



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202333692 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111149987

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K31/435 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P17/14 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/29 美國

63/294,775

(71)申請人：美商皮樂吉製藥公司(美國) PELAGE PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：孫 丹尼爾 雷 SUN, DANIEL LUI (US)；基爾 丹尼爾 瓦特 GIL, DANIEL
WALTER (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 19 頁

(54)名稱

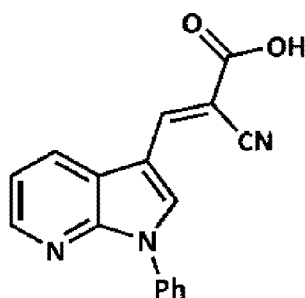
用於治療脫髮之化合物

(57)摘要

本發明中描述如本文描繪由式 1 表示之化合物。本文亦描述與病症或疾病之治療(諸如用於在哺乳動物中生髮)相關之用途、方法及藥劑。

Compounds represented by Formula 1, as depicted herein, are described in this disclosure. Use, methods, and medicaments related to treatment of conditions or diseases, such as for growing hair in a mammal, are also described herein.

特徵化學式：



式1



【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療脫髮之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR TREATMENT OF HAIR LOSS

【中文】

本發明中描述如本文描繪由式1表示之化合物。本文亦描述與病症或疾病之治療(諸如用於在哺乳動物中生髮)相關之用途、方法及藥劑。

【英文】

Compounds represented by Formula 1, as depicted herein, are described in this disclosure. Use, methods, and medicaments related to treatment of conditions or diseases, such as for growing hair in a mammal, are also described herein.

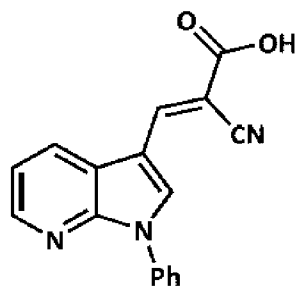
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式1

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療脫髮之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR TREATMENT OF HAIR LOSS

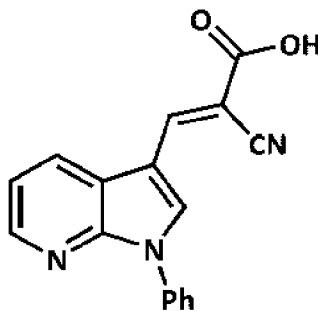
【技術領域】

【先前技術】

【0001】 毛囊幹細胞(HFSC)經受連續數輪之靜止期(休止期)，其間伴有與毛髮週期開始相關之短暫增生期(休止-生長過渡期)。眾所周知，HFSC之增生或活化係毛髮週期進展之先決條件。儘管治療選擇有所進步，但禿頭及脫髮仍係許多個體無法成功治療之病症。現有治療中之一些對使用者而言係不方便的，其他則需手術干預或其他侵入性手術。需另外療法。

【發明內容】

【0002】 一些實施例包括一種由式1表示之化合物：



式1

或其E/Z異構體；其中Ph係視需要經取代之芳基，諸如視需要經取代之苯基，或視需要經取代之雜芳基。

【0003】 一些實施例包括一種包含本文描述之化合物之醫藥組合

物。在一些實施例中，該醫藥組合物係用於治療疾病或疾患，諸如影響毛髮生長或與其相關之疾病或疾患。

【0004】 一些實施例包括一種用於生髮之醫藥組合物，其包含本文描述之化合物。

【0005】 一些實施例包括一種生髮方法，其包括：對哺乳動物之期望毛髮生長之皮膚區域中投與本文描述之化合物。

【0006】 一些實施例包括一種本文描述之化合物於製造用於生髮之藥劑之用途。

【0007】 一些實施例包括一種本文描述之化合物於製造用於治療疾病或疾患之藥劑之用途。

【0008】 一些實施例包括一種生髮方法，其包括對有需要哺乳動物投與本文描述之化合物。

【0009】 一些實施例包括一種治療疾病或疾患，諸如影響毛髮生長之疾患之方法，其包括對有需要哺乳動物投與本文描述之化合物。在一些實施例中，該疾患係脫髮或禿頭。

【0010】 一些實施例包括一種套組，其包含本文描述之化合物及具有針對本文描述之用途，諸如生髮，投與該化合物之說明書之標籤。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0011】 本申請案主張2021年12月29日申請之美國臨時申請案第63/294,775號之權益，該案係以全文引用之方式併入本文中。

