disolvieron en diclorometano (4 ml) y se trataron con trietanolamina (63 μ l, 0,45 mmol) y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (41 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas. Se había formado un producto mínimo. Se añadió 4-dimetilaminopiridina y se continuó agitando durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado con ácido cítrico y salmuera. Se purificó por cromatografía Si Gel usando acetato de etilo. Se producen los siguientes compuestos conjugados antagonista de AR-adamantano-conector, donde n es de 0 a 10.



Usando el Esquema 15, se produjeron los siguientes compuestos conjugados de antagonista de AR-adamantano-conector:

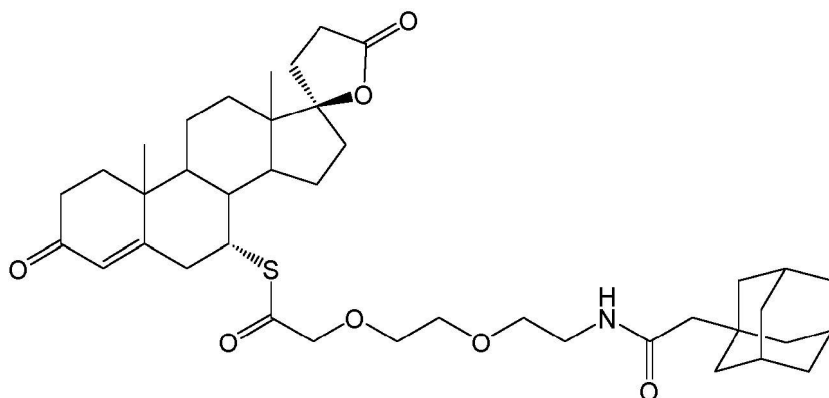


Compuesto 38

5

10

15



Compuesto 39

20

Pueden realizarse esquemas de reacción similares al esquema 15, excepto que en lugar del precursor de adamantano del esquema 4, puede usarse cualquiera de los otros precursores de adamantano de los esquemas 3 o 5-10.

Ejemplo 6

25

Preparación del conjugado antagonista de AR-adamantano-conector

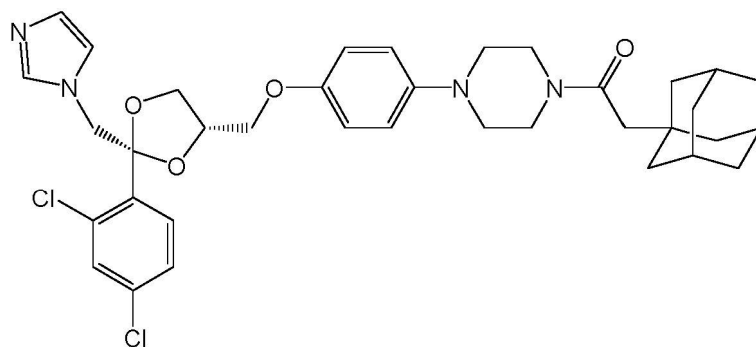
30

Esquema 16. El precursor de cetoconazol reactivo (70 mg, 0,18 mmol) del esquema 13 y el precursor de adamantano del esquema 1 se disolvieron en acetonitrilo y se trataron con N,N-diisopropiletilamina (78 μ l, 0,45 mmol). Se añadió cloruro de ácido (47 mg, 0,22 mmol) y la reacción se agitó durante 8 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo. Se produjo el siguiente compuesto conjugado de antagonista de AR-adamantano-conector.

35

40

45

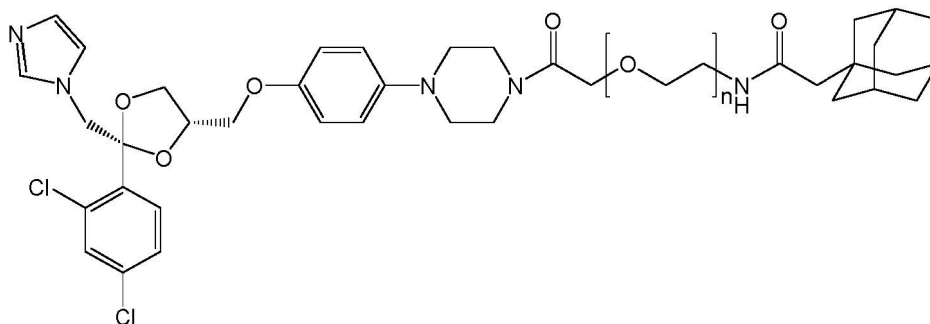


Compuesto 40

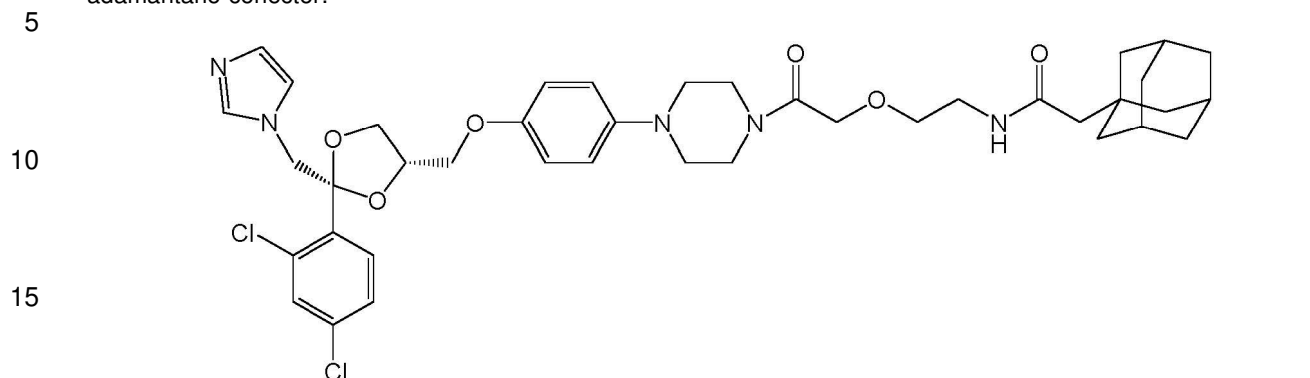
50

Esquema 17. El precursor de cetoconazol reactivo (55 mg, 0,15 mmol) del esquema 13 y el conjugado de adamantano-conector (55 mg, 0,16 mmol) del esquema 4 se disolvieron en diclorometano (4 ml) y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina y 1,2 equivalentes de cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico. La reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera. Se purificó por cromatografía Si Gel usando acetato de etilo. Se producen los siguientes compuestos conjugados antagonista de AR-adamantano-conector, donde n es de 0 a 10.

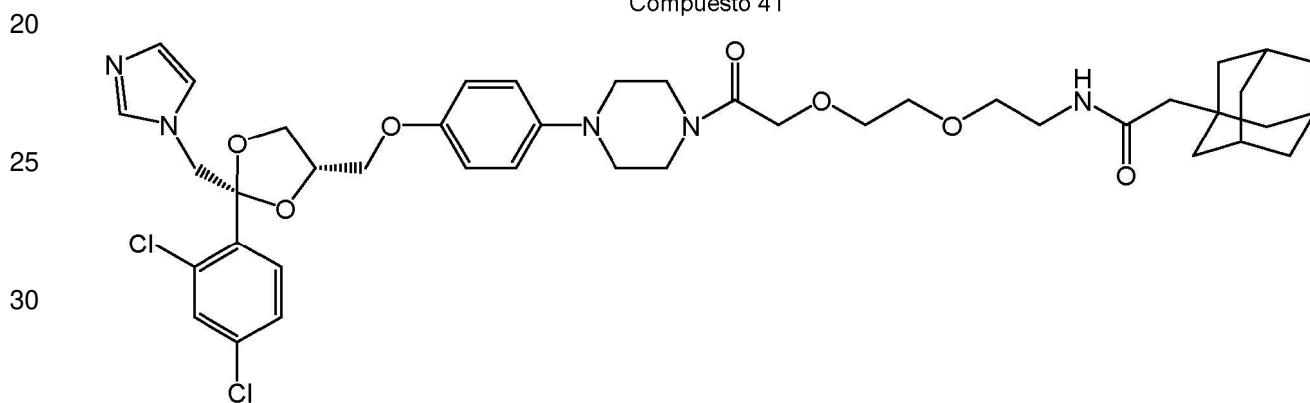
55



Usando el Esquema 17, se produjeron los siguientes compuestos conjugados antagonista de AR-adamantano-conector:



Compuesto 41



Compuesto 42

35

40

Pueden realizarse esquemas de reacción similares al esquema 17, excepto que en lugar del precursor de adamantano del esquema 4, puede usarse cualquiera de los otros precursores de adamantano de los esquemas 3 o 5-10.

