

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-502850
(P2025-502850A)

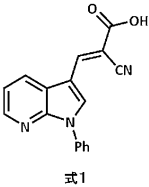
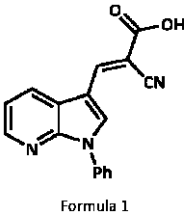
(43)公表日 令和7年1月28日(2025.1.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04		1 0 4 Z 4 C 0 8 3	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)		C 0 7 D 471/04		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/437(2006.01)		A 6 1 P 17/14			
A 6 1 K 8/49 (2006.01)		A 6 1 K 31/437			
A 6 1 Q 7/00 (2006.01)		A 6 1 K 8/49			
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全22頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2024-540042(P2024-540042)	(71)出願人	524247581		
(86)(22)出願日	令和4年12月21日(2022.12.21)		ペリジ ファーマシューティカルズ イン		
(85)翻訳文提出日	令和6年8月20日(2024.8.20)		コーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/082185		アメリカ合衆国 9 0 0 2 4 カリフォル		
(87)国際公開番号	WO2023/129854		ニア州 ロサンゼルス ウェストウッドブ		
(87)国際公開日	令和5年7月6日(2023.7.6)		ールバード9 0 7 # 3 8 4		
(31)優先権主張番号	63/294,775	(74)代理人	100095407		
(32)優先日	令和3年12月29日(2021.12.29)		弁理士 木村 満		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100132883		
			弁理士 森川 泰司		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100148633		
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),		弁理士 桜田 圭		
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(	(74)代理人	100147924		
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,		弁理士 美恵 英樹		
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(72)発明者	サン、ダニエル ルイ		
	最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 脱毛の治療のための化合物

(57)【要約】

本明細書で描かれる式1で表される化合物は、本開示で説明される。また、哺乳類の毛髪の生育等の状態または疾患の治療に関連する使用、方法、および医薬が本明細書に記載される。



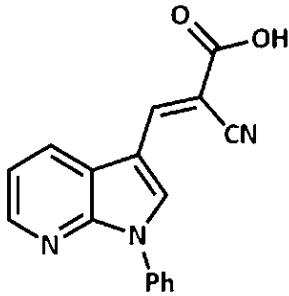
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

Ph は、任意に置換されたフェニルである、

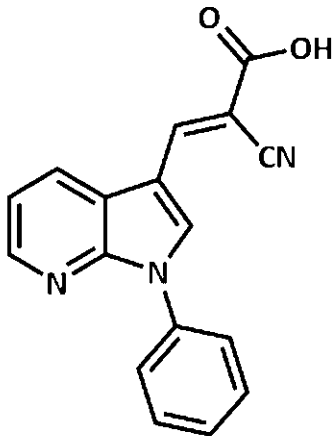
化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

Ph はトリフルオロメチルフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

【化 2】



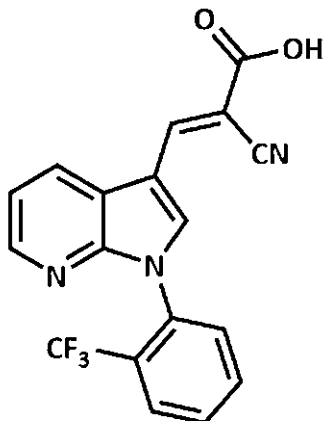
30

、またはその薬学的に許容される塩である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

【化 3】



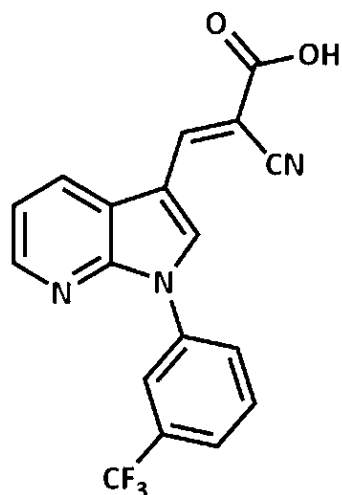
40

50

、またはその薬学的に許容される塩である、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

【化 4】



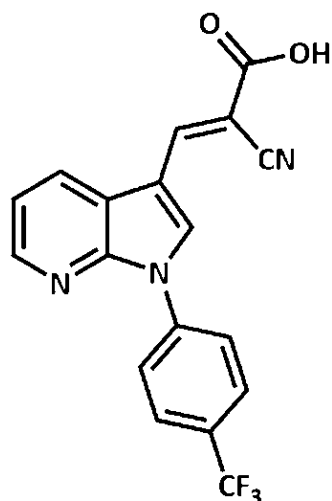
10

、またはその薬学的に許容される塩である、
請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 6】

【化 5】



30

、またはその薬学的に許容される塩である、
請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、毛髪を生育させるための医薬組成物。

