(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0130763
(43) 공개일자 2024년08월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) *A61P 17/14* (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7025465
(22) 출원일자(국제) 2022년12월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/082555
(87) 국제공개번호 WO 2023/130024
국제공개일자 2023년07월06일
(30) 우선권주장
63/294,769 2021년12월29일 미국(US)

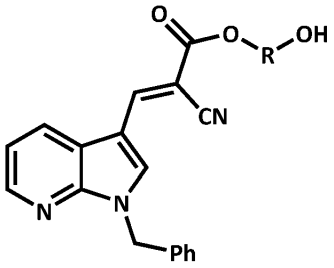
(71) 출원인
펠라지 파마슈티컬스, 인크.
미국 캘리포니아 90024 로스앤젤레스 웨스트우드 블러바드 907 #384
(72) 발명자
선 다니엘 루이
미국 90024 로스 앤젤레스 사우스 베벌리 글렌 블러바드 1371 아파트먼트 304
길 다니엘 월터
미국 92625 캘리포니아 코로나 델 마 포인트 델 마 2541
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **탈모 치료용 화합물**

(57) 요 약

하기 식으로 표시되는 화합물이 본 개시내용에 기술되어 있다. 병태 또는 질환의 치료와 관련된, 예컨대 포유동물에서의 모발 성장을 위한 용도, 방법, 및 의약도 본원에 기술되어 있다.



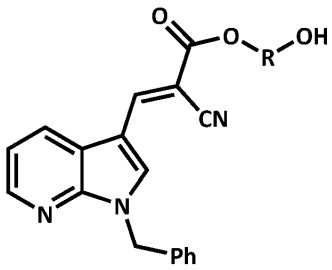
(52) CPC특허분류
A61K 8/4926 (2013.01)
A61P 17/14 (2018.01)
A61Q 7/00 (2019.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 식으로 표시되는 화합물:



식 중, R은 C_{2-12}-알킬-, C_{4-12}-알킬-O-알킬-, 또는 선택적으로 치환된 C_{6-12}-아릴-이고;

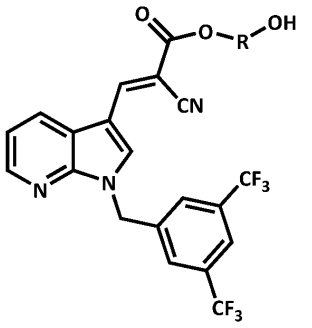
Ph는 선택적으로 치환된 페닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Ph는 디(트리플루오로메틸)페닐인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 식으로 추가로 표시되는 화합물:



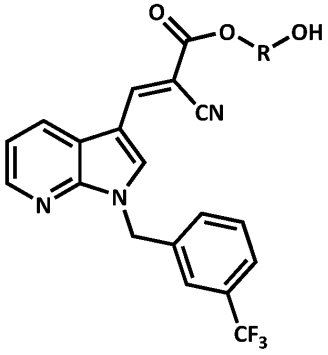
.

청구항 4

제1항에 있어서, Ph는 트리플루오로메틸페닐인 화합물.

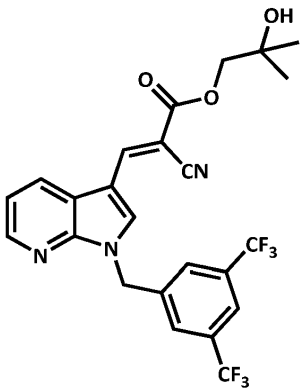
청구항 5

제1항에 있어서, 하기 식으로 추가로 표시되는 화합물:



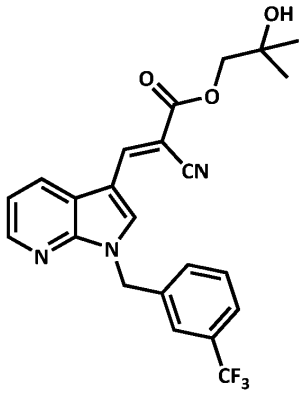
.

청구항 6



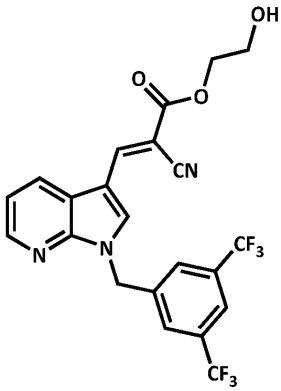
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 7



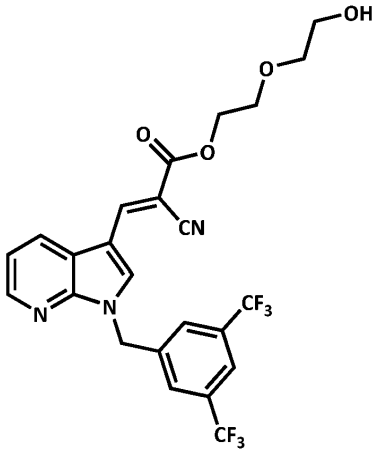
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 8



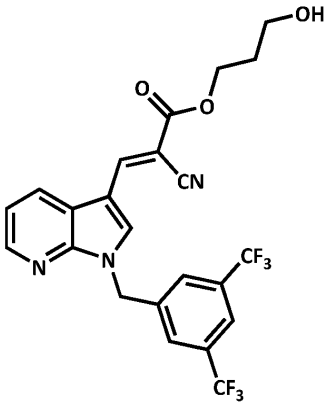
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 9



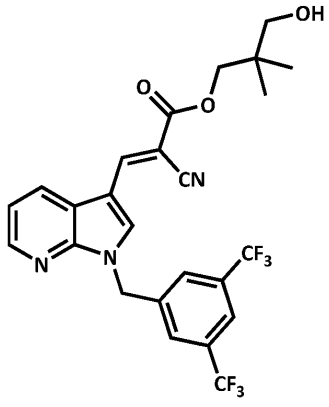
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 10



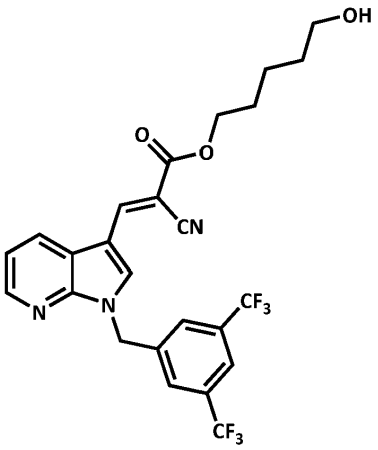
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 11



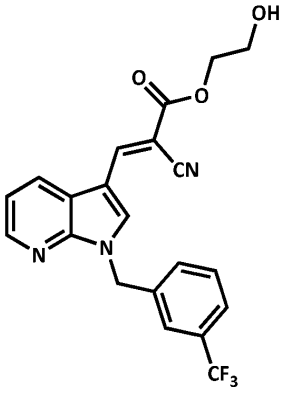
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 12