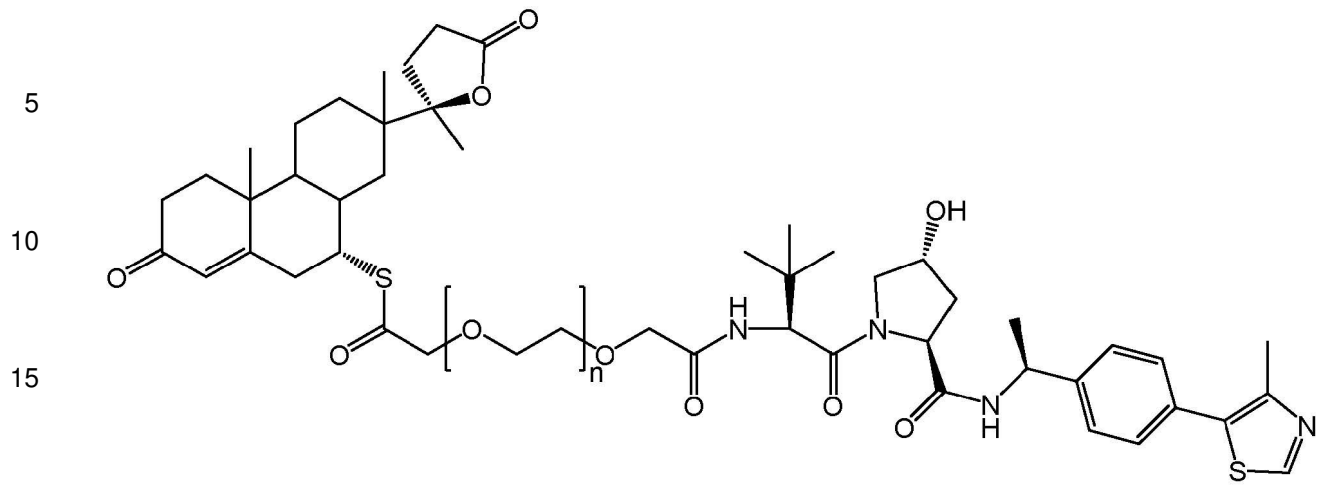
Ejemplo 7

Preparación del conjugado de AR-antagonista-HIF-1 α -conector

45

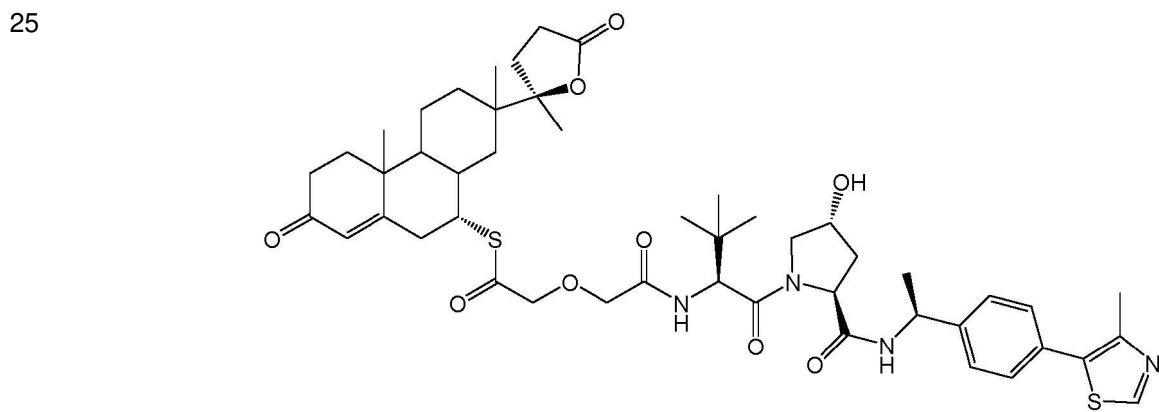
50

Esquema 18. El precursor de espirolactona reactivo (55 mg, 0,15 mmol) del esquema 12 y el conjugado de HIF-1 α -conector (55 mg, 0,16 mmol) del esquema 11 se disolvieron en diclorometano (4 ml) y se trataron con trietanolamina (63 μ l, 0,45 mmol) y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (41 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas. Se había formado un producto mínimo. Se añadió 4-dimetilaminopiridina y se continuó agitando durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado con ácido cítrico y salmuera. Se purificó por cromatografía Si Gel usando acetato de etilo. Se producen los siguientes compuestos conjugados antagonista de AR-HIF-1 α -conector, donde n es de 0 a 10.

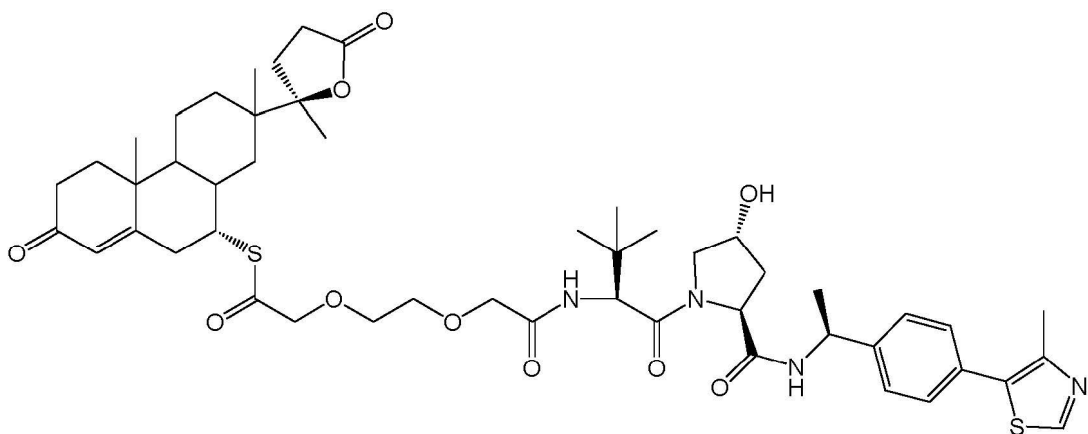


Esquema 18

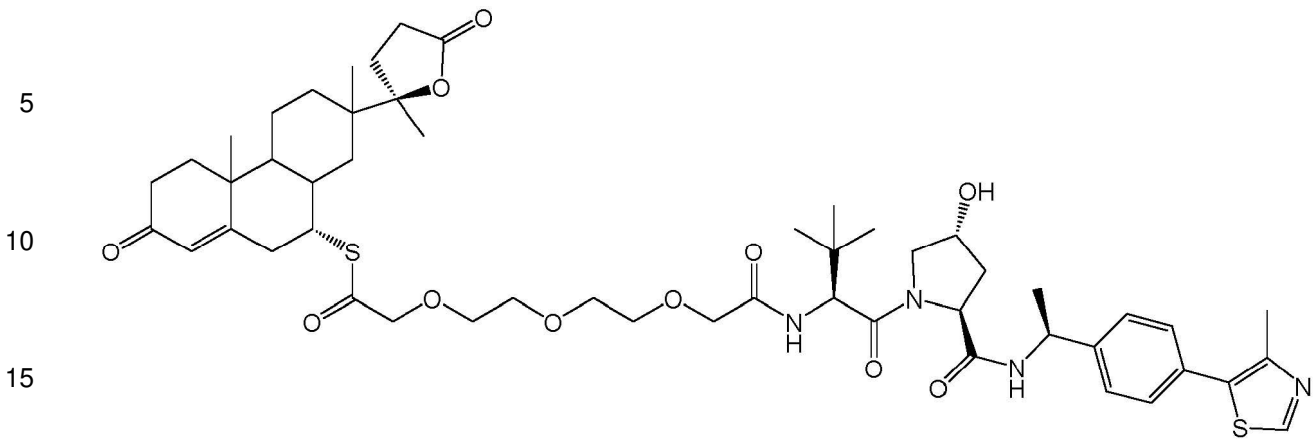
Usando el Esquema 18, se produjeron los siguientes compuestos conjugados antagonista de AR-HIF-1a-
conector:



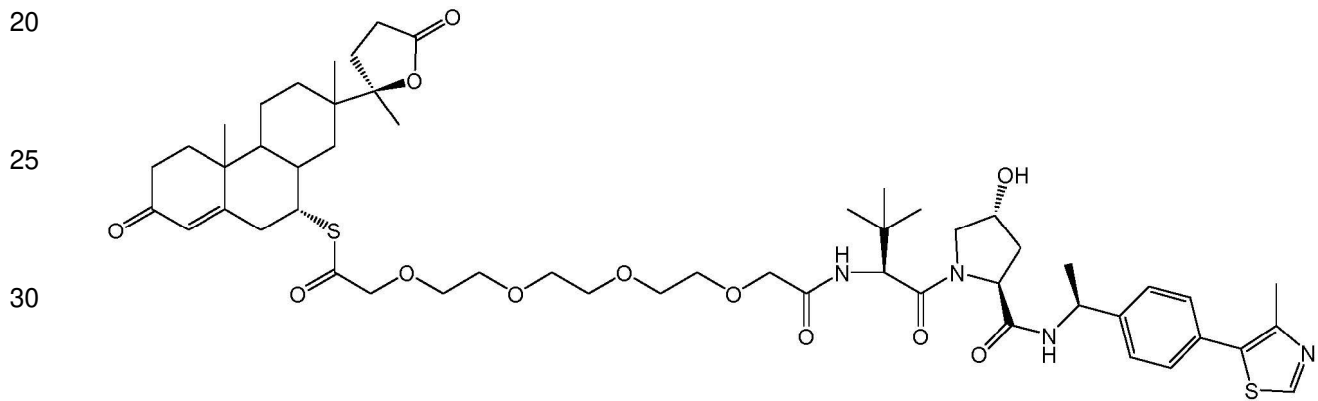
Compuesto 43



Compuesto 44



Compuesto 45



Compuesto 46

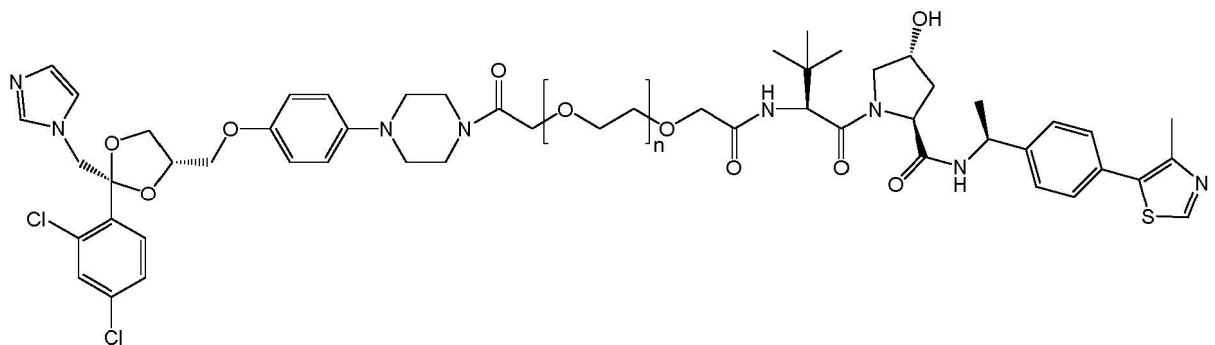
Pueden realizarse esquemas de reacción similares al esquema 18 excepto que puede usarse HIF-1a unido a cualquiera de los otros conectores de los esquemas 3-8 o 10.

40 **Ejemplo 8**

Preparación del conjugado antagonista de AR-HIF-1a-conector

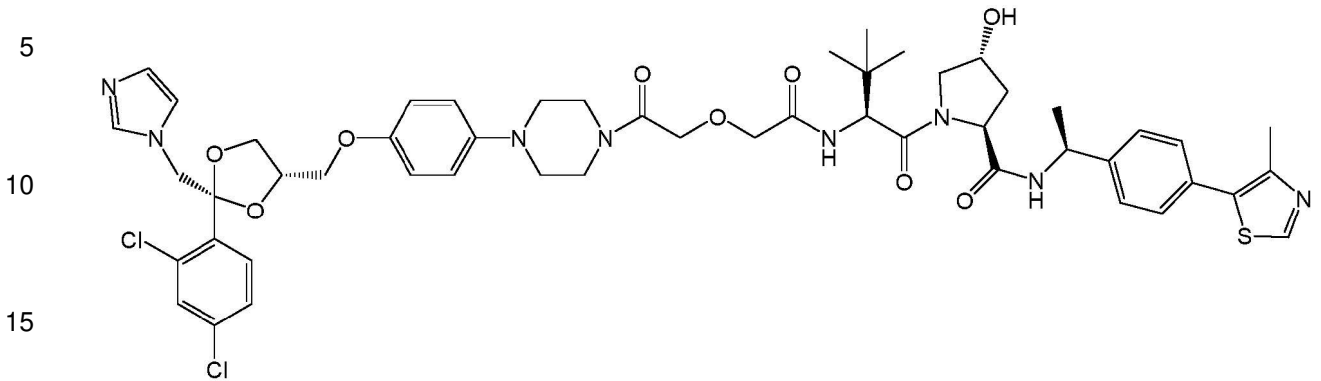
45 Esquema 19. El precursor de cetoconazol reactivo (55 mg, 0,15 mmol) del esquema 13 y el conjugado de HIF-1a-conector (55 mg, 0,16 mmol) del esquema 11 se disolvieron en diclorometano (4 ml) y se trataron con 3 equivalentes de trietanolamina y 1,2 equivalentes de cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico. La reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera. Se purificó por cromatografía Si Gel usando acetato de etilo. Se producen los siguientes compuestos conjugados de antagonista de AR-HIF-1a-conector, donde n es de 0 a 10.