【請求項 9】

哺乳類の皮膚の、毛髪の生育が意図される領域に、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、毛髪を生育させる方法。

【請求項 10】

毛髪を生育させるための医薬の製造における、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化

50

合物の使用。

【請求項 1 1】

毛髪の生育を必要とする哺乳類に、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、毛髪を生育させる方法。

【請求項 1 2】

治療を必要とする哺乳類に、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、毛髪の生育に影響する障害を治療する方法。

【請求項 1 3】

前記障害は、脱毛症または禿頭である、請求項 1 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

この出願は、2021年12月29日に出願された米国仮特許出願第63／294,775号に基づき優先権を主張し、この内容全体が参照により明確に援用される。

【背景技術】

【0002】

毛包幹細胞 (H F S C) は、毛周期の開始 (休止期から成長期への移行) と相互に関連する短期間の増殖により中断される静止期 (休止期) を繰り返す。H F S C の増殖または活性化は、毛周期の進行のための必要条件であることがよく知られている。治療の選択肢は進歩しているにもかかわらず、禿頭および脱毛症は、依然として多くの人にとって治療がうまくいかない症状である。既存の治療のいくつかは利用者にとって不便であり、他のものは外科的介入または侵襲的な手順が必要である。さらなる治療法が必要とされている。

20

【発明の概要】

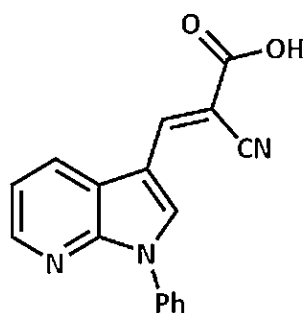
【課題を解決するための手段】

【0003】

いくつかの実施形態は、式 1 :

【化 1】

30



式1

40

で表される化合物、またはその E / Z 異性体を含み、Ph は、任意に置換されたフェニル、または任意に置換されたヘテロアリール等の任意置換されたアリールである。

【0004】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、毛髪の生育に影響する、または関連する疾患または障害等の、疾患または障害を治療するためのものである。

【0005】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物を含む、毛髪の生育のための医薬組成物を含む。

【0006】

50

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物を、哺乳類の皮膚の、毛髪の生育が意図される領域に投与することを含む、毛髪を生育させる方法を含む。

【0007】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物の、毛髪の生育のための医薬の製造における使用を含む。

【0008】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物の、疾患または障害を治療するための医薬の製造における使用を含む。

【0009】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物を、毛髪の生育を必要とする哺乳類に投与することを含む、毛髪を生育させる方法を含む。

10

【0010】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物を、治療を必要とする哺乳類に投与することを含む、毛髪の生育に影響する障害等の疾患または障害の治療方法を含む。いくつかの実施形態では、障害は、脱毛症または禿頭である。

【0011】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物と、毛髪の生育等の本明細書に記載される使用のために化合物を投与するための指示ラベルとを含む、キットを含む。

【発明を実施するための形態】

【0012】

特に明記しない限り、本明細書において構造、名称、またはその他の手段での化合物へのいかなる言及も、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩等の薬学的に許容される塩；エステルプロドラッグ等のプロドラッグ；多形、溶媒和物、水和物等の代替固体形態；重水素修飾形態；ZおよびEオレフィン異性体；互変異性体；または、化合物が本明細書に記載されるように使用される条件下で、本明細書に記載される化合物に速やかに変換され得る他の任意の化学種を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、重水素を自然界に存在する量より多く含む。いくつかの実施形態では、化合物上の1つ以上の水素原子は重水素に置換されており、重水素での置換位置は、化合物の少なくとも50%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%である。本明細書で描かれる構造のE/Z異性体が特に想定される。