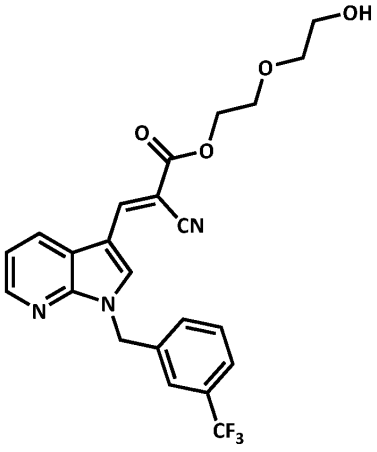
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 13



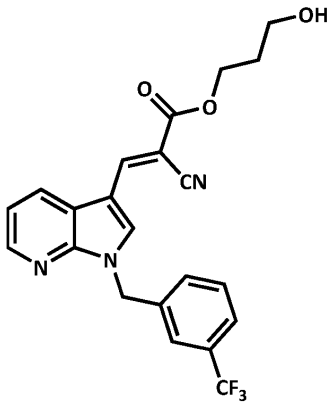
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 14



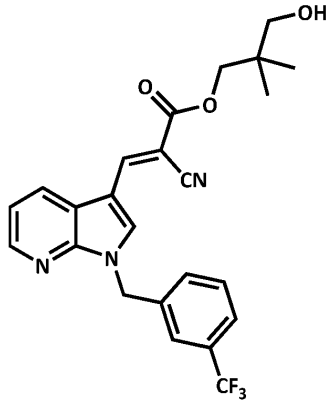
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 15



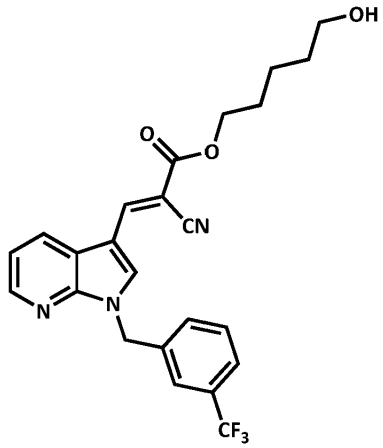
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 16



제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 17



제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 모발 성장용 약학 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물을 포유동물의 피부로 모발 성장이 의도되는 부위에 투여하는 것을 포함하는 모발 성장 방법.

청구항 21

모발 성장용 의약의 제조에서의 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 22

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물을 모발 성장을 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 모발 성장 방법.

청구항 23

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 모발 성장에 영향을 미치는 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애를 치료하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 장애는 탈모증 또는 대머리인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

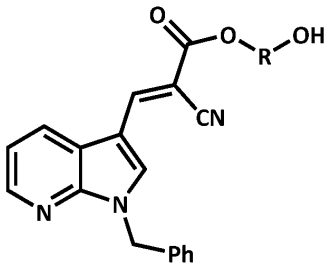
[0002] 본 출원은 2021년 12월 29일에 출원된 미국 가출원 제63/294,769호에 대하여 이익을 주장하며, 상기 가출원은 그 전체가 본원에 참조로 포함되어 있다.

배 경 기 술

[0003] 모낭 줄기 세포(HFSC)는 모발 주기(휴지기-성장기 전환)의 시작과 상관관계가 있는 짧은 기간의 증식에 의해 중단되는 연속적인 라운드의 정지기(휴지기)를 겪는다. HFSC의 증식 또는 활성화는 모발 주기의 진보를 위한 전제 조건인 것으로 잘 알려져 있다. 치료 옵션에서의 진보에도 불구하고, 대머리 및 탈모증은 여전히 많은 개인에서 성공적으로 치료될 수 없는 병태이다. 기존의 치료 중 일부는 사용자에게 불편하고, 기타는 수술적 중재 또는 다른 침습적 시술을 필요로 한다. 추가의 요법이 요구된다.

발명의 내용

[0004] 일부 실시양태는 하기 식 1으로 표시되는 화합물 또는 이의 E/Z 이성질체를 포함한다:



[0005] 식 1

[0006] 식 중, R은 C_{2-12}-알킬-, C_{4-12}-알킬-O-알킬-, 또는 선택적으로 치환된 C_{6-12}-아릴-이고; Ph는 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0007] 일부 실시양태는 본원에 기술된 화합물을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 질환 또는 장애, 예컨대 모발 성장에 영향을 미치거나 이와 관련된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 것이다.

[0008] 일부 실시양태는 본원에 기술된 화합물을 포함하는 모발 성장용 약학 조성물을 포함한다.

[0009] 일부 실시양태는 포유동물의 피부로 모발 성장이 의도되는 부위에 본원에 기술된 화합물을 투여하는 것을 포함하는 모발 성장 방법을 포함한다.

[0010] 일부 실시양태는 모발 성장용 의약의 제조에서의 본원에 기술된 화합물의 용도를 포함한다.

[0011] 일부 실시양태는 질환 또는 장애 치료용 의약의 제조에서의 본원에 기술된 화합물의 용도를 포함한다.

[0012] 일부 실시양태는 본원에 기술된 화합물을 모발 성장을 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 모발 성장 방법을 포함한다.

[0013] 일부 실시양태는 본원에 기술된 화합물을 질환 또는 장애, 예컨대 모발 성장에 영향을 미치는 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 장애, 예컨대 모발 성장에 영향을 미치는 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 장애는 탈모증 또는 대머리이다.

[0014] 일부 실시양태는 본원에 기술된 화합물, 및 모발 성장과 같은 본원에 기술된 용도로 화합물을 투여하기 위한 설명이 있는 라벨을 포함하는 키트를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 달리 명시하지 않는 한, 구조, 명칭, 또는 임의의 다른 수단에 의한, 본원의 화합물에 대한 임의의 참조는 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 및 암모늄 염; 프로드러그, 예컨대 에스테르 프로드러그; 대체 고체 형태, 예컨대 다형체, 용매화물, 수화물 등; 중수소 변형 형태; Z 및 E 올레핀 이성질체; 호변 이성질체; 또는 화합물이 본원에 기술된 바와 같이 사용되는 조건 하에 본원에 기술된 화합물로 신속하게 전환될 수 있는 임의의 다른 화학종을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 자연 존재비 초과의 중수소를 함유한다. 일부 실시양태에서, 화합물 상의 수소 원자 중 하나 이상이 중수소로 대체되어, 화합물이 그 위치에서 적어도 50%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 중수소이도록 한다. 본원에 도시된 구조의 E/Z 이성질체가 구체적으로 고려된다.