50

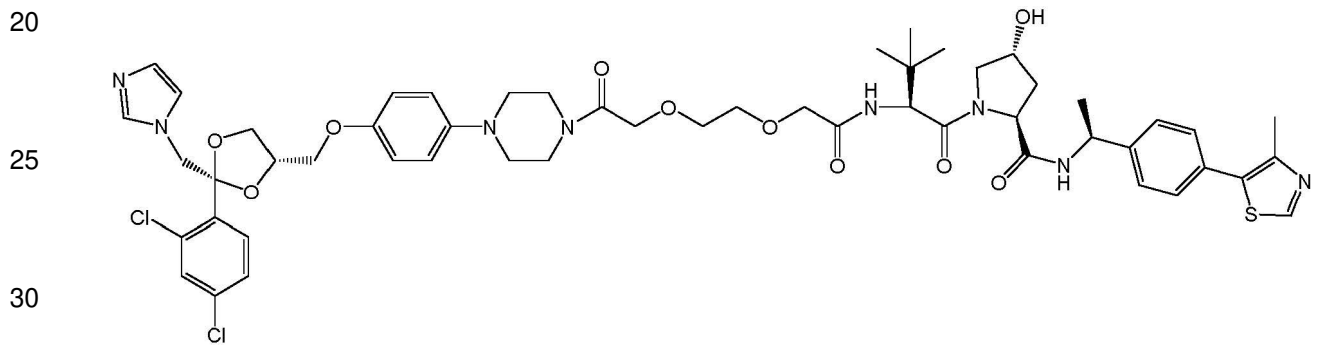


Esquema 19

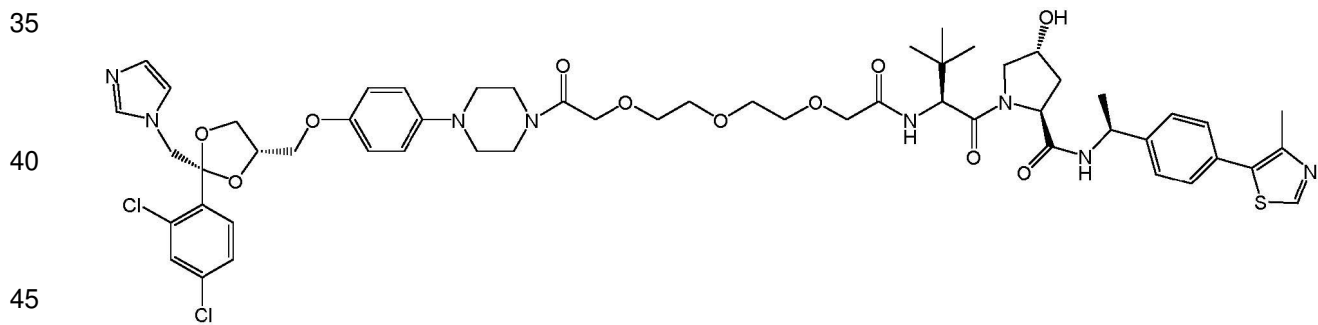
Usando el Esquema 19, se produjeron los siguientes compuestos conjugados de antagonista de AR-HIF-1a-conector:



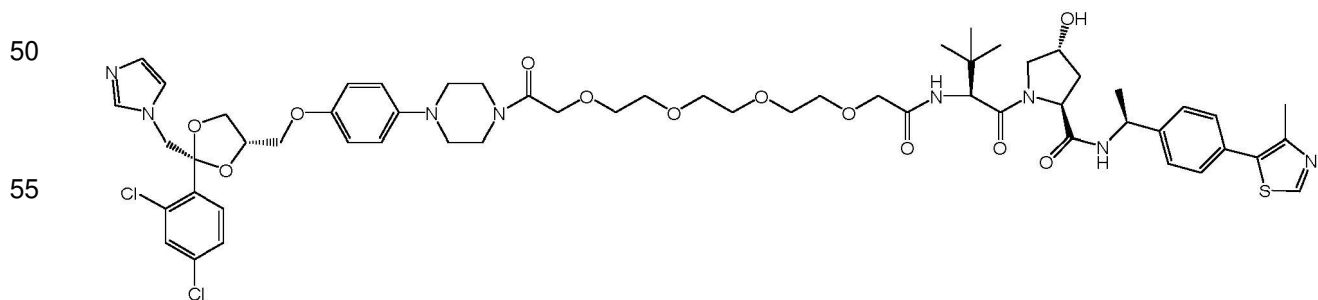
Compuesto 47



Compuesto 48



Compuesto 49



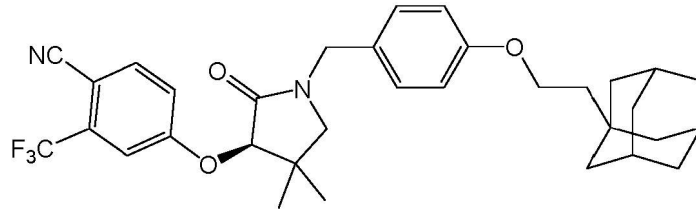
Compuesto 50

Pueden realizarse esquemas de reacción similares al esquema 19 excepto que puede usarse HIF-1a unido a cualquiera de los otros conectores de los esquemas 3-8 o 10.

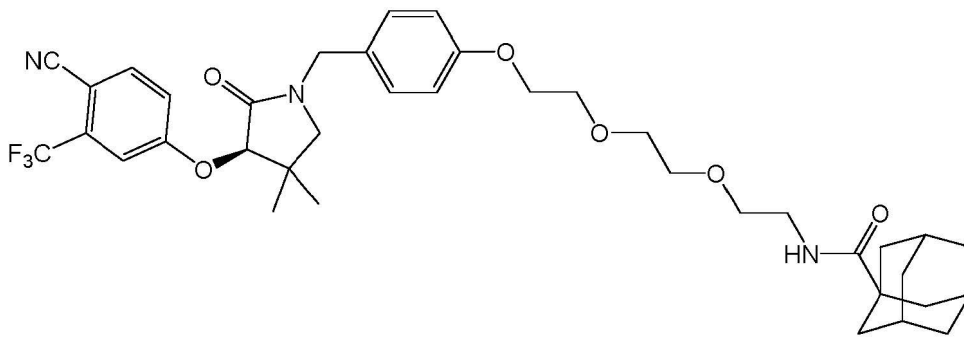
Ejemplo 9

Preparación de ARE Adicionales

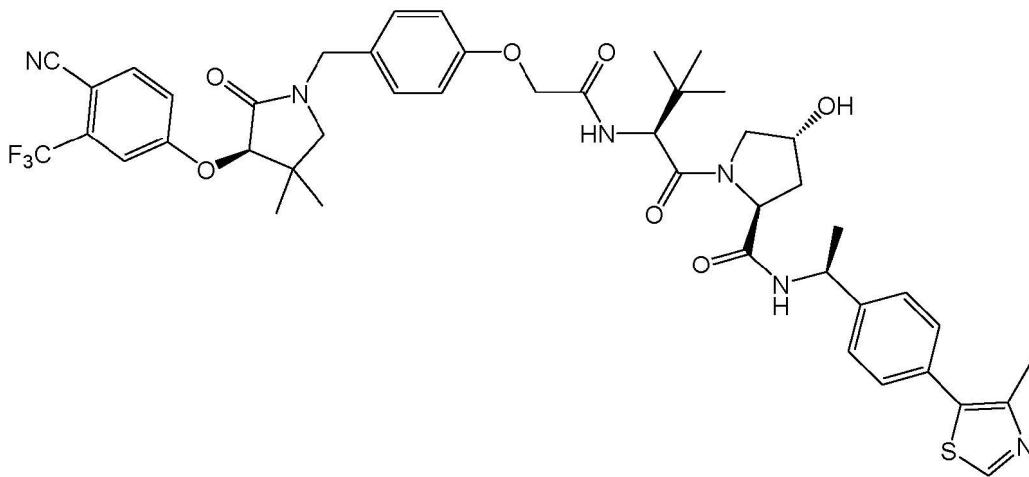
Usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 4-8, se producen los siguientes ARE adicionales que comprenden metoxibencil lactama:



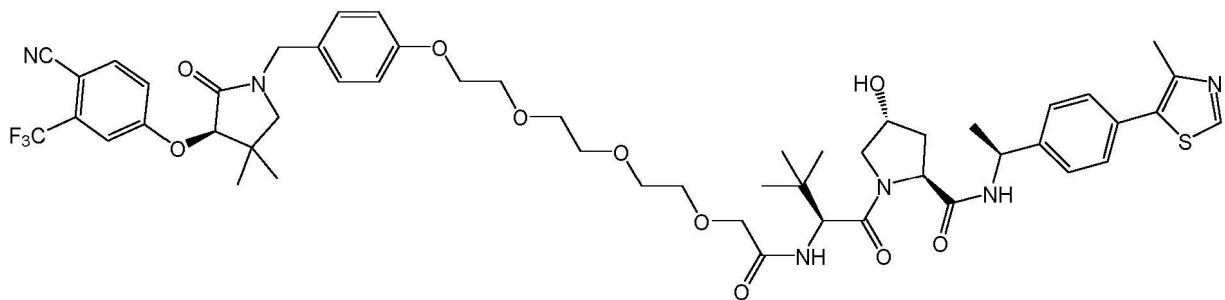
Compuesto 51



Compuesto 52



Compuesto 53



Compuesto 54

Pueden realizarse esquemas de reacción similares a los descritos en los Ejemplos 4-8 excepto que puede

usarse adamantano o HIF-1 α unido a cualquiera de los otros conectores de los esquemas 3-9.

Ejemplo 10

5 Ensayo de inhibición

Este ejemplo ilustra cómo determinar la actividad inhibitoria de un ARE divulgado en la presente usando un ensayo informador transcripcional del receptor de andrógenos basado en células usando una línea celular modificada.