【0012】 除非另有指示，否則由結構、名稱或任何其他方式對本文化合物之任何參考包括醫藥上可接受之鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽及銨鹽；前

藥，諸如酯前藥；交替固體形式，諸如多晶型物、溶劑化物、水合物等；氬修飾之形式；Z及E烯烴異構體；互變異構體；或可在如本文描述使用化合物之條件下快速轉化為本文描述之化合物之任何其他化學物種。在一些實施例中，該化合物含有超過天然豐度之氬。在一些實施例中，該化合物上之一或多個氬原子係經氬置換使得該化合物於該位置中係至少50%、至少80%、至少90%、至少95%或至少99%氬。具體言之，本文描繪之結構之E/Z異構體係經審慎考慮。

【0013】 除非另有指示，否則當將化合物或化學結構特徵(諸如烷基或芳基)稱為「視需要經取代」時，其包括無取代基(即，未經取代)之特徵，或「經取代」之特徵，意謂該特徵具有一或多個取代基。術語「取代基」具有一般技術者已知的最廣泛含義，且包括佔據通常由一或多個結合至親代化合物或結構特徵之氬原子佔據之位置的部分。在一些實施例中，取代基可為此項技術中已知的一般有機部分，其可具有約15 g/mol至約50 g/mol、約15 g/mol至約100 g/mol、約15 g/mol至約150 g/mol、約15 g/mol至約200 g/mol、約15 g/mol至約300 g/mol或約15 g/mol至約500 g/mol之分子量(例如，該取代基之原子之原子質量之總和)。在一些實施例中，取代基包含以下或由以下構成：0至30、0至20、0至10或0至5個碳原子；及0至30、0至20、0至10或0至5個雜原子，其中各雜原子可獨立地係：N、O、S、P、Si、F、Cl、Br或I；限制條件為該取代基包括一個C、N、O、S、P、Si、F、Cl、Br或I原子。取代基之實例包括(但不限於)由實驗式表示之化合物： $C_{1-12}H_{3-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$ 、 $C_{0-12}H_{0-29}O_{1-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$ 、 $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{1-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$ 、 $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{1-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$ 、 $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{1-25}Cl_{0-5}$