[0016] 달리 명시하지 않는 한, 화합물 또는 화학 구조적 피쳐(예컨대 알킬 또는 아릴)가 "선택적으로 치환된" 것으로 지칭되는 경우, 이는 치환기를 갖지 않는(즉, 비치환된) 것인 피쳐, 또는 피쳐가 하나 이상의 치환기를 갖는 것을 의미하는 "치환된" 것인 피쳐를 포함한다. 용어 "치환기"는 당업자에게 공지된 가장 넓은 의미를 가지며, 모 화합물 또는 구조적 피쳐에 부착된 하나 이상의 수소 원자에 의해 일반적으로 점유되는 위치를 점유하는 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치환기는 약 15 g/mol 내지 약 50 g/mol, 약 15 g/mol 내지 약 100 g/mol, 약 15 g/mol 내지 약 150 g/mol, 약 15 g/mol 내지 약 200 g/mol, 약 15 g/mol 내지 약 300 g/mol, 또는 약 15 g/mol 내지 약 500 g/mol의 분자량(예를 들어, 치환기의 원자의 원자 질량의 합)을 가질 수 있는, 당업계에 공지된 일반적인 유기 모이어티일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치환기는 0-30, 0-20, 0-10, 또는 0-5 탄소 원자; 및 0-30, 0-20, 0-10, 또는 0-5 헤테로원자를 포함하거나, 또는 이로 이루어지고, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 N, O, S, P, Si, F, Cl, Br, 또는 I일 수 있고; 단, 치환기는 하나의 C, N, O, S, P, Si, F, Cl, Br, 또는 I 원자를 포함한다. 치환기의 예시는 실험식으로 표시되는 화합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: $C_{1-12}H_{3-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-12}H_{0-29}O_{1-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{1-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{1-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{1-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{1-5}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{1-3}P_{0-3}$, $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{1-3}$, $C_{1-6}H_{3-16}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-13}Cl_{0-3}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-6}H_{0-16}O_{1-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-13}Cl_{0-3}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-6}H_{0-17}O_{0-4}N_{1-4}S_{0-4}F_{0-13}Cl_{0-3}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-6}H_{0-17}O_{0-4}N_{0-4}S_{1-4}F_{0-13}Cl_{0-3}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-6}H_{0-17}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{1-13}Cl_{0-3}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-6}H_{0-17}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-13}Cl_{1-3}Si_{0-3}P_{0-3}$, $C_{0-6}H_{0-17}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-13}Cl_{0-3}Si_{1-3}P_{0-3}$, $C_{0-6}H_{0-17}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-13}Cl_{0-3}Si_{0-3}P_{1-3}$, $C_{1-12}H_{3-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}P_{0-3}$, $C_{1-12}H_{3-27}O_{0-4}N_{0-2}S_{0-2}F_{0-25}Cl_{0-5}P_{0-1}$, $C_{1-12}H_{3-27}O_{0-4}N_{0-2}$, $C_{1-12}H_{3-25}O_{0-4}$, $C_{1-12}H_{3-27}N_{0-2}$, $C_{1-9}H_{3-21}O_{0-4}N_{0-2}S_{0-2}F_{0-19}Cl_{0-5}P_{0-1}$, $C_{1-9}H_{3-19}F_{0-19}$, $C_{1-9}H_{3-21}O_{0-4}N_{0-2}$, $C_{1-9}H_{3-19}O_{0-4}$, $C_{1-9}H_{3-21}N_{0-2}$, $C_{1-6}H_{3-15}O_{0-3}N_{0-2}S_{0-2}F_{0-13}Cl_{0-5}P_{0-1}$, $C_{1-6}H_{3-13}F_{0-13}$, $C_{1-6}H_{3-15}O_{0-4}N_{0-2}$, $C_{1-6}H_{3-13}O_{0-4}$, $C_{1-6}H_{3-15}N_{0-2}$, $C_{1-3}H_{3-9}O_{0-3}N_{0-2}S_{0-2}F_{0-13}Cl_{0-5}P_{0-1}$, $C_{1-3}H_{3-7}F_{0-7}$, $C_{1-3}H_{3-9}O_{0-3}N_{0-2}$, $C_{1-3}H_{3-7}O_{0-3}$, $C_{1-3}H_{3-9}N_{0-2}$, F, Cl, Br, I, OH, OR^A, SH, SR^A, NH_2, NHR^A, NR^AR^B, CF_3, CN, 카르복실산, 선택적으로 치환된 카르복실릭 에스테르, 또는 선택적으로 치환된 분지형 또는 선형 C_{1-3} 알킬(예를 들어, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$), 선택적으로 치환된 분지형, 선형, 또는 환형 C_{3-6} 알킬(예를 들어, $-C_3H_7$, $-C_4H_9$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등)을 포함하는, 선택적으로 치환된 분지형 C_{2-6} 알킬 또는 선택적으로 치환된 선형 C_{1-6} 알킬과 같은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬카르복실레이트, 티올, 알킬티오, 시아노, 할로, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, 이소시아나토, 티오시아나

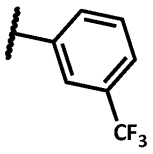
토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕실, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설폰아미도 등.

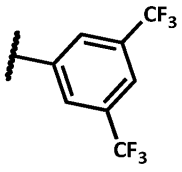
[0017] 편의상, 용어 "분자량"은, 모이어티 또는 분자의 일부가 완전한 분자가 아닐지라도, 모이어티 또는 분자의 일부에서 원자의 원자 질량의 합을 나타내기 위해 모이어티 또는 분자의 일부에 대하여 사용된다.

[0018] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 당업계에서 일반적으로 이해되는 가장 넓은 의미를 가지며, 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는 탄소 및 수소로 구성된 모이어티를 포함할 수 있다. 알킬은 선형 알킬, 분지형 알킬, 사이클로알킬, 또는 이들의 조합일 수 있고, 일부 실시양태에서, 1 내지 35개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C_{1-10} 선형 알킬, 예컨대 메틸($-CH_3$), 에틸($-CH_2CH_3$), n-프로필($-CH_2CH_2CH_3$), n-부틸($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), n-펜틸($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), n-헥실($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$) 등; C_{3-10} 분지형 알킬, 예컨대 C_3H_7(예를 들어, 이소프로필), C_4H_9(예를 들어, 분지형 부틸 이성질체), C_5H_{11}(예를 들어, 분지형 펜틸 이성질체), C_6H_{13}(예를 들어, 분지형 헥실 이성질체), C_7H_{15}(예를 들어, 분지형 헵틸 이성질체) 등; C_{3-10} 사이클로알킬, 예컨대 C_3H_5(예를 들어, 사이클로프로필), C_4H_7(예를 들어, 사이클로부틸 이성질체, 예컨대 사이클로부틸, 메틸사이클로프로필 등), C_5H_9(예를 들어, 사이클로펜틸 이성질체, 예컨대 사이클로펜틸, 메틸사이클로부틸, 디메틸사이클로프로필 등), C_6H_{11}(예를 들어, 사이클로헥실 이성질체), C_7H_{13}(예를 들어, 사이클로헵틸 이성질체) 등; 등을 포함할 수 있다.

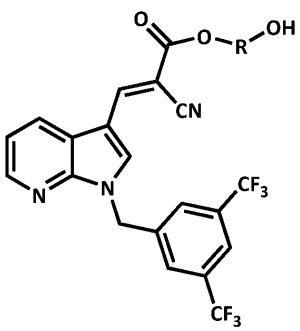
[0019] 식 1에 대하여, Ph는 선택적으로 치환된 페닐, 예컨대 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기, 예컨대 F, Cl, Br, I, OH, CN, CF_3, C_{1-6} 알킬(예컨대 $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-C_4H_9$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$ 등), 또는 $C_{1-6}H_{3-13}O$(예컨대 $-C(=O)CH_3$ 또는 $-CH_2OCH_3$)로 치환된 페닐이다.