10 Para el ensayo MDA-kb2, se mantuvo la línea celular de cáncer de mama de glándula mamaria MDA-kb2 en medio L-15 (Gibco) suplementado con 10% de FBS, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomina y 0,25 μ g/ml de anfotericina B a 37 $^{\circ}$ C, sin CO $_2$. Para los experimentos, las células se colocaron en placas a 1,0 x 10 4 células (50% de confluencia) por pocillo en 100 μ l de medio en placas de 96 pocillos. Cuando se unieron las células (después de 6 horas), se retiró el medio y se reemplazó con medio de dosificación que contenía 10% de FBS desprovisto de carbón vegetal.

20 Para el ensayo de queratinocitos, se mantuvo la línea celular normal de queratinocitos epidérmicos primarios humanos adultos (ATCC PCS-200-011) en medio EPIUFE $^{\circ}$, con calcio 60 μ M (Thermo MEPISOOCA) suplementado con suplemento de crecimiento de queratinocitos humanos, 100 U/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomina a 37 $^{\circ}$ C con 5% de CO $_2$. Para los experimentos, las células se sembraron al 70% de confluencia por pocillo en 100 μ l de medio en placas de 96 pocillos. La transfección inversa se realizó en las células usando Lipofectamine 3000 (Life Technologies) con plásmidos de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se incubaron 0,3 μ l de reactivo de transfección por 100 ng de ADN con reactivo P3000 y Opti-Mem antes de la adición de células. Después de 16 horas, se retiró el medio y se reemplazó con medio de dosificación.

30 Se preparó una solución madre de 5 α -androstan-17 β -ol-3-ona (DHT) a 1000x en etanol. Cada ARE probado se preparó en DMSO. El medio de dosificación se preparó en el momento del tratamiento diluyendo en serie la solución madre en el medio. Las concentraciones de etanol en los medios nunca superaron el 0,1%. SPG-001 es espironolactona; SPG-002 es cetoconazol; SPG-003 es espironolactona-adamantano ARE (Compuesto 37); SPG-004 es espironolactona-adamantano ARE (Compuesto 39); SPG-005 es cetoconazol-adamantano ARE (Compuesto 42); y SPG-006 es cetoconazol-adamantano ARE (Compuesto 40). Los pocillos de control negativo contenían 100 μ l de medio/pocillo con 1 μ l de etanol/ml de medio y una cantidad adecuada de DMSO. Cada placa también contenía DHT 1,0 nM con un ARE o sin un ARE como control positivo. Las células se incubaron 24 horas a 37 $^{\circ}$ C sin CO $_2$.

40 Para evaluar la viabilidad celular, primero se examinaron visualmente las células bajo un microscopio de contraste de fase para registrar la confluencia celular, los cambios morfológicos y la presencia de cristalización del fármaco, así como para observar signos de citotoxicidad como por ejemplo, desprendimiento, vacuolización, degradación de la membrana o falta de brillo de fase. Después de la inspección microscópica, se realizó un ensayo de exclusión con azul de tripano para evaluar la viabilidad celular y el número de células de cada pocillo. Cada pocillo se lavó con un volumen de 0,5 ml de PBS. Se añadieron 30 μ l de azul de tripano a cada pocillo durante 5-10 minutos. El número total de células y el número total de células viables se contarán a partir de 1 número de campos por pocillo, por triplicado.

45 Para evaluar la inhibición mediada por ARE, se realizó un ensayo de luciferasa de AR. Después de lavar las células con 1 x PBS, se añadieron 20 μ l de tampón de lisis (Tris/fosfato 25 mM, EGTA 4 mM, Triton al 1%, glicerol al 10%, DTT 2 mM) por pocillo, se incubó durante 5 minutos con agitación suave y se almacenó a -80 $^{\circ}$ C. El día del ensayo, las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se añadieron 80 μ l de tampón de ensayo (glicilglicina 25 mM, MgCl $_2$ 15 mM, ATP 5 mM, BSA 0,1 mg/ml) a cada pocillo. Luego, las placas se procesan en un lector de microplacas (POLARstar Omega) inyectando 100 μ l de D-luciferina 1 mM por pocillo, seguido de una medición de quimioluminiscencia de 3 segundos al inicio de la inyección. La actividad de luciferasa se determinó, midió y normalizó a unidades de luz relativas (RLU). Los valores de reducción de la actividad del gen informador de AR se calcularon de la siguiente manera: actividad del gen informador de AR = 1 - (señal media (grupo de tratamiento) / señal media (grupo de tratamiento sin fármaco)).

55 Para evaluar los niveles de AR, se realizó un ELISA.

60 En la Tabla 1 se muestran los resultados de dos ensayos independientes de MDA-kb2. Se observó una inhibición dependiente de la dosis de la actividad del gen informador de AR para todos los compuestos probados. Además, la adición de un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR aumentó significativamente el grado de inhibición observado. Por ejemplo, la espironolactona demostró una reducción del 41% en la actividad del gen informador de AR a 10 μ M, mientras que SPG-003 mostró una reducción del 90% en la actividad del gen informador de AR a 10 μ M (Tabla 1). De manera similar, el cetoconazol demostró una reducción del 43% en la actividad del gen informador de AR a 10 μ M, mientras que SPG-005 mostró una reducción del 80% en la actividad del gen informador de AR a 10 μ M (Tabla 1). También se observó una reducción dependiente de la dosis

en los niveles de proteína de AR para todos los compuestos probados. Además, la adición de un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR aumentó significativamente el grado de inhibición observado. Por ejemplo, la espirolactona demostró una reducción del 35% en el nivel de proteína de AR a 10 µM, mientras que SPG-003 mostró una reducción del 71% en el nivel de proteína de AR a 10 µM (Tabla 1). De manera similar, el cetoconazol demostró una reducción del 10% en el nivel de proteína de AR a 10 µM, mientras que SPG-005 mostró una reducción del 54% en el nivel de proteína de AR a 10 µM (Tabla 1).

Tabla 1. Ensayo del gen informador de AR MDA-KB2

Tratamiento	Viabilidad celular	Reducción de la actividad génica	Reducción de AR
Control negativo	99%	0%	0%
Control positivo	99%	80% *	43% *
0,1 µM SPG-001	99%	12% *	-
1,0 µM SPG-001	98%	28% *	-
3,0 µM SPG-001	98%	39% *	31% *
10 µM SPG-001	98%	41% *	35% *
0,1 µM SPG-002	97%	4% *	-
1,0 µM SPG-002	98%	7% *	-
3,0 µM SPG-002	98%	16% *	4% *
10 µM SPG-002	98%	43% *	10% *
0,1 µM SPG-003	98%	8% *	-
1,0 µM SPG-003	99%	20% *	-
3,0 µM SPG-003	98%	40% *	25% *
10 µM SPG-003	98%	90% *	71% *
0,1 µM SPG-004	97%	11% *	-
1,0 µM SPG-004	98%	22% *	-
3,0 µM SPG-004	99%	36% *	29% *
10 µM SPG-004	98%	42% *	50% *
0,1 µM SPG-005	98%	9% *	-
1,0 µM SPG-005	98%	14% *	-
3,0 µM SPG-005	98%	18% *	8% *
10 µM SPG-005	98%	80% *	54% *
0,1 µM SPG-006	-	-	-
1,0 µM SPG-006	-	-	-
3,0 µM SPG-006	-	-	-
10 µM SPG-006	-	-	-

* valor p < 0,05 (prueba T) en comparación con el control respectivo y tiene un efecto inhibitorio.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de los ensayos de queratinocitos. Se observó una inhibición dependiente de la dosis de la actividad del gen informador de AR para todos los compuestos probados. Además, la adición de un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR aumentó significativamente el grado de inhibición observado. Por ejemplo, la espirolactona demostró una reducción del 59% en la actividad del gen informador de AR a 10 µM, mientras que SPG-003 mostró una reducción del 93% en la actividad del gen informador de AR a 10 µM (Tabla 2). De manera similar, el cetoconazol demostró una reducción del 56% en la actividad del gen informador de AR a 10 µM, mientras que SPG-005 mostró una reducción del 90% en la actividad del gen informador de AR a 10 µM (Tabla 2). También se observó una reducción dependiente de la dosis en los niveles de proteína de AR para todos los compuestos probados. Además, la adición de un promotor de la eliminación o un elemento potenciador de la eliminación de AR aumentó significativamente el grado de inhibición observado. Por ejemplo, la espirolactona demostró una reducción del 51% en el nivel de proteína de AR a 10 µM, mientras que SPG-003 mostró una reducción del 65% en el nivel de proteína de AR a 10 µM (Tabla 2). De manera similar, el cetoconazol demostró una reducción del 20% en el nivel de proteína de AR a 10 µM, mientras que SPG-005 mostró una reducción del 65% en el nivel de proteína de AR a 10 µM (Tabla 2).

Tabla 2. Ensayo del gen informador de AR de queratinocitos

Tratamiento	Viabilidad celular	Reducción de la actividad génica	Reducción de AR
Control negativo	94%	0%	0%
Control positivo	95%	90% *	52% *
0,1 µM SPG-001	92%	21% *	12% *
1,0 µM SPG-001	94%	37% *	30% *
3,0 µM SPG-001	92%	54% *	42% *

(continuación)

5
10
15
20
25
30

Tratamiento	Viabilidad celular	Reducción de la actividad génica	Reducción de AR
10 μ M SPG-001	95%	59% *	51% *
0,1 μ M SPG-002	95%	13% *	2%
1,0 μ M SPG-002	93%	18% *	10% *
3,0 μ M SPG-002	94%	30% *	11% *
10 μ M SPG-002	95%	56% *	20% *
0,1 μ M SPG-003	93%	21% *	6% *
1,0 μ M SPG-003	93%	31% *	19% *
3,0 μ M SPG-003	94%	50% *	26% *
10 μ M SPG-003	93%	93% *	65% *
0,1 μ M SPG-004	-	-	-
1,0 μ M SPG-004	-	-	-
3,0 μ M SPG-004	-	-	-
10 μ M SPG-004	-	-	-
0,1 μ M SPG-005	94%	21% *	12% *
1,0 μ M SPG-005	92%	29% *	19% *
3,0 μ M SPG-005	93%	31% *	23% *
10 μ M SPG-005	94%	90% *	65% *
0,1 μ M SPG-006	93%	8% *	1%
1,0 μ M SPG-006	94%	19% *	5% *
3,0 μ M SPG-006	94%	28% *	20% *
10 μ M SPG-006	94%	48% *	37% *

* valor $p < 0,05$ (prueba T) en comparación con el control respectivo y tiene un efecto inhibitor.

Ejemplo 11**35 Ensayo de inhibición**

Este ejemplo ilustra cómo determinar la actividad inhibitora de un ARE divulgado en la presente usando un ensayo informador transcripcional del receptor de andrógenos basado en células usando queratinocitos humanos primarios.