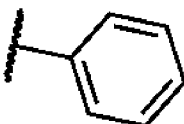
$5\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-12}\text{H}_{0-29}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-25}\text{Cl}_{1-5}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-12}\text{H}_{0-29}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-25}\text{Cl}_{0-5}\text{Si}_{1-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-12}\text{H}_{0-29}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-25}\text{Cl}_{0-5}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{1-3}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-16}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-16}\text{O}_{1-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{1-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{1-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{1-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{1-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{1-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{1-3}$ 、 $\text{C}_{1-12}\text{H}_{3-29}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-25}\text{Cl}_{0-5}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{1-12}\text{H}_{3-27}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-2}\text{S}_{0-2}\text{F}_{0-25}\text{Cl}_{0-5}\text{P}_{0-1}$ 、 $\text{C}_{1-12}\text{H}_{3-27}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-12}\text{H}_{3-25}\text{O}_{0-4}$ 、 $\text{C}_{1-12}\text{H}_{3-27}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-9}\text{H}_{3-21}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-2}\text{S}_{0-2}\text{F}_{0-19}\text{Cl}_{0-5}\text{P}_{0-1}$ 、 $\text{C}_{1-9}\text{H}_{3-19}\text{F}_{0-19}$ 、 $\text{C}_{1-9}\text{H}_{3-21}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-9}\text{H}_{3-19}\text{O}_{0-4}$ 、 $\text{C}_{1-9}\text{H}_{3-21}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-15}\text{O}_{0-3}\text{N}_{0-2}\text{S}_{0-2}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-5}\text{P}_{0-1}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-13}\text{F}_{0-13}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-15}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-13}\text{O}_{0-4}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-15}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{H}_{3-9}\text{O}_{0-3}\text{N}_{0-2}\text{S}_{0-2}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-5}\text{P}_{0-1}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{H}_{3-7}\text{F}_{0-7}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{H}_{3-9}\text{O}_{0-3}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{H}_{3-7}\text{O}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{H}_{3-9}\text{N}_{0-2}$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 OR^{A} 、 SH 、 SR^{A} 、 NH_2 、 NHR^{A} 、 $\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 CF_3 、 CN 、羧酸、視需要經取代之羧酸酯或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如視需要經取代之分支鏈 C_{2-6} 烷基或視需要經取代之直鏈 C_{1-6} 烷基，包括視需要經取代之分支鏈或直鏈 C_{1-3} 烷基(例如， $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$)、視需要經取代之分支鏈、直鏈或環形 C_{3-6} 烷基(例如， $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_{11}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_{13}$ 、環丙基、環丁基、環戊基、環己基等)、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、芳基、雜芳基、碳環、雜環、羥基、烷氧基、芳氧基、醯基、醯氧基、烷基羧酸酯、巯基、烷硫基、氰基、鹵基、硫羰基、 O -胺甲醯基、 N -胺甲醯基、 O -硫胺甲醯基、 N -硫胺甲醯基、 C -醯胺基、 N -醯胺基、 S -磺醯胺基、 N -磺醯胺基、異氰酸基、氰硫基、異氰硫基、硝基、矽基、次磺醯基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三

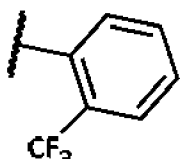
鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基等。

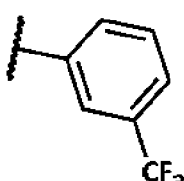
【0014】 為便利起見，術語「分子量」係關於分子之一部份或部分使用以指示分子之該部份或部分中之原子之原子質量的總和，即使其可不為完整分子。

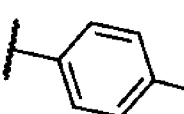
【0015】 關於式1，Ph係視需要經取代之芳基，諸如苯基，諸如經0、1、2、3、4或5個取代基，諸如F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、C₁₋₆烷基(諸如-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇、-C₄H₉、-C₅H₁₁、-C₆H₁₃等)或C₁₋₆H₃₋₁₃O(諸如-C(=O)CH₃或-CH₂OCH₃)取代之苯基，或視需要經取代之雜芳基。

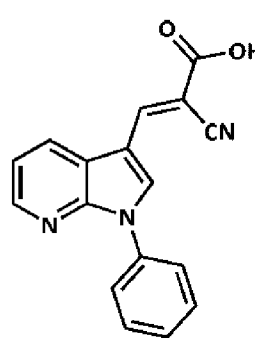
【0016】 在一些實施例中，Ph係具有1、2、3、4或5個三氟甲基取代基之苯基。在一些實施例中，Ph係三氟甲基苯基。