20

30

【0013】

特に明記しない限り、化合物または化学構造の特徴（アルキルまたはアリール等）が「任意に置換された」として言及される場合、置換基を有しない特徴（すなわち、置換されていない）、または1つ以上の置換基を有する特徴を意味する「置換された」特徴を含む。「置換基」という用語は、当業者に知られる最も広範な意味を有し、通常親化合物または構造的な特徴に結合した1つ以上の水素原子によって占められる部位を占める部分を含む。いくつかの実施形態では、置換基は、当分野で知られる通常の有機部分であり得、約15 g/mol～約50 g/mol、約15 g/mol～約100 g/mol、約15 g/mol～約150 g/mol、約15 g/mol～約200 g/mol、約15 g/mol～約300 g/mol、または約15 g/mol～約500 g/molの分子量（たとえば、置換基の原子の原子量の和）を有し得る。いくつかの実施形態では、置換基は、0～30、0～20、0～10、または0～5個の炭素原子と；0～30、0～20、0～10、または0～5のヘテロ原子とを含み、またはそれらからなり、各ヘテロ原子は独立してN、O、S、P、Si、F、Cl、Br、またはIであってもよく；ただし、置換基は1つのC、N、O、S、P、Si、F、Cl、Br、またはI原子を含む。置換基の例には、限定されないが、実験式： $C_{1-12}H_{3-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$ 、 $C_{0-12}H_{0-29}O_{1-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$ 、 $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{1-4}S_{0-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$ 、 $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{1-4}F_{0-25}Cl_{0-5}Si_{0-3}P_{0-3}$ 、 $C_{0-12}H_{0-29}O_{0-4}N_{0-4}S_{0-4}F_{1-25}Cl_{0-5}$

40

50

$\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-12}\text{H}_{0-29}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-25}\text{Cl}_{1-5}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-12}\text{H}_{0-29}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-25}\text{Cl}_{0-5}\text{Si}_{1-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-12}\text{H}_{0-29}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-25}\text{Cl}_{0-5}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{1-3}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-16}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-16}\text{O}_{1-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{1-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{1-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{1-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{1-3}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-17}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-3}\text{Si}_{0-3}\text{P}_{1-3}$ 、 $\text{C}_{1-12}\text{H}_{3-29}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-25}\text{Cl}_{0-5}\text{P}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{1-12}\text{H}_{3-27}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-2}\text{S}_{0-2}\text{F}_{0-25}\text{Cl}_{0-5}\text{P}_{0-1}$ 、 $\text{C}_{1-12}\text{H}_{3-27}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-12}\text{H}_{3-25}\text{O}_{0-4}$ 、 $\text{C}_{1-12}\text{H}_{3-27}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-9}\text{H}_{3-21}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-2}\text{S}_{0-2}\text{F}_{0-19}\text{Cl}_{0-5}\text{P}_{0-1}$ 、 $\text{C}_{1-9}\text{H}_{3-19}\text{F}_{0-19}$ 、 $\text{C}_{1-9}\text{H}_{3-21}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-9}\text{H}_{3-19}\text{O}_{0-4}$ 、 $\text{C}_{1-9}\text{H}_{3-21}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-15}\text{O}_{0-3}\text{N}_{0-2}\text{S}_{0-2}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-5}\text{P}_{0-1}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-13}\text{F}_{0-13}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-15}\text{O}_{0-4}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-13}\text{O}_{0-4}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{H}_{3-15}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{H}_{3-9}\text{O}_{0-3}\text{N}_{0-2}\text{S}_{0-2}\text{F}_{0-13}\text{Cl}_{0-5}\text{P}_{0-1}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{H}_{3-7}\text{F}_{0-7}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{H}_{3-9}\text{O}_{0-3}\text{N}_{0-2}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{H}_{3-7}\text{O}_{0-3}$ 、 $\text{C}_{1-3}\text{H}_{3-9}\text{N}_{0-2}$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 OR^A 、 SH 、 SR^A 、 NH_2 、 NHR^A 、 NR^AR^B 、 CF_3 、 CN 、カルボン酸、任意に置換されたカルボン酸エステル；または任意に置換された分岐もしくは直鎖 C_{1-3} アルキル（たとえば、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$ ）、任意に置換された分岐、直鎖もしくは環状 C_{3-6} アルキル（たとえば、 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_{11}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_{13}$ シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）を含む、任意に置換された分岐 C_{2-6} アルキルもしくは任意に置換された直鎖 C_{1-6} アルキル等の、任意に置換された C_{1-6} アルキル；アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロ環、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルカルボキシレート、チオール、アルキルチオ、シアノ、ハロ、チオカルボニル、 O -カルバミル、 N -カルバミル、 O -チオカルバミル、 N -チオカルバミル、 C -アミド、 N -アミド、 S -スルホンアミド、 N -スルホンアミド、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシル、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド等により表される化合物が含まれる。