[0020] 일부 실시양태에서, Ph는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 트리플루오로메틸 치환기, 예컨대 1 또는 2개의 트리플루오로메틸 치환기를 갖는 페닐이다. 일부 실시양태에서, Ph는 트리플루오로메틸페닐이다. 일부 실시양태에서, Ph는 디(트리플루오로메틸)페닐이다.

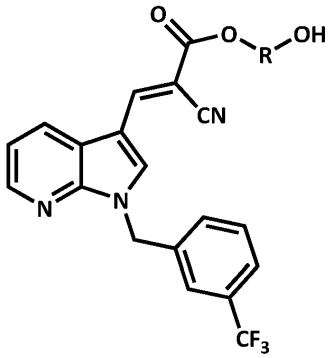
[0021] 일부 실시양태에서, Ph는  이다.

[0022] 일부 실시양태에서, Ph는  이다.

[0023] 일부 실시양태는 하기 식 2의 화합물을 포함한다:

[0024]  식 2

[0025] 일부 실시양태는 하기 식 3의 화합물을 포함한다:



[0026] 식 3

[0027] 식 1, 2, 또는 3에 대하여, R은 C_{2-5}-알킬-, 예컨대 $-C_2H_4-$ (예를 들어, $-CH_2CH_2-$), $-C_3H_6-$ (예를 들어, $-CH_2CH_2CH_2-$), $-C_4H_8-$ (예를 들어, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$), $-C_5H_{10}-$ (예를 들어, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$) 등, 또는 C_{6-12}-알킬-, 예컨대 $-C_6H_{12}-$, $-C_7H_{14}-$, $-C_8H_{16}-$, $-C_9H_{18}-$, $-C_{10}H_{20}-$, $-C_{11}H_{22}-$, $-C_{12}H_{24}-$ 등을 포함하는 C_{2-12}-알킬-; 또는 C_{4-8}-알킬-O-알킬-, 예컨대 C_4-알킬-O-알킬- (예를 들어, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$), C_5-알킬-O-알킬- (예를 들어, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2-$), C_6-알킬-O-알킬-, C_7-알킬-O-알킬-, 또는 C_{8-12}-알킬-O-알킬-, 예컨대 C_8-알킬-O-알킬-, C_9-알킬-O-알킬-, C_{10}-알킬-O-알킬-, C_{11}-알킬-O-알킬-, C_{12}-알킬-O-알킬- 등을 포함하는 C_{4-12}-알킬-O-알킬-; 또는 선택적으로 치환된 C_{6-12} 아릴, 예컨대 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 나프틸이다.

[0028] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{2-12}-알킬-이다.

[0029] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{2-5}-알킬-이다.

[0030] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_2H_4-$이다.

[0031] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_3H_6-$이다.

[0032] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_4H_8-$이다.

[0033] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_5H_{10}-$이다.

[0034] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_6H_{12}-$이다.

[0035] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_7H_{14}-$이다.

[0036] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_8H_{16}-$이다.

[0037] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_9H_{18}-$이다.

[0038] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_{10}H_{20}-$이다.

[0039] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_{11}H_{22}-$이다.

[0040] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_{12}H_{24}-$이다.

[0041] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{4-12}-알킬-O-알킬-이다.

[0042] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{4-8}-알킬-O-알킬-이다.

[0043] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_4-알킬-O-알킬-이다.

[0044] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_5-알킬-O-알킬-이다.

[0045] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_6-알킬-O-알킬-이다.

[0046] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_7-알킬-O-알킬-이다.

[0047] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_8-알킬-O-알킬-이다.

[0048] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_9-알킬-O-알킬-이다.

[0049] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{10}-알킬-O-알킬-이다.

[0050] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{11}-알킬-O-알킬-이다.

[0051] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{12}-알킬-O-알킬-이다.

[0052] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0053] 식 1에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 선택적으로 치환된 나프틸이다.

[0054] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{2-12}-알킬-이다.

[0055] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{2-5}-알킬-이다.

[0056] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_2H_4-$이다.

[0057] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_3H_6-$이다.

[0058] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_4H_8-$이다.

[0059] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_5H_{10}-$이다.

[0060] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_6H_{12}-$이다.

[0061] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_7H_{14}-$이다.

[0062] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_8H_{16}-$이다.

[0063] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_9H_{18}-$이다.

[0064] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_{10}H_{20}-$이다.

[0065] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_{11}H_{22}-$이다.

[0066] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_{12}H_{24}-$이다.

[0067] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{4-12}-알킬-O-알킬-이다.

[0068] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{4-8}-알킬-O-알킬-이다.

[0069] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_4-알킬-O-알킬-이다.

[0070] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_5-알킬-O-알킬-이다.

[0071] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_6-알킬-O-알킬-이다.

[0072] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_7-알킬-O-알킬-이다.

[0073] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_8-알킬-O-알킬-이다.

[0074] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_9-알킬-O-알킬-이다.

[0075] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{10}-알킬-O-알킬-이다.

[0076] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{11}-알킬-O-알킬-이다.

[0077] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{12}-알킬-O-알킬-이다.

[0078] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0079] 식 2에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 선택적으로 치환된 나프틸이다.

[0080] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{2-12}-알킬-이다.

[0081] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{2-5}-알킬-이다.

[0082] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_2H_4-$이다.

[0083] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_3H_6-$이다.

[0084] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_4H_8-$이다.

[0085] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_5H_{10}-$이다.

[0086] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_6H_{12}-$이다.

[0087] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_7H_{14}-$이다.

[0088] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_8H_{16}-$이다.

[0089] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_9H_{18}-$이다.

[0090] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_{10}H_{20}-$이다.

[0091] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_{11}H_{22}-$이다.

[0092] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 $-C_{12}H_{24}-$이다.

[0093] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{4-12}-알킬-O-알킬-이다.

[0094] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{4-8}-알킬-O-알킬-이다.

[0095] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_4-알킬-O-알킬-이다.

[0096] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_5-알킬-O-알킬-이다.

[0097] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_6-알킬-O-알킬-이다.

[0098] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_7-알킬-O-알킬-이다.

[0099] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_8-알킬-O-알킬-이다.

[0100] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_9-알킬-O-알킬-이다.

[0101] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{10}-알킬-O-알킬-이다.

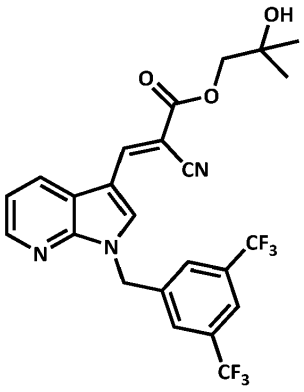
[0102] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{11}-알킬-O-알킬-이다.

[0103] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 C_{12}-알킬-O-알킬-이다.

[0104] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 선택적으로 치환된 페닐이다.