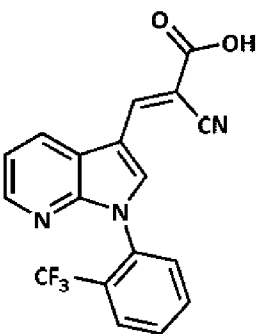
【0017】 在一些實施例中，Ph係：。

【0018】 在一些實施例中，Ph係：。

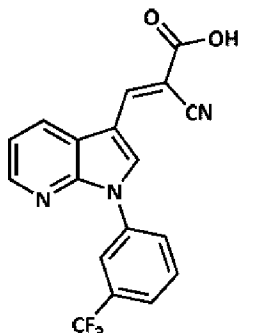
【0019】 在一些實施例中，Ph係：。

【0020】 在一些實施例中，Ph係：。

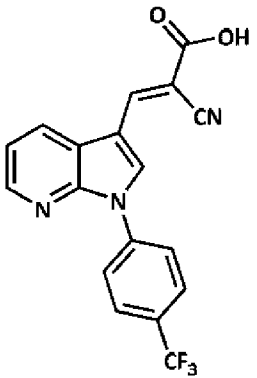
【0021】 一些實施例包括以下化合物：。



【0022】 一些實施例包括以下化合物：



【0023】 一些實施例包括以下化合物：



【0024】 一些實施例包括以下化合物：

【0025】 本文描述之化合物可用於生髮。例如，可對哺乳動物之期望毛髮生長之皮膚區域中投與本文描述之化合物。

【0026】 在某些態樣中，本發明之化合物係粒線體丙酮酸鹽氧化(MPO)抑制劑。在一些實施例中，本文描述之化合物可抑制粒線體丙酮酸鹽載體(MPC)。在某些實施例中，該MPO抑制劑係MPC抑制劑。在一些態樣中，抑制細胞中之MPO具有增強細胞中之乳酸鹽產生及/或增強細胞中乳酸脫氫酶(LDH)之活性，及促進毛髮生長之效應。在某些態樣中，本發明提供促進毛髮生長或治療毛髮生長病症或疾患(諸如禿頭或脫髮)之方法，其等包括對病患投與MPO抑制劑(例如，局部，諸如以經調配用於局部施用之醫藥組合物)，諸如本發明之化合物。在某些實施例中，本發明

提供促進毛髮生長或治療毛髮生長病症或疾患(諸如禿頭或脫髮)之方法，其等包括對病患投與MPC抑制劑(例如，局部，諸如以經調配用於局部施用之醫藥組合物)，諸如本發明之化合物。在一些實施例中，抑制細胞中之MPO或MPC具有在細胞中增強乳酸鹽產生及/或增強LDH之活性，及促進毛髮生長之效應。

【0027】 出於本發明之目的，術語「治療(treat、treating)」或相似術語(諸如「調節」)包括治癒、緩解、治療或預防人類或其他動物之疾病，或與如根據21 USC 321(g)定義之「藥物」相關聯之任何其他效應。

【0028】 一些實施例包括一種醫藥組合物或劑型，其包含活性醫藥成分(諸如本文描述之化合物)，及聚乙二醇400 (PEG400) (諸如約50% PEG400)、Transcutol® P (諸如約15% Transcutol® P)、乙醇(諸如約25%乙醇)及/或二甲亞砜(DMSO) (諸如約10% DMSO)。

【0029】 一些實施例包括一種醫藥組合物或劑型，其包含活性醫藥成分(諸如本文描述之化合物)，及PEG400 (諸如約10% PEG400)、Transcutol® HP (諸如約20% Transcutol® HP)、乙醇(諸如約45%乙醇)及/或水(諸如約25%水)。

【0030】 一些實施例包括一種醫藥組合物或劑型，其包含活性醫藥成分(諸如本文描述之化合物)，及丙二醇(諸如約10% 丙二醇)、Transcutol® HP (諸如約20% Transcutol® HP)、乙醇(諸如約45%乙醇)及/或水(諸如約25%水)。

【0031】 下文顯示之化合物係藉由調整WO 2019/006359 (例如，實例1：第45頁；及第52至53頁)中描述之合成方法製備。

【0032】

實例1

數種調配物係用以評估各種化合物之溶解度。儘管任何合適之醫藥調配物均可用於該化合物，但調配物(諸如彼等下文描述者)係適用於對哺乳動物(諸如人類)之毛髮或頭皮投與該等化合物。該調配物在施用於哺乳動物(諸如人類)前可經滅菌。

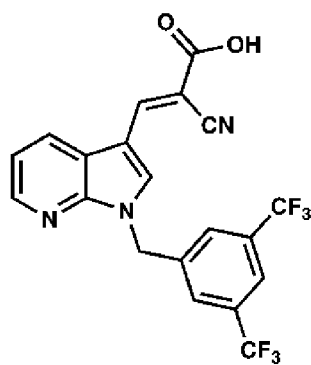
【0033】 • 含有50% PEG400、15% Transcutol® P、25%乙醇及10% DMSO之非水性調配物係使用下列一般製程製造：將10 g PEG400、3 g Transcutol® P、5 g乙醇及2 g DMSO添加至透明小瓶。然後使用攪拌棒攪拌該混合物直至均質。