10

20

30

40

50

【0014】

便宜上、「分子量」という用語は、完全な分子ではない場合であっても、分子の部分または一部に関して使用され、分子の部分または一部の原子の原子量の合計を示す。

【0015】

式1に関して、 Ph は、0、1、2、3、4、もしくは5個の、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル（ $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_{11}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_{13}$ 等）、もしくは $\text{C}_{1-6}\text{H}_3-13\text{O}$ （ $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ もしくは $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等）等の置換基で置換されたフェニル等のフェニル等の任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。

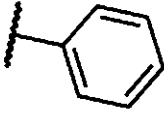
【0016】

いくつかの実施形態では、 Ph は、1、2、3、4、または5個のトリフルオロメチル基で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、 Ph は、トリフルオロメチルフェニルである。

【0017】

いくつかの実施形態では、 Ph は、

【化 2】



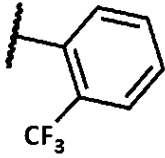
である。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、P h は、

【化 3】

10



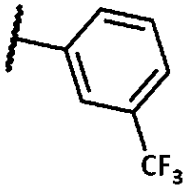
である。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、P h は、

【化 4】

20



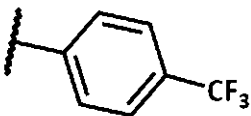
である。

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、P h は、

【化 5】

30



である。

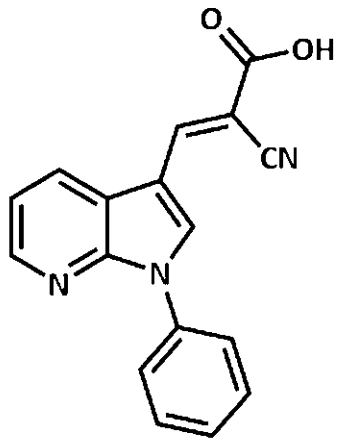
【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態は、化合物：