40 Para el ensayo de queratinocitos, se mantuvo la línea celular normal de queratinocitos epidérmicos primarios humanos adultos (ATCC PCS-200-011) en medio EPIUFE®, con calcio 60 μ M (Thermo MEPISOOCA) suplementado con suplemento de crecimiento de queratinocitos humanos, 100 U/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycin a 37° C con 5% de CO₂. Para los experimentos, las células se sembraron al 70% de confluencia por pocillo en 100 μ l de medio en placas de 96 pocillos. Se realizó transfección inversa en las células usando Lipofectamine 3000 (Life Technologies) con plásmidos de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se incubaron 0,3 μ l de reactivo de transfección por 100 ng de ADN con reactivo P3000 y Opti-Mem antes de la adición de células. Después de 16 horas, se retiró el medio y se reemplazó con medio de dosificación.

50 Para evaluar la inhibición mediada por ARE, se realizó un ensayo de luciferasa de AR como se describe en el Ejemplo 10. Para evaluar los niveles de AR, se realizó un ELISA como se describe en el Ejemplo 10.

Se preparó una solución madre de niclosamida a 1000x en etanol. Cada ARE probado se preparó en DMSO. El medio de dosificación se preparó en el momento del tratamiento diluyendo en serie la solución madre en el medio. Las concentraciones de etanol en los medios nunca superaron el 0,1%. SPG-001 es espironolactona; SPG-002 es cetoconazol; SPG-003 es espironolactona-adamantano ARE (Compuesto 37); y SPG-005 es cetoconazol-adamantano ARE (Compuesto 42). Los pocillos de control negativo contenían 100 μ l de medio/pocillo con 1 μ l de etanol/ml de medio y una cantidad adecuada de DMSO. Cada ARE se aplicó a los queratinocitos en concentraciones de hasta 50 μ M. Cada placa también contenía niclosamida 1,0 nM con un ARE o sin un ARE como control positivo. Las células se incubaron 72 horas a 37° C sin CO₂.

65 Los resultados se muestran en la Tabla 3. Los valores de IC₅₀ se calcularon de la siguiente manera: SPG-001: 50 μ M; SPG-002: 11 μ M; SPG-003: aproximadamente 50 μ M; SPG-005: 2 μ M; y niclosamida: <0,2 μ M. Los resultados mostraron que tanto SPG-001 como SPG-003 tenían esencialmente los mismos efectos citotóxicos con valores de IC₅₀ equivalentes cuando se aplicaban 50 μ M de cada uno a los queratinocitos. La niclosamida, un

fármaco que previamente se había demostrado que era citotóxico para estas células, tenía una IC₅₀ por debajo de 0,2 µM. Estos resultados indican que SPG-003 tenía una citotoxicidad en las células de la piel comparable a la de su compuesto original, el antagonista de AR, espironolactona (Tabla 3).

5

Concentración (µM)	SPG-001	SPG-002	SPG-003	SPG-005	niclosamida
50	58,33 ± 2,39	7,29 ± 12,16	38,67 ± 2,25	0,09 ± 6,41	0,20 ± 6,09
16,67	82,73 ± 1,34	41,59 ± 1,76	55,11 ± 0,16	0,11 ± 1,77	15,93 ± 7,45
5,56	99,27 ± 1,50	71,22 ± 0,88	66,12 ± 3,09	1,98 ± 8,39	25,07 ± 3,81
1,85	108,09 ± 1,79	90,96 ± 2,34	73,46 ± 1,11	62,57 ± 2,06	30,65 ± 5,98
0,62	113,05 ± 1,09	93,61 ± 3,38	92,16 ± 1,30	77,01 ± 0,64	34,13 ± 2,99
0,21	116,28 ± 2,79	110,17 ± 0,78	115,90 ± 0,49	93,72 ± 1,69	45,57 ± 4,55
0	100 ± 0,79	100 ± 0,79	100 ± 0,79	100 ± 0,79	100 ± 0,79

10

15

Ejemplo 12

Ensayo de inhibición

20 Este ejemplo ilustra cómo determinar la actividad inhibitoria de un ARE divulgado en la presente usando un ensayo informador transcripcional del receptor de andrógenos basado en células usando queratinocitos humanos primarios.

25 Para evaluar la inhibición mediada por ARE, se realizó un ensayo de luciferasa de R como se describe en el Ejemplo 10 para examinar los efectos de SPG-001 (espironolactona), SPG-002 (cetoconazol), SPG-003 (un espironolactona-adamantano ARE, compuesto 37), SPG-007 (un cetoconazol-HIF-1α ARE, Compuesto 47), SPG-008 (un cetoconazol-HIF-1α ARE, Compuesto 49) y SPG-009 (un espironolactona-HIF-1α ARE, Compuesto 43) después de exposición continua durante 24 y 72 horas. Para evaluar los niveles de AR, se realizó un ELISA como se describe en el Ejemplo 10. Los resultados se analizaron para los valores de IC₅₀ e IC₉₀ en GraphPad Prism usando una ecuación de curva logística de cuatro parámetros. Las restricciones inferiores se establecieron en 1 (nivel de control no inducido). Todos los valores informados tenían un valor R-cuadrado superior a 0,96.

30

35 En ambos puntos temporales de este experimento, SPG-003 fue superior a SPG-001 (Tabla 4). Por ejemplo, la inhibición máxima observada de la actividad del gen informador fue del 65% para SPG-001 y del 91% para SPG-003 después de 24 horas de tratamiento. La IC₅₀ para SPG-003 para el tratamiento de 24 horas fue de 3,7 µM y la IC₉₀ fue de 7 µM. Ninguno de los parámetros pudo calcularse para SPG-001 en este experimento. SPG-003 fue el compuesto con mejor rendimiento del grupo probado en este estudio.

40 Como se vio en el tratamiento de 24 horas, SPG-003 fue superior a SPG-001 tanto en IC₅₀ como en IC₉₀, así como en la inhibición máxima observada de la actividad del gen informador después del tratamiento de 72 horas. Curiosamente, la IC₅₀ calculada de SPG-003 se redujo de 3,7 µM a 2,5 µM (Tabla 4). La IC₉₀ calculada de SPG-003 también se redujo de 7 µM a 5,7 µM (Tabla 4). Esto sugiere que el tratamiento prolongado con SPG-003 da como resultado una mejor inhibición del gen informador de AR objetivo. Se observó una inhibición dependiente de la dosis de la actividad del gen informador de AR para SPG-003. SPG-003 aumentó la potencia y la inhibición de la actividad del gen informador de AR con un tratamiento prolongado, mientras que la citotoxicidad celular fue mínima en los queratinocitos humanos.

45

50

Compuesto	Tratamiento de 24 horas			Tratamiento de 72 horas		
	IC ₅₀ (M)	IC ₉₀ (M)	Inhibición máxima	IC ₅₀ (M)	IC ₉₀ (M)	Inhibición máxima
SPG-001	Sin curva en S	Sin curva en S	65%	4,51 × 10 ⁻⁶	1,66 × 10 ⁻⁶	85%
SPG-002	5,45 × 10 ⁻⁶	9,67 × 10 ⁻⁵	59%	2,39 × 10 ⁻⁶	1,84 × 10 ⁻⁵	83%
SPG-003	3,68 × 10 ⁻⁶	6,96 × 10 ⁻⁶	91%	2,57 × 10 ⁻⁶	5,68 × 10 ⁻⁶	93%
SPG-007	4,58 × 10 ⁻⁶	7,38 × 10 ⁻⁵	67%	1,50 × 10 ⁻⁶	2,22 × 10 ⁻⁵	80%
SPG-008	3,31 × 10 ⁻⁶	8,40 × 10 ⁻⁶	94%	2,38 × 10 ⁻⁶	7,86 × 10 ⁻⁶	94%
SPG-009	4,58 × 10 ⁻⁶	1,12 × 10 ⁻⁵	90%	3,05 × 10 ⁻⁶	8,17 × 10 ⁻⁶	92%

55

60

Los efectos sostenidos de SPG-001 frente a SPG-003 también se examinaron en queratinocitos humanos transfectados con un gen informador de luciferasa de AR. Las células se transfectaron con el gen informador y luego se trataron con SPG-001 7 µM o SPG-003 7 µM durante 24 horas. Después de 24 horas, se lavaron las células y se reemplazó el medio por medio nuevo que no contenía ningún antagonista de AR. La actividad del gen informador se midió después de dos días o tres días de cultivo celular adicional en ausencia de antagonistas de AR. La reducción

65

de la actividad del gen informador de AR se calculó de la siguiente manera: 1-(señal media (grupo de tratamiento))/(señal media (grupo de tratamiento, sin fármaco, mismo período de lavado)).

Los resultados de ese experimento mostraron que SPG-003 tenía una inhibición sostenida de la actividad del gen informador durante tres días que fue significativamente mejor que lo que se observó con las células tratadas con SPG-001. Por ejemplo, como se ve en la Tabla 5, tres días después de la eliminación de SPG-003, la actividad del gen informador se suprimió en un 48% en las células tratadas con SPG-003. Sin embargo, las células tratadas con SPG-001 a esa misma concentración solo mostraron una inhibición del 24% del gen informador. Estos datos destacan nuevamente la superioridad de SPG-003 como antagonista de AR en comparación con su compuesto original SPG-001 (espironolactona). La viabilidad celular estuvo entre el 90% y el 100% para ambos compuestos durante la duración de este estudio.

Período de lavado	Niclosamida (0,5 μ M)	SPG-001 (7,0 μ M)	SPG-003 (7,0 μ M)
0 días	90 \pm 0,2%*	67 \pm 1,1%*	89 \pm 1,0%*
2 días	70 \pm 0,9%*	40 \pm 2,5%*	64 \pm 0,3%*
3 días	58 \pm 2,6%*	24 \pm 2,3%*	48 \pm 2,4%*

* valor p < 0,05 (prueba T) en comparación con el control respectivo y tiene un efecto inhibitor.

Ejemplo 13

Ensayo de inhibición

Este ejemplo ilustra cómo determinar la actividad inhibitora de un ARE divulgado en la presente usando un ensayo indicador transcripcional del receptor de andrógenos basado en células usando queratinocitos humanos primarios.

Para determinar la eficacia de un compuesto, se realizó un ensayo de MDA-kb2 como se describe en el Ejemplo 10. Las células se trataron con compuestos durante 24 horas antes de medir la actividad del gen informador. La IC₅₀ y la IC₉₀ de SPG-001 y SPG-003 se determinaron en células MDA-kb2 tratadas con DHT 0,1 nM durante 24 horas. Los resultados del ensayo de luciferasa de AR se analizaron utilizando GraphPad Prism usando una ecuación de curva logística de cuatro parámetros. Las restricciones inferiores se establecieron en 1 (nivel de control no inducido).