【0034】 • 含有10% PEG400、20% Transcutol® HP、45%乙醇及25%水之水性調配物1係使用下列一般製程製造：於大琥珀色派萊克斯(pyrex)瓶中，1)添加19.98 g PEG400；2)添加40.07 g Transcutol® HP；3)添加90 g乙醇；4)添加50.03 g水；及5)使用磁力攪拌棒以800 rpm將該混合物攪拌30 min。

【0035】 • 含有10%丙二醇、20% Transcutol® HP、45%乙醇及25%水之水性調配物2係使用下列製程製造：於大琥珀色派萊克斯瓶中，1)添加10.03 g丙二醇；2)添加20.03 g Transcutol® HP；3)添加44.99 g乙醇；4)添加25.02 g水；及5)使用磁力攪拌棒以800 rpm將該混合物攪拌30 min。

【0036】 下文指示下文顯示之數種化合物於本發明描述之調配物中之溶解度。

【0037】



(E)-3-(1-(3,5-雙(三氟甲基)苯甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-2-氰基丙烯酸(參考化合物)

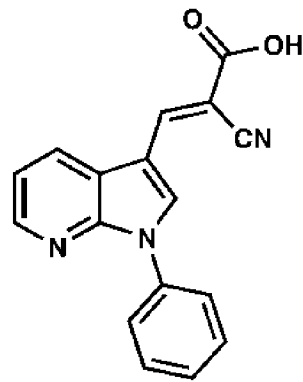
溶解度結果：

【0038】 水性調配物1：以600 RPM將0.5 mg參考化合物及9.9996 g 水性調配物1 (0.005% w/w)攪拌1小時。該參考化合物於1小時內保持不溶解；

【0039】 水性調配物2：以600 RPM將0.5 mg參考化合物及10.0006 g 水性調配物2 (0.005% w/w)攪拌1小時。該參考化合物於1小時內保持不溶解；

【0040】 水性調配物2：以600 RPM將0.5 mg參考化合物及2000.1 mg 水性調配物2 (0.025% w/w)攪拌1小時。該參考化合物於1小時內保持不溶解。

【0041】

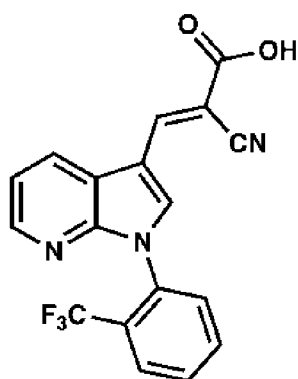


(E)-2-氰基-3-(1-苯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)丙烯酸(化合物1)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.60 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 164.5, 147.8, 146.0, 145.8, 137.0, 134.3, 130.0 (2C), 129.5, 128.5, 125.0 (2C), 120.4, 119.5, 118.4, 109.7, 98.1。

【0042】



(*E*)-2-氰基-3-(1-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)丙烯酸(化合物2)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.63-8.61 (m, 2H), 8.34 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.8, 1.2$, 1H), 7.92 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 164.4, 149.9, 146.1, 146.0, 136.0, 134.4, 134.4 (d, $J = 1.9$ Hz), 132.1, 131.1, 129.5, 127.8 (q, $J = 4.8$ Hz), 127.2 (q, $J = 30.5$ Hz), 123.5 (q, $J = 273.5$ Hz), 119.3, 119.1, 118.1, 109.6, 98.5。

【0043】

溶解度結果：

非水性調配物：0.75% w/w 化合物2 於1小時內溶解，及1% w/w 化合物2 於1小時內保持不溶解。

【0044】

水性調配物1：

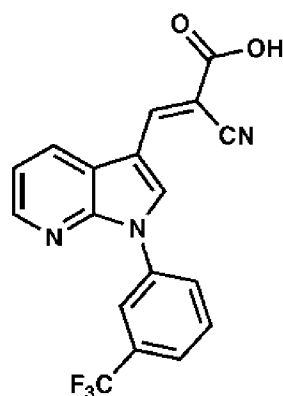
- 以600 RPM 將1.1 mg 化合物2 及1000 mg 水性調配物1 (0.1% w/w) 攪拌1小時。化合物2 於1小時內溶解。
- 以600 RPM 將2.1 mg 化合物2 及997.8 mg 水性調配物1 (0.2% w/w) 攪拌1小時。化合物2 於1小時內保持不溶解。