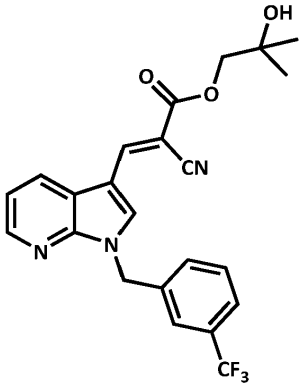
[0105] 식 3에 대하여, 일부 실시양태에서, R은 선택적으로 치환된 나프틸이다.

[0106] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:



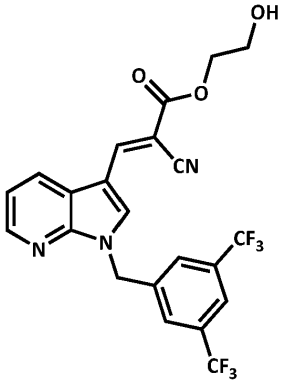
[0107] .

[0108] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:



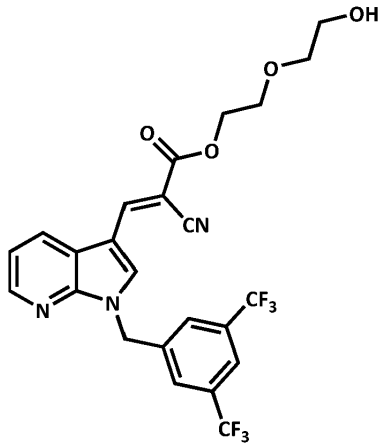
[0109] .

[0110] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:



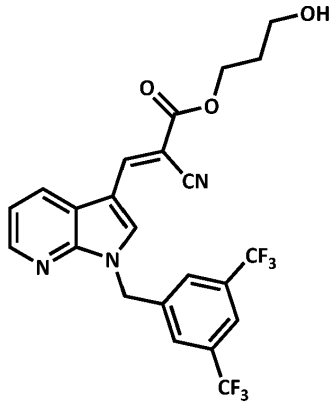
[0111] .

[0112] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:



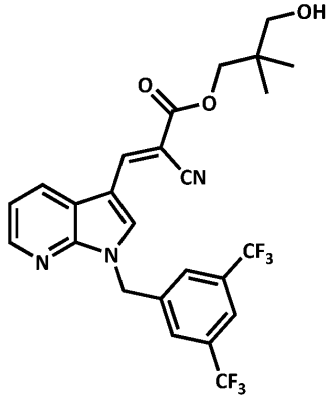
[0113] .

[0114] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:



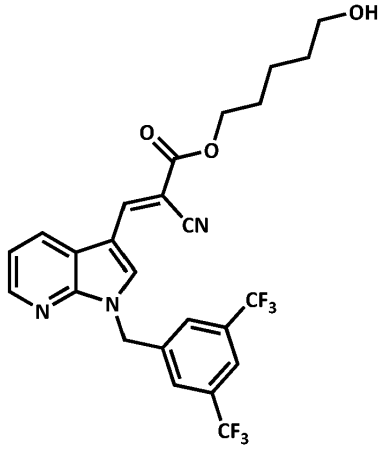
[0115] .

[0116] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:



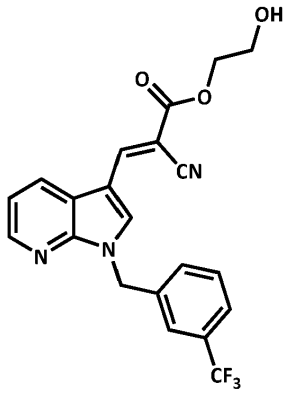
[0117] .

[0118] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:



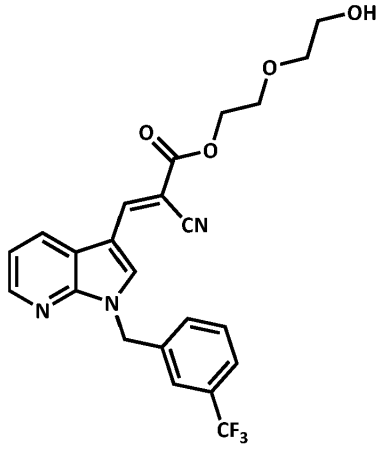
[0119] .

[0120] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:



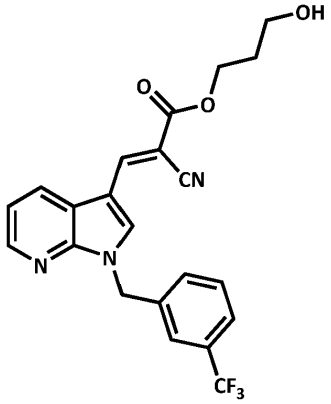
[0121] .

[0122] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:



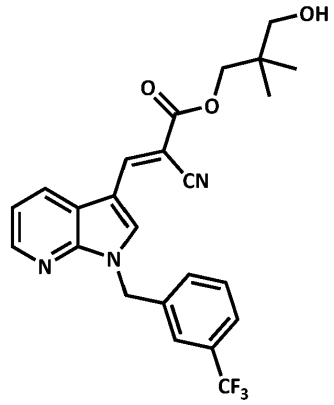
[0123] .

[0124] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:

[0125] 

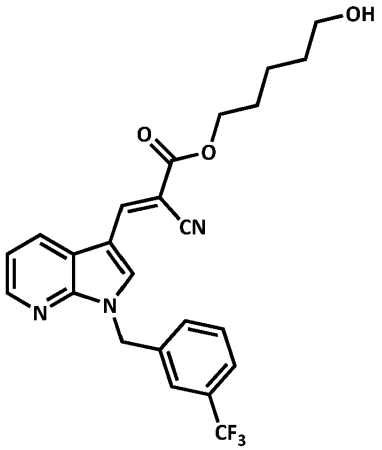
.

[0126] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:

[0127] 

.

[0128] 일부 실시양태는 하기 화합물을 포함한다:

[0129] 

.

[0130] 본원에 기술된 화합물은 모발 성장에 유용하다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 포유동물의 피부로 모발 성장이 의도되는 부위에 투여될 수 있다.

[0131] 특정 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 미토콘드리아 피루브산 산화(MPO) 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물은 미토콘드리아 피루브산 담체(MPC)를 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, MPO 억제제는 MPC 억제제이다. 일부 양태에서, 세포에서 MPO를 억제하는 것은 세포에서 락테이트 생산을 향상시키고/시키거나 세포에서 락트산 탈수소효소(LDH)의 활성을 향상시키고, 모발 성장을 촉진하는 효과를 갖는다. 특정 양태에서, 본 개시내용은 MPO 억제제, 예컨대 본 개시내용의 화합물을 (예를 들어, 국소적으로, 예컨대 국소 적용을 위해 제제화된 약학 조성물로) 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 모발 성장을 촉진하거나 모발 성장 병태 또는 장애, 예컨대 대머리 또는 탈모증을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 MPC 억제제, 예컨대 본 개시내용의 화합물을 (예를 들어, 국소적으로, 예컨대 국소 적용을 위해 제제화된 약학 조성물로) 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 모발 성장을 촉진하거나 모발 성장 병태 또는 장애, 예컨대 대머리 또는 탈모증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포에서 MPO 또는 MPC를 억제하는 것은 세포에서 락테이

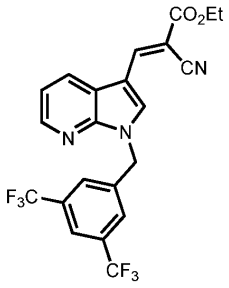
트 생산을 향상시키고/시키거나 LDH의 활성을 향상시키고, 모발 성장을 촉진하는 효과를 갖는다.