A pesar de que los niveles hormonales se redujeron para modelar mejor los parámetros de la piel humana femenina, la actividad del gen informador seguía siendo bastante significativa con una inducción de 12 veces con respecto a las células de control no expuestas a DHT. En este experimento, SPG-001 no tenía capacidad aparente para inhibir la actividad del gen informador. El acetato de ciproterona, un antagonista de AR aprobado demostró en realidad actividad agonista de AR en concentraciones superiores a 3,3 μ M con actividad antagonista limitada a concentraciones inferiores a 1 μ M. SPG-003 mostró una inhibición máxima de la actividad del gen informador del 95%, una IC₅₀ de 789 nM, una IC₉₀ de 2,71 μ M. La viabilidad de las células de cáncer de mama MDA-kb2 comenzó a disminuir del 80% al 50% con el tratamiento con 6 μ M a 10 μ M de SPG-003, aunque este fenómeno no se había visto anteriormente en experimentos similares con esta línea celular y debe investigarse más detenidamente. Estos experimentos demostraron una inhibición dependiente de la dosis de la actividad del gen informador de AR para SPG-003. Esta inhibición dependiente de la dosis no se observó para SPG-001 o acetato de ciproterona en condiciones de niveles de DHT reducidos (relatividad de 10 veces en experimentos anteriores).

Compuesto	IC ₅₀ (M)	IC ₉₀ (M)	Inhibición máxima
SPG-001	-	-	0%
SPG-003	7,89 \times 10 ⁻⁷	2,71 \times 10 ⁻⁶	95%
Acetato de ciproterona	-	-	24%

*valor p < 0,05 (prueba T) en comparación con el control respectivo y tiene un efecto inhibitor.

Ejemplo 14

Estudios de Formulación

Se realizó un estudio para desarrollar una formulación experimental para la administración tópica de SPG-003 a piel humana y de ratón. Los resultados de esos estudios identificaron formulaciones experimentales que luego se aplicaron a la piel humana y de ratón usando cámaras de FDC estándar. A partir de estos estudios de formulación se identificó como óptima una formulación que consiste de IPM/Etanol/Transcutol/49.8/30/20 p/p/p. Estos estudios

demonstraron una penetración significativa en la dermis y la epidermis de SPG-003 y sugirieron que estas formulaciones podrían usarse para inhibir eficazmente la AR in vivo cuando se aplican tópicamente.

5 Se realizaron pruebas de detección de solubilidad en 8 sistemas de solventes: (1) Transcutol:Etanol: miristato de isopropilo (IPM) 2:3:5 (v:v); (2) Transcutol:Etanol 3:7 (v:v); (3) Etanol:propilenglicol 1:1 (v:v); (4) Etanol:H₂O 7:3 (v:v); (5) IMP; (6) Etanol:Tween 80:Alcohol cetílico 90:5:5(p:p); (7) CCT: Tween 80: alcohol cetílico 90:5:5 (p:p); y (8) CCT:isopropanol 1:1 (v:v). Estos sistemas de solventes se seleccionaron de la base de datos de ingredientes inactivos (IIG) de la FDA. Uno de los objetivos era identificar sistemas de solventes para la formulación de soluciones con una concentración API objetivo del 1% en peso. Otro objetivo era identificar solventes que fuesen potencialmente buenos potenciadores de la penetración y, sin embargo, clínicamente viables. Como el alcohol cetílico es sólido, los sistemas solventes con ellos se prepararon en proporciones ponderadas.

10 Para los sistemas de solventes (3), (4), (5) y (7), SPG-003 no fue soluble después de una sonicación extensa. Para el solvente (1), (2), (6) y (8), SPG-003 tuvo buena solubilidad en esos sistemas de solventes. Se seleccionó Transcutol:Etanol:IPM 2:3:5 (v:v) como formulación de solución ya que tiene un buen potenciador de la penetración (Transcutol) y un IPM de lípidos (clínicamente viable).

15 Para examinar la capacidad de penetración de la formulación SPG-003, se realizaron dos ensayos diferentes. La formulación de SPG-003 se preparó añadiendo SPG-003 (concentración final del 1,0% en peso) a una mezcla que comprendía 30% de alcohol desnaturalizado, 49 de IPM, 20% de Transcutol y sonicando esta mezcla hasta que se disolvió el compuesto.

20 Se adquirió tejido de piel de cadáver humano de un banco de tejidos en los Estados Unidos. Se usaron dos lotes de tejido de piel dermatomado. Datos demográficos del donante: tejido 08033 (espesor medio: 397 μ m): sexo = masculino, edad = 58, raza = caucásico y sitio anatómico = abdomen; tejido 08696 (espesor medio: 1040 μ m): sexo = masculino, edad = 50, raza = caucásico y sitio anatómico = abdomen. El espesor se midió usando un calibre de presión digital. Duplicado para cada donante (N = 2). El tejido se recibió en envases de hielo seco. Se almacenó a -20° C hasta su uso.

25 Después de pasar la inspección visual inicial, se evaluó la integridad de la barrera del tejido de la piel usando medición de la resistencia eléctrica transepidérmica (medición TEER). La medición se realizó usando un medidor LCR a una frecuencia de 100 Hz a temperatura ambiente. El medio de medición fue una solución de NaCl al 0,9%, usando un par de electrodos de acero inoxidable. Antes del estudio de absorción y penetración en la piel, se evaluó el valor de la resistencia eléctrica de cada lote de tejido de piel humana. Debido a la posible variación de lote a lote en la edad, el sexo, la raza y el sitio anatómico del donante, el objetivo de la medición fue establecer el valor umbral para el tejido de cadáver intacto para cada lote que se usará en el presente estudio de absorción y penetración en la piel. Se tomaron seis (6) muestras de tejido de puntos seleccionados de cada lote. Se midió el valor de resistencia eléctrica transepidérmica (medida TEER, valor Z). Todos los valores de TEER informados son valores netos después de restar la muestra en blanco del medio de medición (aproximadamente 1,3 KOhms). Se determinó que el valor de TEER umbral era de 6,0 KOhms para el donante 08033 y de 10 KOhms para el donante 08696. Para aquellos tejidos con defectos visibles, el valor de TEER se encontró en el intervalo de 0,1 KOhms a 0,5 KOhms.

30 El estudio de selección de la formulación se llevó a cabo en una estación de selección de alto rendimiento (HTS). Las muestras de tejido de la piel (después de lavarlas con PBS 1x, pH 7,4) se montaron en celdas de difusión en la estación de HTS. En el estudio se usaron un total de 4 celdas. Cada celda de la estación tiene un área de difusión de 0,503 cm² (8 mm de diámetro). Cada celda individual es de tipo Franz-Cell estático. La cámara receptora se llenó con 3,0 ml de BSA al 4% en agua, suplementada con sulfato de gentamicina al 0,01%, que se mezcló enérgica y continuamente. La temperatura se estableció en 32 \pm 0,1° C. Las muestras de tejido en las células HTS se equilibraron a 32 \pm 0,1° C durante 1 hora antes de la dosificación. La dosis de formulación de SPG-003 aplicada para cada muestra fue de 5,0 μ l y cada muestra se procesó en dos repeticiones.

35 El punto temporal de recopilación de datos fue 8 horas. Al final del intervalo de tiempo, se retiraron los tejidos de la piel de las celdas. La superficie del tejido se limpió cuidadosamente con un hisopo humedecido con agua destilada, seguido de una limpieza con un hisopo seco una vez; luego, se limpió con un hisopo humedecido con agua destilada, y luego se limpió con un hisopo seco una vez más. Luego, se realizaron dos ciclos de desprendimiento con cinta para eliminar la formulación residual que quedaba en la superficie de la piel (no absorbida/no penetrada). Luego, se usó el método estándar de desprendimiento con cinta para eliminar la capa de SC. Se usó cinta Scotch en el proceso de desprendimiento con de cinta. El ciclo de desprendimiento con cinta se repitió un total de 15 veces. Se ha establecido en nuestro laboratorio que 15 ciclos de desprendimiento son suficientes para eliminar completamente la capa de SC de la piel de un cadáver humano. Las tiras de cinta recogidas se desecharon. Después de retirar la capa de SC, la epidermis y la capa dérmica se cortaron en pedazos y se extrajeron con 7,0 ml de DMSO/ACN = 1:1 v/v durante la noche a temperatura ambiente usando un agitador orbital. Los extractos fueron recolectados y estaban listos para el análisis. El fluido receptor se recogió y preparó para el análisis. Se desarrolló un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para la

cuantificación de SPG-003 en BSA y piel humana empapada en muestras de matriz DMSO/ACN=1:1 v/v. El intervalo de concentración de la calibración SPG-003 fue de 1 ng/ml a 120 ng/ml para la matriz BSA y de 10 ng/ml a 1000 ng/ml para la piel del oído humano empapada en muestras de matriz DMSO/ACN=1:1 v/v.

5

Ensayo	Donante 08033		Donante 08696	
	Serie 1	Serie 2	Serie 1	Serie 2
Receptor-8 h	1,4 ng	0,9 de	1,2 ng	1,0 ng
Epidermis/Dermis-8 h	931,0 ng	471,8 ng	3311,0 ng	1897,0 ng
Epidermis/Dermis-8 h	89,1 µM	45,1 µM	117,1 µM	67,1 µM

10

El compuesto SPG-003 muestra una cantidad limitada de penetración en la piel, pero una buena cantidad de retención en la piel en la epidermis y la dermis después de 8 horas de exposición.

15 En base a los resultados anteriores, se realizó un estudio similar de penetración en la piel usando un modelo de piel de hámster. Tanto SPG-003 como la espironolactona se formularon con Transcutol:Etanol:IPM 2:3:5 (v:v) como se ha descrito anteriormente. La dosis de formulación aplicada para cada muestra fue de 10,0 µl y cada muestra se procesó en cuatro repeticiones. Las muestras se evaluaron en el punto temporal de 8 horas para determinar la absorción del compuesto en las capas epidérmica y dérmica y la penetración en el medio receptor.

20

Ensayo	Formulación SPG-003			
	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4
Receptor-8 h	2,46	5,28	3,69	5,70
Epidermis/Dermis-8 h	12840	9120	11960	4200
	Formulación SPG-003			
Receptor-8 h	4230	2997	2781	3690
Epidermis/Dermis-8 h	6240	6760	5600	13360

25

30

El compuesto SPG-003 tiene una cantidad limitada de penetración en la piel, pero tiene una buena cantidad de absorción en la piel. En otras palabras, se retuvo principalmente en la capa de epidermis/dermis. El compuesto de espironolactona tiene una buena cantidad de penetración y absorción en la piel.