【0045】

水性調配物2：

- 以600 RPM 將1.0 mg 化合物2 及1019.1 mg 水性調配物2 (0.1% w/w) 攪拌1小時。化合物2 於1小時內溶解。
- 以600 RPM 將2.0 mg 化合物2 及1004.6 mg 水性調配物2 (0.2% w/w) 攪拌1小時。化合物2 於1小時內保持不溶解。

【0046】



(*E*)-2-氰基-3-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)丙

烯酸(化合物3)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.67 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.8, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H)。

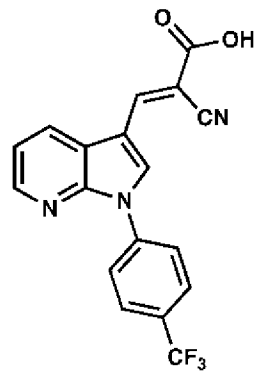
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 164.4, 147.8, 146.0, 145.9, 137.6, 134.3, 131.3, 130.5 (q, J = 32.4 Hz), 129.8, 128.9, 124.9 (q, J = 3.8 Hz), 124.2 (q, J = 272.8 Hz), 121.7 (q, J = 4.1 Hz), 120.4, 119.7, 118.2, 110.2, 98.9。

【0047】

溶解度結果：

非水性調配物：0.1% w/w化合物3於1小時內溶解及0.2% w/w化合物3於24小時內保持不溶解。

【0048】



(*E*)-2-氰基-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)丙烯酸(化合物4)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H)。

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 164.3, 147.7, 145.9, 145.9, 140.3 (d, J = 1.1 Hz), 133.7, 129.8, 128.2 (q, J = 32.2 Hz), 127.2 (q, J = 3.6 Hz, 2C), 125.2 (2C), 124.5 (q, J = 272.3 Hz), 120.6, 119.8, 118.2, 110.4, 99.2。

【0049】

溶解度結果：

非水性調配物：0.5% w/w 化合物4於1小時內溶解及0.75% w/w 化合物4於1小時內保持不溶解。

【0050】 對本文描述之一些化合物進行與2021年6月21日以標題「Composition and Methods for Modulating Hair Growth」申請之PCT/US2021/039502之實例16，第43至46頁中之描述之分析相似之分析(除該分析係用完整原生角質細胞進行外)。於含有EpiLife™培養基(Thermo Fisher, MEPI500CA)、人類角質細胞生長補充劑(Thermo Fisher, S0015)及Primocin (Fisher Scientific, NC9392943)之HEK_n培養基中培養原代新生人類表皮角質細胞(HEK_n; Thermo Fisher, C0015C)。以每孔8,000個細胞接種於XF96微盤(Agilent)中並在37℃，5% CO₂，95%空氣下於細胞培養物培養器中將該等盤加濕。在海馬(Seahorse)分析前每天更換該培養基，歷時6至7天。

【0051】 測試化合物抑制粒線體氧化時之IC₅₀值係小於1 μM，及在一些情況下小於100 nM。

【0052】 除非另有指示，否則應瞭解本說明書及申請專利範圍中使用之表示成分、性質(諸如分子量)、反應條件等之量之所有數字在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，除非另有相反指示，否則本說明書及隨

附申請專利範圍中列舉之數值參數均為近似值，其等可取決於試圖獲得之所需性質而變化。至少且不試圖限制對申請專利範圍之範疇應用均等論，各數值參數應至少根據報告之有效位數的數字及藉由應用一般捨入技術解釋。