[0132] 본 개시내용의 목적상, 용어 "치료하다", "치료하는", 또는 유사한 용어(예컨대 "조절하는")은, 인간 또는 다른 동물에서의 질환의 치유, 완화, 치료, 또는 예방, 또는 21 USC 321(g) 하에 정의된 바와 같은 "약물"과 연관된 것일 임의의 다른 효과를 포함한다.

[0133] 일부 실시양태에서, 본원의 화합물은 기존 알킬(에틸 또는 메틸) 에스테르에 비해 더 높은 가수분해 속도(예컨대 적어도 약 1.1배 더 높은 속도, 적어도 약 1.5배 더 높은 속도, 적어도 약 2배 더 높은 속도, 적어도 약 5배 더 높은 속도, 적어도 약 10배 더 높은 속도, 적어도 약 50배 더 높은 속도, 적어도 약 100배 더 높은 속도, 적어도 약 500배 더 높은 속도, 적어도 약 1,000배 더 높은 속도, 적어도 약 10,000배 더 높은 속도, 약 1.1-2배 더 높은 속도, 약 2-4배 더 높은 속도, 약 4-6배 더 높은 속도, 약 6-8배 더 높은 속도, 약 8-10배 더 높은 속도, 약 1.1-10배 더 높은 속도, 약 10-100배 더 높은 속도, 약 100-1,000배 더 높은 속도, 또는 약 1,000-10,000배 더 높은 속도)를 보일 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 피부 균질물(homogenate) 어세이에서 높은 수준의 가수분해된 약물(카르복실산)을 달성할 수 있다.

[0134] 진피 적응증을 위한 활성 약학 성분(API)의 국소 전달은 친유성과 친수성의 균형을 포함하는 것으로 이해된다. 프로드러그로서 친유성을, 그리고 상응하는 유리산 API로서 친수성을 갖는 화합물은 원하는 피부층 표적(예를 들어, 모낭)에 도달하고자 하는 목표를 달성할 수 있는 것으로 여겨진다. 피부층에서 프로드러그의 가수분해 속도를 조정하여 원하는 결과를 달성할 수 있다.

[0135] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 가수분해를 거쳐 활성 유리 카르복실산을 방출한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 가수분해를 거쳐 활성 유리 카르복실산을 기존 프로드러그(예를 들어, JXL082)에 비해 향상된 속도로 방출한다. 일부 실시양태에서, 가수분해 속도는 활성 약학 제제의 전달을 도와 모발 성장을 강화시킬 수 있다.

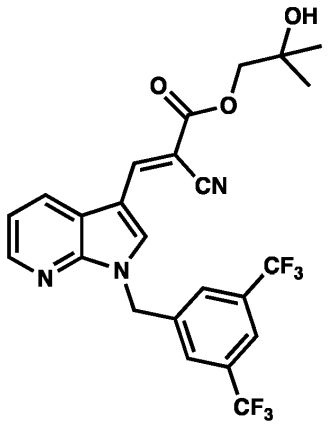


JXL082

[0136]

[0137] 일부 양태에서, 본 개시내용의 프로드러그 화합물은 인간 피부 균질물에서 JXL082와 같은 공지된 프로드러그보다 더 신속하게 가수분해를 겪는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 프로드러그에 의해 방출되는 카르복실산(API)의 농도는 JXL082와 같은 기존 프로드러그에 의해 방출되는 양보다 적어도 약 150% 더 크거나 내지는 약 20000% 더 크다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 프로드러그에 의해 방출되는 카르복실산(API)의 농도는 JXL082와 같은 기존 프로드러그에 의해 방출되는 양보다 적어도 약 150-300% 더 크거나, 약 300-500% 더 크거나, 약 500-1000% 더 크거나, 약 1000-2000% 더 크거나, 약 2000-4000% 더 크거나, 약 4000-7000% 더 크거나, 약 7000-10000% 더 크거나, 약 10000-15000% 더 크거나, 또는 약 15000-20000% 더 크거나, 또는 이들 범위 중 임의의 범위에 의해 한정되는 범위 내의 임의의 값 정도이다.

[0138] 하기 화합물은 대리인 문서 번호 UCH-22825 (32246.22825), 발명의 명칭 "COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING HAIR GROWTH"의, 2021년 6월 29일에 출원된 PCT/US21/39501(실시예 5-15, pp. 73-80 참조)에 기술된 방법을 적합화하여 제조되었다.



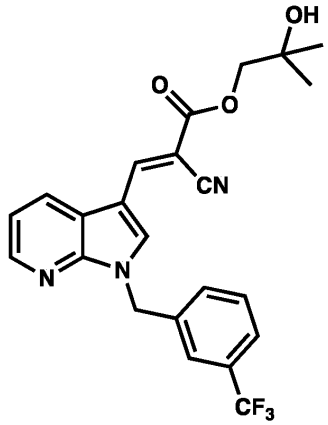
[0139]

[0140] 2-히드록시-2-메틸프로필 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.33 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 147.6, 145.7, 145.5, 138.4, 133.1, 132.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33.6 Hz, 2C), 127.9 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 4.3 Hz), 127.7, 122.9 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 273.0 Hz, 2C), 122.4 (p, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, 2C), 120.3, 119.1, 117.4, 109.3, 96.2, 73.5, 69.9, 48.3, 26.1 (2C).

[0141]



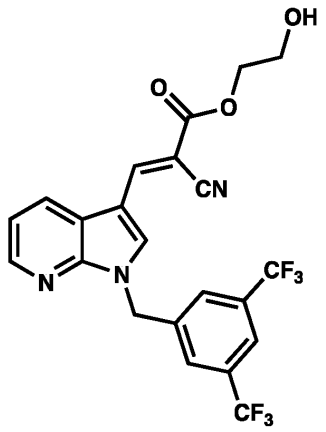
[0142]

[0143] 2-히드록시-2-메틸프로필 (*E*)-2-시아노-3-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.46-8.45 (m, 2H), 8.14 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.27 (br s, 1H), 1.33 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 147.7, 145.6, 145.5, 136.8, 133.5, 131.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32.1 Hz), 131.0, 129.6, 127.5, 125.2 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 124.6 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 123.8 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 120.3, 118.9, 117.5, 109.0, 95.6, 73.5, 69.9, 48.6, 26.1 (2C).