40

50

【化 6】



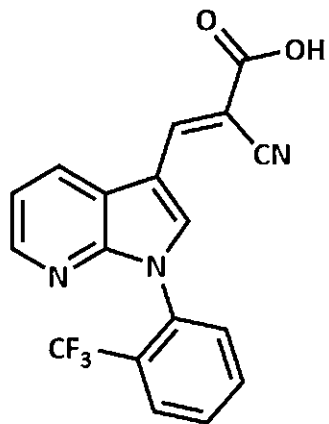
10

を含む。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態は、化合物：

【化 7】



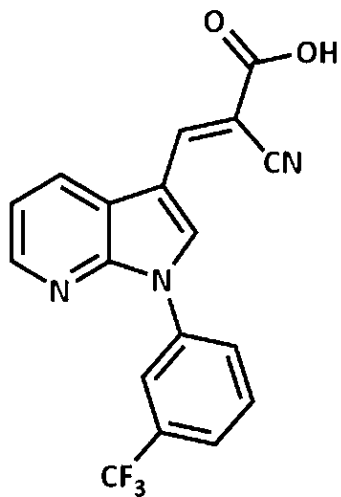
20

を含む。

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態は、化合物：

【化 8】



40

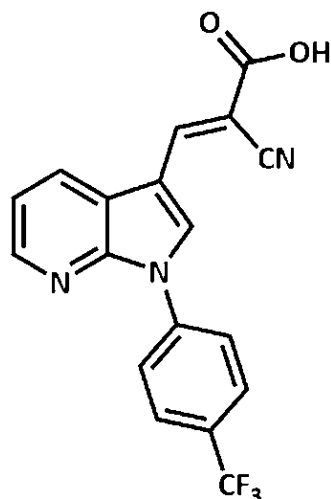
50

を含む。

【0024】

いくつかの実施形態は、化合物：

【化9】



10

を含む。

20

【0025】

本明細書に記載される化合物は、毛髪の生育のために有用である。たとえば、本明細書に記載されるある化合物は、哺乳類の皮膚の、毛髪の生育が意図される領域に投与される。

【0026】

ある観点では、本開示の化合物は、ミトコンドリアピルビン酸酸化 (mitochondrial pyruvate oxidation、MPO) 阻害剤である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、ミトコンドリアピルビン酸キャリア (mitochondrial pyruvate carrier、MPC) を阻害し得る。ある実施形態では、MPO阻害剤はMPC阻害剤である。いくつかの観点では、細胞におけるMPOの阻害は、細胞における乳酸の産生を増強、および／または細胞における乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の活性を増強し、毛髪の生育を促進する効果を有する。ある観点では、本開示は、本開示の化合物等のMPO阻害剤を患者に投与（たとえば、局所適用のために製剤化された医薬組成物等で局所的に）することを含む、毛髪の生育を促進する方法、または禿頭もしくは脱毛症等の毛髪の生育状態もしくは障害を治療する方法を提供する。ある実施形態では、本開示は、本開示の化合物等のMPC阻害剤を患者に投与（たとえば、局所適用のために製剤化された医薬組成物等で局所的に）することを含む、毛髪の生育を促進する方法、または禿頭もしくは脱毛症等の毛髪の生育状態もしくは障害を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、細胞におけるMPOまたはMPCの阻害は、乳酸の産生を増強、および／または細胞におけるLDHの活性を増強し、毛髪の生育を促進する効果を有する。

30

40

【0027】

本開示の目的上、「治療する」、「治療」という用語、または類似の用語（「調節」など）には、ヒトまたは他の動物における疾患の治療、緩和、治療、予防、または21USC 321 (g) に定義される「薬物」に関連する他の効果が含まれる。

【0028】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物等の医薬品有効成分、ならびにポリエチレングリコール400 (PEG400) (約50%のPEG400等)、Transcutol (登録商標) P (約15%のTranscutol (登録商標) P等)、エタノール (約25%のエタノール等)、および／またはジメチルスルホキシド (DMSO

50

) (約10%のDMSO等)を含む、医薬組成物または剤形を含む。

【0029】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物等の医薬品有効成分、ならびにPEG400 (約10%のPEG400等)、Transcutol (登録商標) HP (約20%のTranscutol (登録商標) HP等)、エタノール (約45%のエタノール等)、および／または水 (約25%の水等)を含む、医薬組成物または剤形を含む。

【0030】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物等の医薬品有効成分、ならびにポリエチレングリコール (約10%のポリエチレングリコール等)、Transcutol (登録商標) HP (約20%のTranscutol (登録商標) HP等)、エタノール (約45%のエタノール等)、および／または水 (約25%の水等)を含む、医薬組成物または剤形を含む。

10

【0031】

以下に示す化合物は、国際公開第2019/006359号 (たとえば、実施例1、45ページおよび52～53ページに記載される合成方法を適応して調製された。

【0032】

(実施例1)

様々な化合物の溶解性を評価するために、いくつかの製剤が用いられた。化合物には任意の適切な医薬製剤を使用し得るが、以下に記載されるような製剤は、ヒト等の哺乳類の毛髪または頭皮への化合物の投与に適している。製剤は、ヒト等の哺乳類への適用前に滅菌されてもよい。

20

【0033】

・50%のPEG400、15%のTranscutol (登録商標) P、25%のエタノール、および10%のDMSOを含む非水性製剤を、次の一般的なプロセスを用いて製造した：10gのPEG400、3gのTranscutol (登録商標) P、5gのエタノールおよび2gのDMSOを透明なバイアルに加えた。その後、攪拌子を用いて均一になるまで混合物を攪拌した。

【0034】

・10%のPEG400、20%のTranscutol (登録商標) HP、45%のエタノール、および25%の水を含む水性製剤1を、次の一般的なプロセスを用いて製造した：大きな琥珀色のパイレックスボトルに、1) 19.98gのPEG400を加え、2) 40.07gのTranscutol (登録商標) HPを加え、3) 90gのエタノールを加え、4) 50.03gの水を加え、5) 磁気攪拌子を用いて混合物を30分間800rpmで攪拌した。

30

【0035】

・10%のポリエチレングリコール、20%のTranscutol (登録商標) HP、45%のエタノール、および25%の水を含む水性製剤2を、次の一般的なプロセスを用いて製造した：大きな琥珀色のパイレックスボトルに、1) 10.03gのポリエチレングリコールを加え、2) 20.03gのTranscutol (登録商標) HPを加え、3) 44.99gのエタノールを加え、4) 25.02gの水を加え、5) 磁気攪拌子を用いて混合物を30分間800rpmで攪拌した。

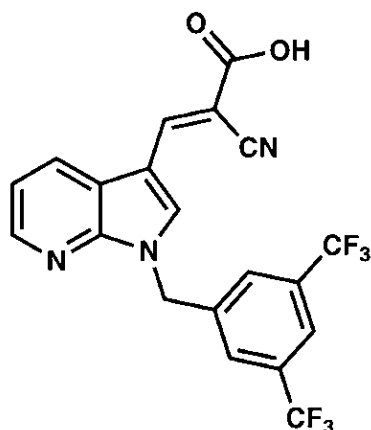
40

【0036】

以下に示すいくつかの化合物の、記載された製剤における溶解度を以下に示す。

【0037】

【化 1 0】



10

(E)-3-(1-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-

ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)-2-シアノアクリル酸 (参照化合物)