【0053】 除非本文另有指示或與內文明顯衝突，否則描述本發明之內文中(尤其隨附申請專利範圍之內文中)使用之術語「一」、「一個」、「該」及相似指涉對象應解釋為涵蓋單數及複數兩者。除非本文另有指示或另外與內文明顯衝突，否則本文描述之所有方法均可以任何合適之順序進行。本文提供之任何及所有實例，或例示性語言(例如，「諸如」)之使用均僅意欲更好地說明本發明且不對任何申請專利範圍之範疇構成限制。本說明書中之任何語言均不應解釋為指示對本發明之實施至關重要之任何未主張元件。

【0054】 本文揭示之替代元件或實施例之分組不應解釋為限制。各組成員可個別或與該組之其他成員或本文發現之其他元件之任何組合加以提及及主張。預期出於便利及/或可專利性之原因，一組之一或多個成員可包括於一組中或從中刪除。

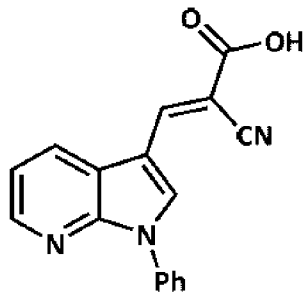
【0055】 本文描述某些實施例，包括發明人已知用於進行本發明之最佳模式。當然，一般技術者在閱讀前述描述後將明瞭此等本發明描述之實施例之改變。發明人期望熟習技工視需要採用此等改變，且發明人期望以本文明確描述外的方式實施本發明。因此，申請專利範圍包括如經適用法律允許之申請專利範圍中列舉之標的之所有修飾及等效物。此外，除非本文另有指示或另外與內文明顯衝突，否則上文描述之元件於其所有可能變化中之任何組合均經審慎考慮。

【0056】 最後，應瞭解本文揭示之實施例闡述申請專利範圍之原理。可採用之其他修飾係於申請專利範圍之範疇內。因此，僅以實例說明之(但非限制)，可根據本文教示利用替代實施例。因此，申請專利範圍不限於如本發明精確顯示及描述之實施例。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種由下式表示之化合物，



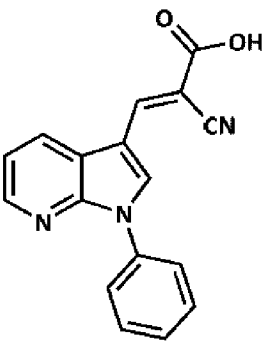
或其醫藥上可接受之鹽；

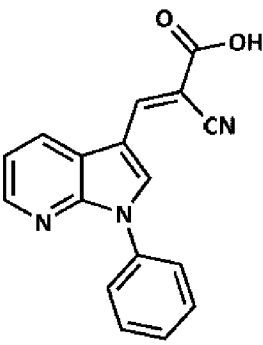
其中Ph係視需要經取代之苯基。

【請求項2】

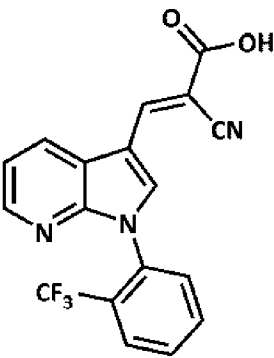
如請求項1之化合物，其中Ph係三氟甲基苯基。

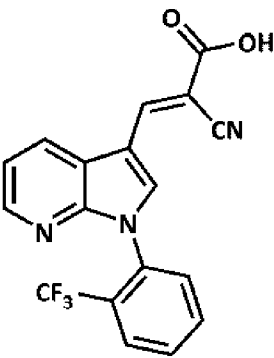
【請求項3】



如請求項1之化合物，其係： ，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項4】



如請求項1之化合物，其係： ，或其醫藥上可接受之

投與如請求項1至6中任一項之化合物。

【請求項10】

一種如請求項1至6中任一項之化合物之用途，其用以製造用於生髮之藥劑。

【請求項11】

一種生髮方法，其包括對有需要哺乳動物投與如請求項1至6中任一項之化合物。

【請求項12】

一種治療影響毛髮生長之疾患之方法，其包括對有需要哺乳動物投與如請求項1至6中任一項之化合物。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該疾患係脫髮或禿頭。