35 **Ejemplo 15**

Estudios de alopecia androgenética in vivo

40 Estos experimentos probaron la estabilidad de la formulación SPG-003 en una solución así como homogeneizado de piel de ratón.

45 Para probar la estabilidad de la formulación en solución, se pesaron aproximadamente 100 mg de la formulación de SPG-003 en un vial de 4 ml y se añadieron 3 ml de etanol para disolver completamente la formulación. Luego se añadieron 300 µl de solución de etanol a 700 µl de acetonitrilo/H₂O (70/30 v/v) para hacer 1 ml de solución final y se mezcló bien para el análisis HPLC. Las formulaciones en solución de SPG-003 se almacenaron a temperatura ambiente (20° C) y 4° C hasta 21 días y la potencia se probó en T0 y 21 días.

50

Condiciones de incubación	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Media
Antes de la incubación	0,19%	0,19%	0,19%	0,19%
Incubación a 4° C-21 días	0,19%	0,18%	0,19%	0,19%
Incubación a 20° C-21 días	0,19%	0,19%	0,19%	0,19%

55

Para probar la estabilidad de la formulación en un homogeneizado de tejido, la formulación de SPG-003 se incubó en un homogeneizado de piel de ratón a 32° C durante 24 horas. Después de este período de incubación, se añadió 10 veces el volumen de acetonitrilo a las muestras de homogeneizado para inactivar la reacción y precipitar la proteína. Luego, las muestras se centrifugaron y el sobrenadante claro se analizó por HPLC.

60

Condiciones de incubación	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Media
Antes de la incubación	95,29 µg/ml	96,85 µg/ml	98,63 µg/ml	96,90 µg/ml
Después de la incubación-21 días	83,74 µg/ml	99,10 µg/ml	90,25 µg/ml	91,03 µg/ml

65

Estos experimentos indican que la formulación de SPG-003 muestra una buena estabilidad en solución durante por lo menos hasta 21 días de almacenamiento tanto a temperatura ambiente como a 4^o C. Además, esta formulación es estable en homogeneizado de piel de ratón hasta 24 horas de incubación a 32^o C.

Ejemplo 16

Estudios de alopecia androgenética in vivo

Se utilizará un modelo de ratón de alopecia androgenética para demostrar la actividad de un ARE divulgado en la presente. Se afeitará y depilará el dorso de ratones C57BL/6 macho de 7 semanas de edad al comienzo del estudio y se aplicarán 100 ul de testosterona al 1% en el dorso de cada ratón diariamente para suprimir el rebrote del cabello. También se aplicarán 10 ul de cada ARE tópicamente diariamente a ratones en presencia de testosterona al 1%. La depilación sincronizará todos los folículos pilosos en la fase de crecimiento o anágena del ciclo del cabello, mientras que la testosterona exógena actuará para suprimir el crecimiento del cabello. En ausencia de testosterona, el nuevo crecimiento completo del cabello generalmente se produce en el plazo de 14 días. La presencia de testosterona retrasa el crecimiento del cabello durante unos 7 días. Hasta la adición de un ARE, se revertirá el retraso en el rebrote, demostrando de este modo la capacidad del compuesto para bloquear los efectos inhibidores del crecimiento del cabello de los andrógenos in vivo. Cada grupo de tratamiento experimental de ratones consistirá de 8-10 animales.

Ejemplo 17

Modelo de reducción de sebo in vivo

Se usará el modelo de oreja de hámster sirio para demostrar la capacidad de un ARE divulgado en la presente de suprimir la producción de sebo cuando se aplica tópicamente. Cada ARE se aplicará durante dos semanas. Al finalizar el estudio, se sacrificarán los animales, se extraerán los ésteres de cera y se analizará el contenido de lípidos, ya que se ha demostrado que se correlaciona muy bien con la producción de sebo. Además, se evaluará histológicamente el tamaño de las glándulas sebáceas como una medida independiente de la producción de sebo. Se ha demostrado que los antagonistas orales de AR, como la espirolactona y el acetato de ciproterona, son eficaces para reducir la producción de sebo y la gravedad del acné en las mujeres.

Para terminar, debe entenderse que aunque los aspectos de la presente memoria descriptiva se destacan haciendo referencia a realizaciones específicas, un experto en la técnica apreciará fácilmente que estas realizaciones descritas son solo ilustrativas de los principios de la materia divulgada en la presente. Por lo tanto, debe entenderse que la materia divulgada no se limita de ninguna manera a un compuesto, composición, artículo, aparato, metodología, protocolo y/o reactivo, etc., particular descrito en la presente, a menos que se indique expresamente como tal. Además, los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse ciertos cambios, modificaciones, permutaciones, alteraciones, adiciones, sustracciones y subcombinaciones de los mismos de acuerdo con las enseñanzas de la presente.

En la presente se describen ciertas realizaciones de la presente invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones de estas realizaciones descritas resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras leer la descripción anterior. El inventor espera que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la presente invención sea puesta en práctica de maneras distintas a la descrita específicamente en la presente. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia enumerada en las reivindicaciones adjuntas según lo permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de las realizaciones descritas anteriormente en todas las posibles variaciones de las mismas está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto.

Las agrupaciones de realizaciones, elementos o pasos alternativos de la presente invención no deben interpretarse como limitaciones. Se puede hacer referencia a cada miembro del grupo y reivindicarlo individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo divulgados en la presente. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo pueden incluirse o eliminarse de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce dicha inclusión o eliminación, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo modificado, cumpliendo por tanto la descripción escrita de todos los grupos Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan una característica, artículo, cantidad, parámetro, propiedad, término, y demás usados en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, deben entenderse modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Como se usa en el presente, el término "aproximadamente" significa que la característica, el artículo, la cantidad, el parámetro, la propiedad o el término así calificado abarca un intervalo de más o menos el diez por ciento por encima y por debajo del valor de la

característica, el artículo, la cantidad o el parámetro, propiedad o término expuestos. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar. Por ejemplo, como los instrumentos de espectrometría de masas pueden variar ligeramente en la determinación de la masa de un analito dado, el término "aproximadamente" en el contexto de la masa de un ion o la relación masa/carga de un ion se refiere a $\pm 0,50$ unidades de masa atómica. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada indicación numérica debe interpretarse por lo menos a la luz del número de dígitos significativos informados y aplicando técnicas ordinarias de redondeo.

El uso de los términos "podría" o "puede" en referencia a una realización o aspecto de una realización también conlleva el significado alternativo de "no podría" o "no puede". Como tal, si la presente memoria descriptiva divulga que una realización o un aspecto de una realización puede incluirse como parte de la materia de la invención, entonces la limitación negativa o condición de exclusión también se entiende explícitamente, lo que significa que una realización o un aspecto de una realización podría no ser o no puede ser incluido como parte de la materia inventiva. De manera similar, el uso del término "opcionalmente" en referencia a una realización o aspecto de una realización significa que dicha realización o aspecto de la realización podría incluirse como parte del objeto de la invención o puede no estar incluido como parte del objeto de la invención. La aplicación de dicha limitación negativa o condición de exclusión se basará en si la limitación negativa o la condición de exclusión se enumeran en la materia reivindicada.

A pesar de que los intervalos y valores numéricos que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los intervalos y valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier intervalo o valor numérico contiene inherentemente ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba. La enumeración de intervalos numéricos de valores en la presente tiene la intención de servir simplemente como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor numérico separado que se encuentra dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en la presente, cada valor individual de un intervalo numérico se incorpora en la presente memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en la presente.

Debe interpretarse que los términos "un", "uno", "el" y referencias similares usadas en el contexto de la descripción de la presente invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto. Además, los indicadores ordinales, como "primero", "segundo", "tercero", etc., para elementos identificados se usan para distinguir entre los elementos, y no indican ni implican un número requerido o limitado de tales elementos, y no indican una posición u orden particular de dichos elementos a menos que se indique específicamente lo contrario. Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "como") que se proporciona en la presente pretende simplemente ilustrar mejor la presente invención y no supone una limitación del alcance de la invención reivindicada de otro modo. Ningún lenguaje en la presente memoria descriptiva debe interpretarse como indicación de cualquier elemento no reivindicado esencial para la puesta en práctica de la invención.

Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea como se presentó o se añadió por modificación, el término de transición abierto "que comprende" (y las frases de transición abiertas equivalentes del mismo, como que incluye, que contiene y que tiene) abarca todos los elementos, limitaciones, pasos y características enumerados expresamente solos o en combinación con una materia no enumerada; los elementos, limitaciones y/o características nombradas son esenciales, pero pueden añadirse otros elementos, limitaciones y/o características no nombrados y seguir formando un constructo dentro del alcance de la reivindicación. Las realizaciones específicas divulgadas en la presente pueden estar más limitadas en las reivindicaciones usando las frases de transición cerradas "que consiste de" o "que consiste esencialmente de" en lugar de o como una modificación de "que comprende". Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea como se presentó o se añadió por modificación, la frase de transición cerrada "que consiste de" excluye cualquier elemento, limitación, paso o característica que no se enumere expresamente en las reivindicaciones. La frase de transición cerrada "que consiste esencialmente de" limita el alcance de una reivindicación a los elementos, limitaciones, pasos y/o características expresamente enumerados y a cualquier otro elemento, limitación, paso y/o característica que no afecte materialmente a la característica o características básicas y novedosas de la materia reivindicada. Por tanto, el significado de la frase de transición abierta "que comprende" se define como que abarca todos los elementos, limitaciones, pasos y/o características enumerados específicamente, así como cualquiera de ellos opcional adicional no especificado. El significado de la frase de transición cerrada "que consiste de" se define como que solo incluye esos elementos, limitaciones, pasos y/o características enumerados específicamente en la reivindicación, mientras que el significado de la frase de transición cerrada "que consiste esencialmente de" se define como que solo incluye aquellos elementos, limitaciones, pasos y/o características enumerados específicamente en la reivindicación y aquellos elementos, limitaciones, pasos y/o características que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la materia reivindicada. Por lo tanto, la frase de transición abierta "que comprende" (y las frases de transición abiertas equivalentes de la misma) incluye dentro de su significado, como caso limitante, la materia

reivindicada especificada por las frases de transición cerrada "que consiste de" o "que consiste esencialmente de". Como tales realizaciones descritas en la presente o reivindicadas con la frase "que comprende" se describen, habilitan o respaldan expresa o inherentemente de manera inequívoca en la presente las frases "que consiste esencialmente de" y "que consiste de".

5 Todas las patentes, publicaciones de patentes y otras publicaciones a las que se hace referencia e identifican en la presente memoria descriptiva se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este sentido debe interpretarse como una admisión de que los inventores no tienen derecho a anteceder dicha divulgación en virtud de una invención anterior o por cualquier otra razón. Todas las exposiciones en cuanto a la fecha o representación en cuanto al contenido de estos documentos se basan en la información disponible para los solicitantes y no constituye ninguna admisión en cuanto a la exactitud de las fechas o el contenido de estos documentos.