【0038】

(溶解性の結果)

20

水性製剤 1 : 0.5 mg の参照化合物および 9.9996 g の水性製剤 1 (0.005 % w/w) を、600 RPM で 1 時間攪拌した。参照化合物は 1 時間後に溶解しないままであった。

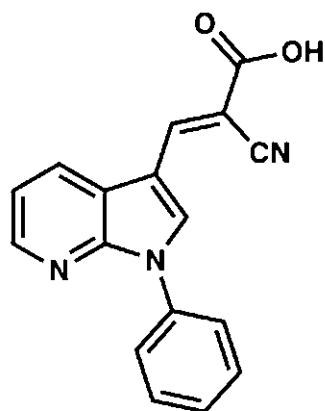
水性製剤 2 : 0.5 mg の参照化合物および 10.0006 g の水性製剤 2 (0.005 % w/w) を、600 RPM で 1 時間攪拌した。参照化合物は 1 時間後に溶解しないままであった。

水性製剤 2 : 0.5 mg の参照化合物および 2000.1 mg の水性製剤 2 (0.025 % w/w) を、600 RPM で 1 時間攪拌した。参照化合物は 1 時間後に溶解しないままであった。

【0039】

30

【化 1 1】



40

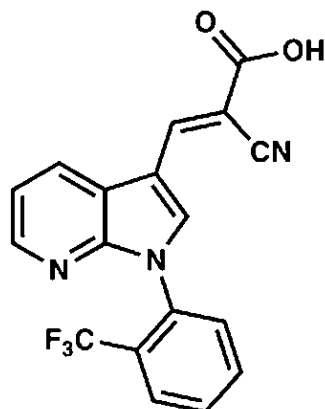
(E)-2-シアノ-3-(1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)アクリル酸(化合物 1)

【0040】

^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, 13

50

4.3, 130.0 (2C), 129.5, 128.5, 125.0 (2C), 120.4, 119.5, 118.4, 109.7, 98.1.
 【0041】
 【化12】



10

(*E*)-2-シアノ-3-(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)アクリル酸 (化合物2)

【0042】
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).
¹³C 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.

20

【0043】

(溶解性の結果)

非水性製剤：0.75% w/wの化合物2は1時間後に溶解し、1% w/wの化合物2は1時間後に溶解しないままであった。

30

【0044】

水性製剤1：

・1. 1mgの化合物2および1000mgの水性製剤1 (0.1% w/w)を600RPMで1時間攪拌した。化合物2は1時間後に溶解した。

・2. 1mgの化合物2および997.8mgの水性製剤1 (0.2% w/w)を600RPMで1時間攪拌した。化合物2は1時間後に溶解しないままであった。

【0045】

水性製剤2：

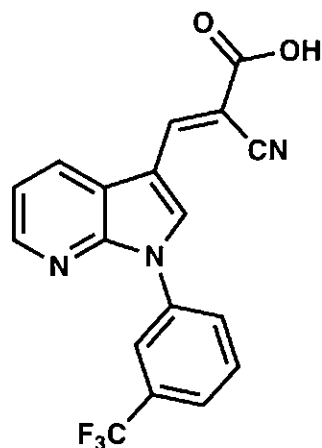
・1. 0mgの化合物2および1019.1mgの水性製剤2 (0.1% w/w)を600RPMで1時間攪拌した。化合物2は1時間後に溶解した。

・2. 0mgの化合物2および1004.6mgの水性製剤2 (0.2% w/w)を600RPMで1時間攪拌した。化合物2は1時間後に溶解しないままであった。

40

【0046】

【化 1 3】



10

(E)-2-シアノ-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アクリル酸 (化合物3)

【0047】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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).

20

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) 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.