[0144]



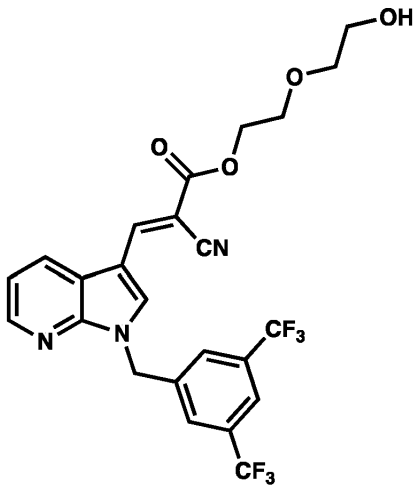
[0145]

[0146] 2-히드록시에틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.46-4.44 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.5, 147.6, 145.8, 145.6, 138.4, 133.1, 132.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33.4 Hz, 2C), 127.9 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 127.7, 122.9 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 272.8 Hz, 2C), 122.5 (p, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz, 2C), 120.3, 119.1, 117.5, 109.3, 96.2, 67.7, 61.0, 48.4.

[0147]



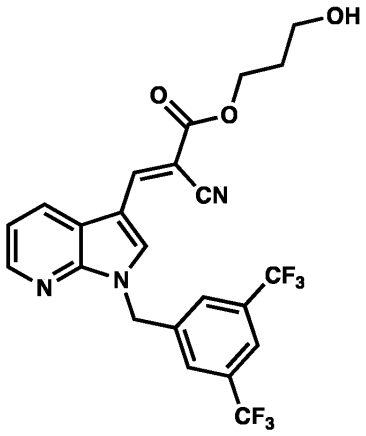
[0148]

[0149] 2-(2-히드록시에톡시)에틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.48-4.46 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.17 (br s, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.3, 147.6, 145.7, 145.4, 138.4, 133.0, 132.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33.9 Hz, 2C), 127.9 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 2.8 Hz), 127.7, 122.9 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 273.2 Hz, 2C), 122.4 (p, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, 2C), 120.3, 119.0, 117.5, 109.3, 96.5, 72.6, 68.8, 65.2, 61.8, 48.3.

[0150]



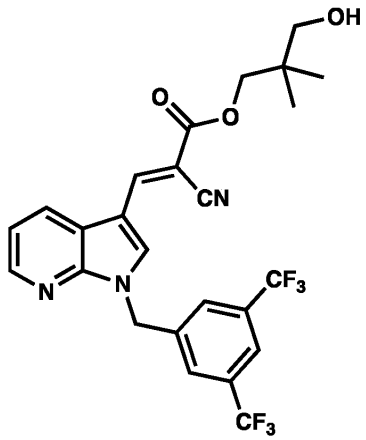
[0151]

[0152] 3-히드록시프로필 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.00 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.90 (br s, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.6, 147.6, 145.7, 145.3, 138.4, 133.0, 132.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33.9 Hz, 2C), 127.9 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 2.8 Hz), 127.7, 122.9 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 273.0 Hz, 2C), 122.4 (p, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz, 2C), 120.3, 119.0, 117.5, 109.3, 96.5, 63.1, 59.0, 48.4, 31.6.

[0153]



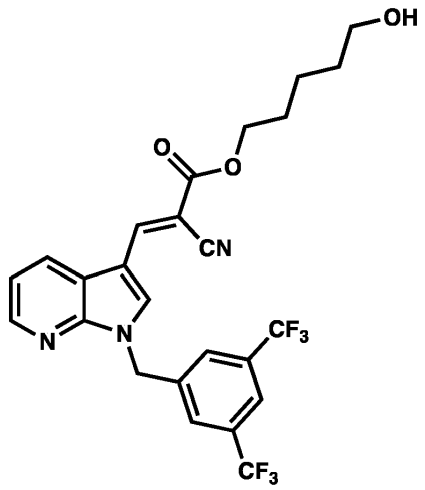
[0154]

[0155] 3-히드록시-2,2-디메틸프로필 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.08 (br s, 1H), 1.01 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.7, 147.6, 145.7, 145.4, 138.4, 132.9, 132.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33.9 Hz, 2C), 127.9 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 4.8 Hz), 127.7, 122.9 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 273.0 Hz, 2C), 122.4 (p, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, 2C), 120.3, 119.1, 117.3, 109.3, 96.4, 71.0, 68.2, 48.3, 36.6, 21.4 (2C).

[0156]



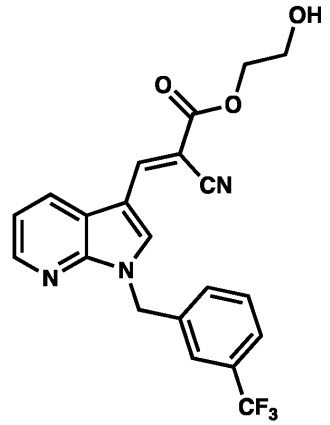
[0157]

[0158] 5-히드록시펜틸 (*E*)-3-(1-(3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)-2-시아노아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.79 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.67-1.48 (m, 5H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.3, 147.6, 145.7, 145.0, 138.5, 132.8, 132.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33.9 Hz, 2C), 127.9 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 127.7, 122.9 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 272.8 Hz, 2C), 122.4 (p, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz, 2C), 120.3, 119.0, 117.6, 109.3, 96.9, 66.2, 62.6, 48.3, 32.3, 28.4, 22.2.

[0159]



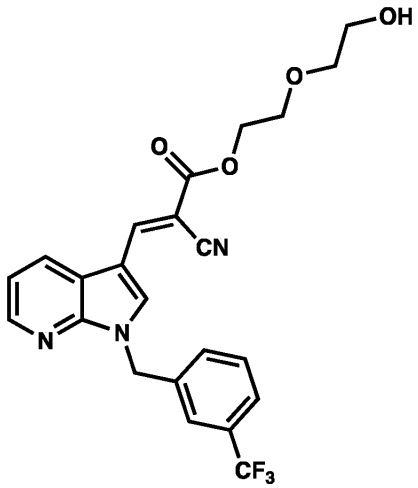
[0160]

[0161] 2-히드록시에틸 (*E*)-2-시아노-3-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 2.36 (br s, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.7, 147.7, 145.7, 145.6, 136.8, 133.6, 131.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32.4 Hz), 131.0 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 0.8 Hz), 129.6, 127.5, 125.3 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.6 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 123.8 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 120.3, 118.9, 117.6, 109.0, 95.6, 67.7, 61.0, 48.6.

[0162]



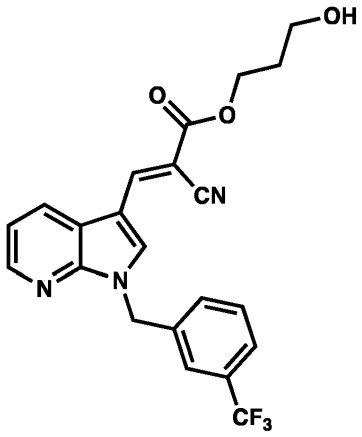
[0163]

[0164] 2-(2-히드록시에톡시)에틸 (*E*)-2-시아노-3-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.49-8.46 (m, 2H), 8.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.46 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.67 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 2.19 (br s, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 147.7, 145.6 (2C), 136.9, 133.5, 131.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32.4 Hz), 130.9 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 1.0 Hz), 129.6, 127.5, 125.2 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.6 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 123.8 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 120.3, 118.9, 117.6, 109.0, 95.8, 72.6, 68.9, 65.1, 61.8, 48.6.