10
15 Por último, la terminología usada en la presente tiene el propósito de describir realizaciones particulares únicamente, y no se pretende que limite el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones. Por consiguiente, la presente invención no se limita precisamente a lo que se muestra y describe.

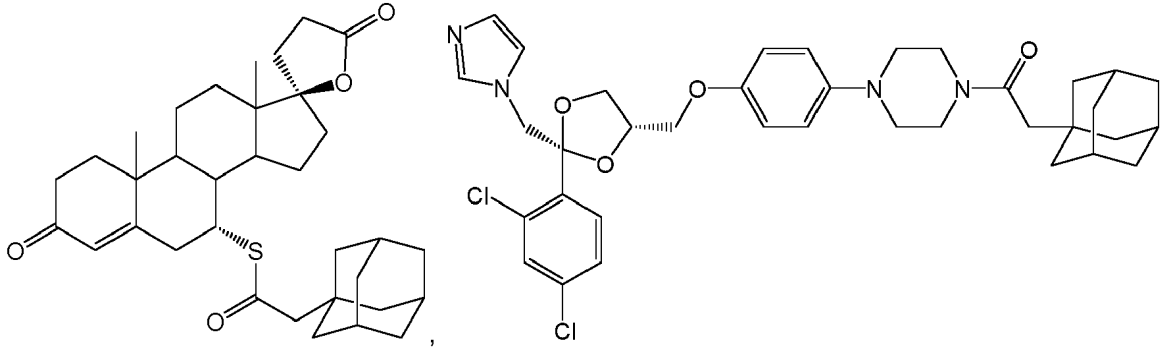
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

5

10

15

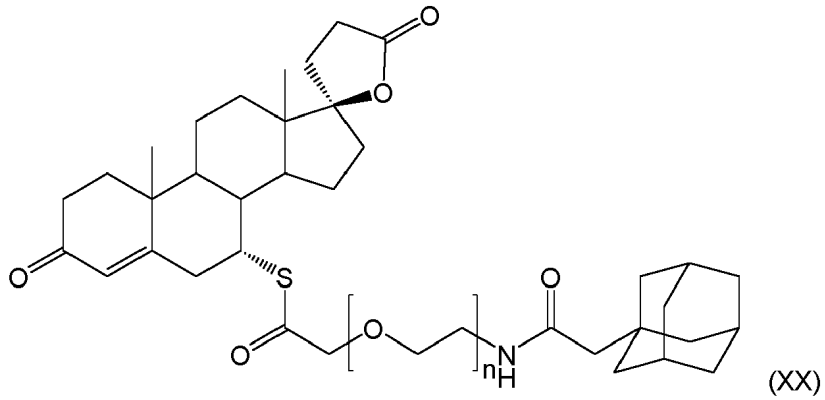


20 fórmula XX

25

30

35

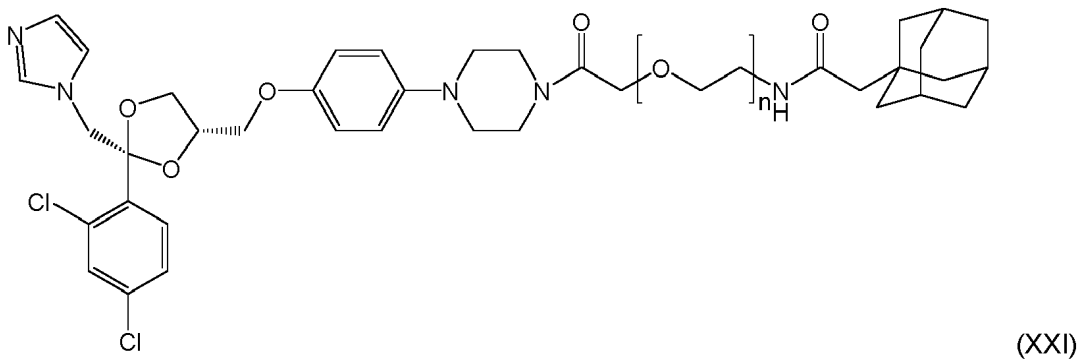


donde n es cualquier número entero de 0 a 10, y
fórmula XXI

40

45

50



donde n es cualquier número entero de 0 a 10.

55

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6 para la fórmula XX.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4 para la fórmula XX.

60

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde la fórmula XX es

5

10

15

o

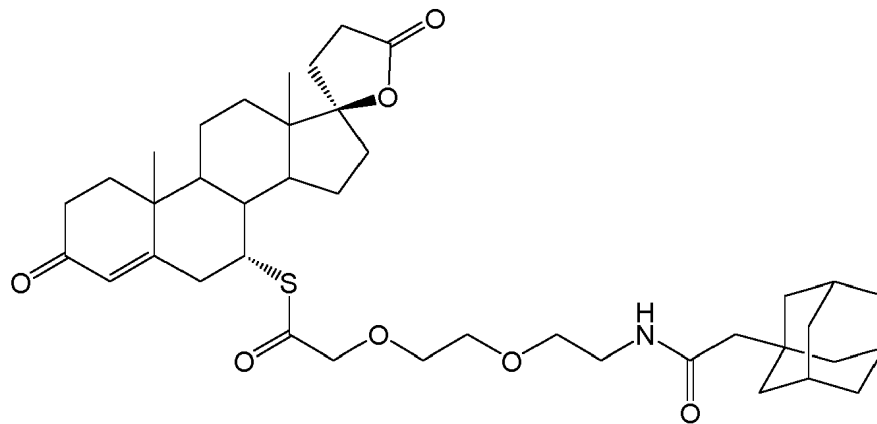
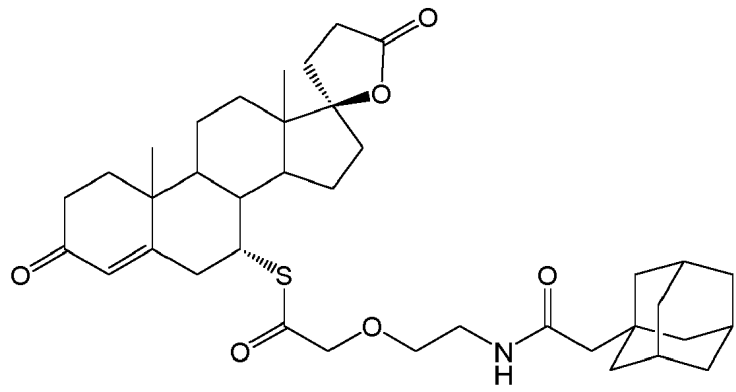
20

25

30

35

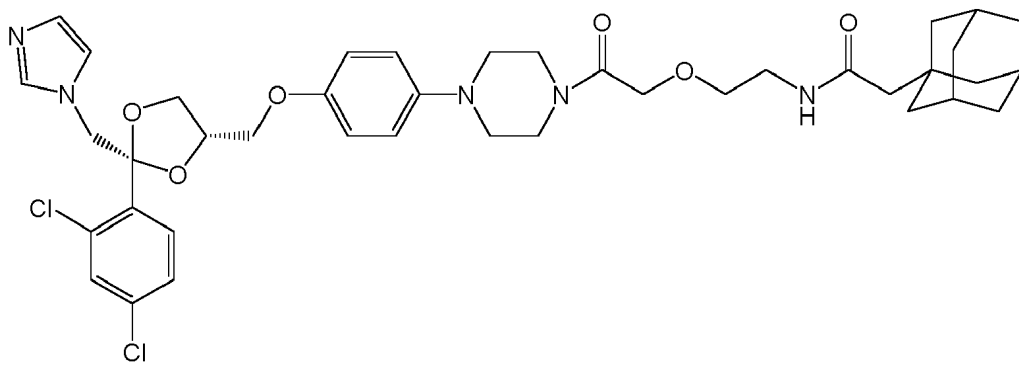
40



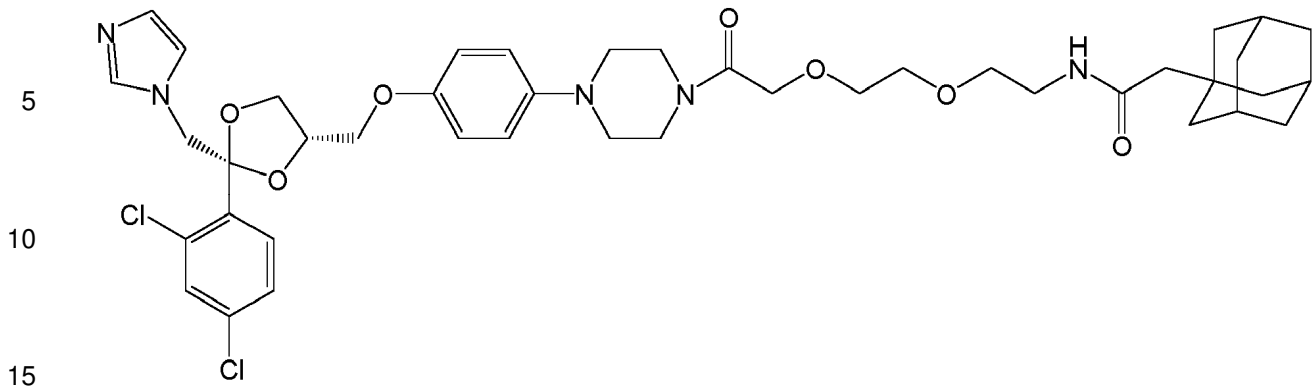
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es cualquier número entero de 0 a 6 para la fórmula XXI.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde n es cualquier número entero de 0 a 4 para la fórmula XXI.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde la fórmula XXI es



o



8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
- 20 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y/o uno o más componentes farmacéuticamente aceptables.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende del 0,1% al 10% de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, del 20% al 40% de alcohol desnaturalizado, del 40% al 60% de miristato de isopropilo y del 10% al 30% de Transcutol.
- 25 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende del 0,5% al 5% de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, del 25% al 35% de alcohol desnaturalizado, del 45% al 55% de miristato de isopropilo y del 15% al 25% de Transcutol.
- 30 12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8-11 adecuada para su uso en el tratamiento de la caída del cabello, debilitamiento del cabello, pérdida del color del cabello.
- 35 13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8-11 para su uso en el tratamiento del trastorno degenerativo de folículos pilosos.
- 40 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8-11 adecuada para su uso en el tratamiento de problemas del cabello, preferiblemente alopecia androgénica e hirsutismo facial.
- 45 15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8-11 adecuada para su uso en el tratamiento de problemas de la piel preferiblemente acné, producción excesiva de sebo y formación de cicatrices después de heridas.