【0048】

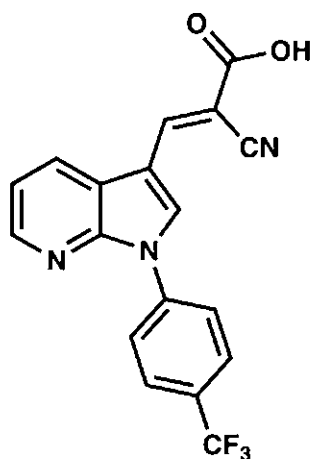
(溶解性の結果)

非水性製剤：0.1% w/wの化合物3は1時間後に溶解し、0.2% w/wの化合物3は24時間後に溶解しないままであった。

30

【0049】

【化 1 4】



40

(E)-2-シアノ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アクリル酸 (化合物4)

50

【0050】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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).
 ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) 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.

【0051】

(溶解性の結果)

非水性製剤：0.5% w/wの化合物4は1時間後に溶解し、0.75% w/wの化合物4は1時間後に溶解しないままであった。

10

【0052】

2021年6月21日に「毛髪の生育を調節するための組成物および方法」という発明の名称で出願されたPCT/US2021/039502の43～46ページ、実施例16に記載されたものと同様（本アッセイで無傷の初代ケラチノサイトを用いたことを除く）のアッセイが、本明細書に記載される化合物のいくつかで行われた。初代新生児ヒト表皮ケラチノサイト（HEKn; Thermo Fisher, C0015C）は、EpiLife（商標）培地（Thermo Fisher, MEPI500CA）、ヒトケラチノサイト成長サプリメント（Thermo Fisher, S0015）、およびPrimocin（Fisher Scientific, NC9392943）を含むHEKn培地で培養された。XF96マイクロプレート（Agilent）に、1ウェルあたり8,000個の細胞を播種し、37℃、5% CO₂、95% 空気で、細胞培養インキュベーターでプレートを加湿した。培地はSeahorse解析前の6～7日間毎日交換した。

20

【0053】

試験化合物についてミトコンドリア酸化阻害でのIC₅₀値は1 μM 未満であり、いくつかの場合では100 nM未満であった。

【0054】

特に明記しない限り、明細書および特許請求の範囲で使用される成分量、分子量、反応条件などの量を表すすべての数字は、すべての事例において、「約」という用語によって加減されると理解されるべきである。したがって、反対に示されない限り、本明細書および添付する特許請求の範囲に示す数値パラメータは、得られようとする所望の特性に応じて変動し得る近似値である。少なくとも、等価物としての適用を特許請求の範囲に限定しようとするものではなく、各数値パラメータは、報告された有効数字の数に照らして、通常の丸め手段を適用することによって、少なくとも解釈されるべきである。

30

【0055】

本発明を説明する文脈で（特に以下の請求項の文脈で）使用される用語「a」、「an」、「the」、および類似の言及は、別段の記載がない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数形および複数形の両方をカバーすると解釈されるべきである。本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書に別段の記載がない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実行し得る。本明細書で提供されるあらゆる全ての実施例、または例示的な言語（例えば、「のような」）の使用は、本発明をよりよく明らかにすることを意図しており、請求項の範囲を限定するものではない。本明細書中の記載は、本発明の実施に不可欠な、請求項以外の要素を示すものと解釈されるべきではない。

40

【0056】

本明細書に開示した代替要素または実施形態のグループ化は、限定として解釈されるべきではない。各グループの構成要素は、個別に、またはグループの他の構成要素または本明細書で見られる他の要素との任意の組み合わせで参照され、主張され得る。利便性や特許性の理由から、グループの1以上の構成要素が、グループに含まれるか、またはグルー

50

ブから削除されることが予想される。

【 0 0 5 7 】

本明細書では、発明者が知る本発明を実施するための最良の形態を含む、いくつかの実施形態について説明する。もちろん、これらの説明された実施形態の変形は、前述の説明を読めば当業者に明らかであろう。発明者は、当業者がそのような変形を適切に使用することを期待し、発明者は、本明細書に具体的に記載した以外の方法で本発明を実施することを意図している。したがって、請求項は、適用される法律によって許可されるように、特許請求の範囲に記載された主題の変更および同等物の一切を含む。さらに、本明細書に別段の記載がない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、考えうるあらゆる変形をした上述の要素の組み合わせが意図される。

10

【 0 0 5 8 】

最後に、本明細書に開示された実施形態は、請求項の原理を例示するものであることを理解すべきである。採用され得る他の変更は、請求項の範囲内である。したがって、限定ではなく実施例として、代替実施形態を本明細書の教示に従って利用することができる。したがって、特許請求の範囲は、示され、記載された実施形態のとおりに正確に限定されるものではない。