[0165]



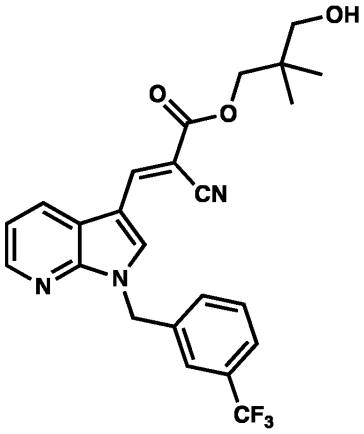
[0166]

[0167] 3-히드록시프로필 (*E*)-2-시아노-3-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 2H), 8.17 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.8, 147.7, 145.6, 145.5, 136.9, 133.4, 131.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32.4 Hz), 131.0 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 1.2 Hz), 129.6, 127.5, 125.2 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.6 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 123.8 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 272.3 Hz), 120.3, 118.9, 117.6, 109.0, 95.8, 63.1, 59.0, 48.6, 31.7.

[0168]



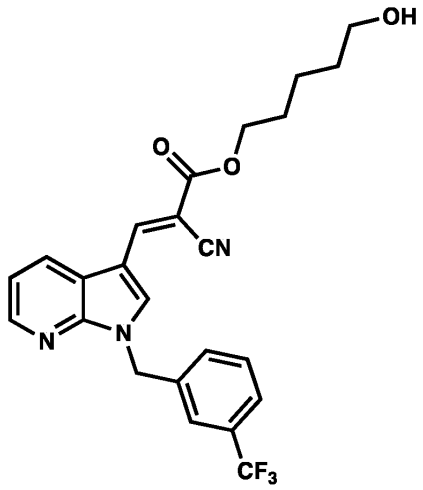
[0169]

[0170] 3-히드록시-2,2-디메틸프로필 (*E*)-2-시아노-3-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.14 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.22 (br s, 1H), 1.00 (s, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 147.7, 145.5, 145.5, 136.8, 133.4, 131.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32.9 Hz), 131.0 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 1.2 Hz), 129.6, 127.5, 125.2 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 124.6 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 123.8 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 120.3, 118.9, 117.4, 109.0, 95.7, 70.9, 68.1, 48.6, 36.6, 21.5 (2C).

[0171]



[0172]

[0173] 5-히드록시펜틸 (*E*)-2-시아노-3-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)아크릴레이트

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.47-8.46 (m, 2H), 8.18 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.82-1.48 (m, 7H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.5, 147.7, 145.5, 145.2, 136.9, 133.3, 131.4 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 130.9, 129.6, 127.5, 125.2 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.5 (q, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 123.8 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 120.3, 118.8, 117.7, 109.0, 96.2, 66.1, 62.6, 48.6, 32.3, 28.4, 22.2.

[0174]

[0175] 대리인 문서 번호 UCH-28325, 발명의 명칭 "Composition and Methods for Modulating Hair Growth" 하에 2021년 6월 21일에 출원된 PCT/US2021/039502의 p. 46, 실시예 17에 기술된 절차에 따른 pH 7.4에서의 인간 피부 균질물 중 화합물의 인큐베이션은, 일부 화합물이 약 1시간 내에 모산으로 적어도 50% 가수분해되었음을 확인시켜 주었다. 모산은 포유동물 모델에서 모발 성장 특성을 갖는 것으로 나타났다.

[0176] 대리인 문서 번호 UCH-28325, 발명의 명칭 "Composition and Methods for Modulating Hair Growth" 하에 2021년 6월 21일에 출원된 PCT/US2021/039502의 pp. 43-46, 실시예 16에 기술된 것과 유사한 어세이를, 본원에 기술된 화합물의 일부에 대해 수행하였다. 시험된 화합물에 대해 미토콘드리아 산화를 억제하는 IC_{50} 값은 1 μM 미만이었고, 일부 경우에는 100 nM 미만이었다.

[0177] 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 성분의 양, 분자량과 같은 특성, 반응 조건 등을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"으로 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 상반되는 것으로 명시하지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 파라미터는 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 아무리 적어도, 그리고 균등론의 적용을 청구범위의 범주로 제한하려는 시도로서가 아니라, 각각의 수치 파라미터는 적어도 보고된 유효 숫자 자리수를 고려하여, 그리고 일반적인 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다.

[0178] 본 발명을 설명하는 맥락에서(특히 하기 청구범위의 맥락에서) 사용된 용어 "a", "an", "the" 및 유사한 지시사는 본원에 달리 명시하거나 또는 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 단수형 및 복수형을 둘 다 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 기술된 모든 방법은 본원에 달리 명시하거나 또는 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예시, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 조명하도록 의도되었으며 임의의 청구항의 범주에 제한을 두지 않는다. 본 명세서에서의 어떤 언어도 본 발명의 실시에 필수적인, 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0179] 본원에 개시된 대안적 요소 또는 실시양태의 그룹화는 제한으로 해석되어서는 안 된다. 각각의 그룹 구성원은 독립적으로, 또는 그룹의 다른 구성원이나 본원에서 발견되는 다른 요소와의 임의의 조합으로 지칭되고 청구될 수 있다. 편의 및/또는 특허성의 이유로 그룹의 하나 이상의 구성원이 그룹에 포함되거나 또는 그룹으로부터 삭제될 수 있을 것으로 예상된다.

[0180] 본 발명을 수행하기 위해 발명자에게 공지된 최상의 모드를 포함하는 특정 실시양태가 본원에 기술되어 있다. 물론, 이들 기술된 실시양태에 대한 변형은 전술한 설명을 읽음으로써 당업자에게 명백해질 것이다. 발명자는 당업자가 이러한 변형을 적절하게 이용할 것으로 기대하며, 발명자는 본 발명이 본원에 구체적으로 기술된 것과 다르게 실시되기를 의도한다. 따라서, 청구범위는 준거법에 의해 허용되는 대로 청구범위에 언급된 주제의 모든 수정 및 균등 내용을 포함한다. 더욱이, 본원에 달리 명시하지 않거나 또는 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 전술한 요소의 임의의 조합은 이의 모든 가능한 변형으로 고려된다.

[0181] 마지막으로, 본원에 개시된 실시양태는 청구범위의 원리를 예시하는 것으로 이해되어야 한다. 이용될 수 있는 다른 수정은 청구범위의 범주 내에 있다. 따라서, 제한이 아닌 예시로서, 대안적인 실시양태가 본원의 교시에 따라 활용될 수 있다. 따라서, 청구범위는 제시되고 설명된 대로 정확히 실시양태에 제한되지 않는다.