【 0 0 5 9 】

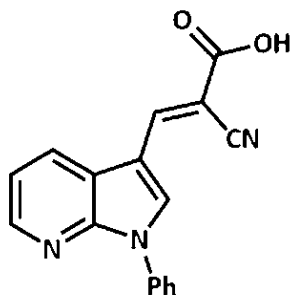
(付 記)

(付 記 1)

式：

20

【 化 1 5 】



30

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

Ph は、任意に置換されたフェニルである、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 6 0 】

(付 記 2)

Ph はトリフルオロメチルフェニルである、付記 1 に記載の化合物。

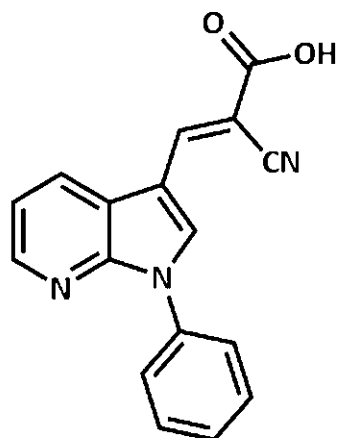
【 0 0 6 1 】

(付 記 3)

40

50

【化 1 6】



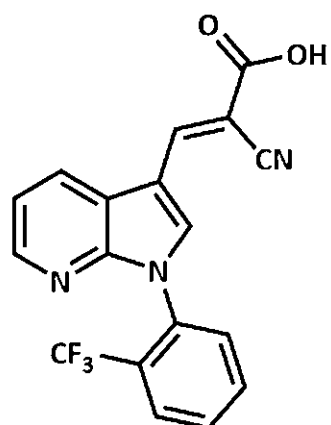
10

、またはその薬学的に許容される塩である、
付記 1 に記載の化合物。

【 0 0 6 2】

(付 記 4)

【化 1 7】



20

、またはその薬学的に許容される塩である、
付記 1 に記載の化合物。

【 0 0 6 3】

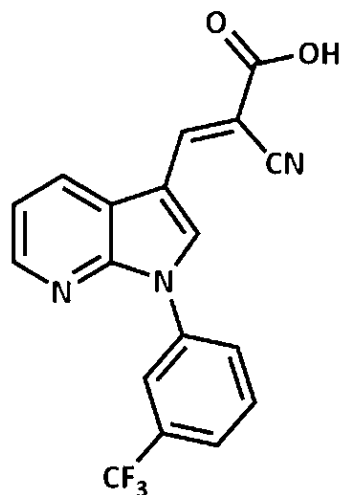
(付 記 5)

30

40

50

【化 1 8】



10

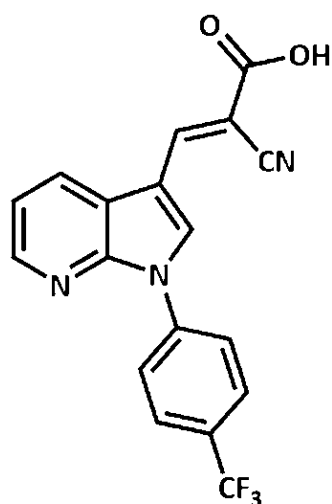
、またはその薬学的に許容される塩である、
付記 1 に記載の化合物。

【 0 0 6 4】

(付記 6)

20

【化 1 9】



30

、またはその薬学的に許容される塩である、
付記 1 に記載の化合物。

【 0 0 6 5】

(付記 7)

40

付記 1 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物を含む、医薬組成物。

【 0 0 6 6】

(付記 8)

付記 1 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物を含む、毛髪を生育させるための医薬組成物。

【 0 0 6 7】

(付記 9)

哺乳類の皮膚の、毛髪の生育が意図される領域に、付記 1 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物を投与することを含む、毛髪を生育させる方法。

【 0 0 6 8】

50

(付記 10)

毛髪を生育させるための医薬の製造における、付記 1 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【0069】

(付記 11)

毛髪の生育を必要とする哺乳類に、付記 1 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物を投与することを含む、毛髪を生育させる方法。

【0070】

(付記 12)

治療を必要とする哺乳類に、付記 1 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物を投与することを含む、毛髪の生育に影響する障害を治療する方法。 10

【0071】

(付記 13)

前記障害は、脱毛症または禿頭である、付記 12 に記載の方法。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/082185

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61P17/14 A61K31/437
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/006359 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]; LOWRY WILLIAM E [US] ET AL.) 3 January 2019 (2019-01-03) cited in the application whole document, particularly claims and compounds JXL001, 012, 013, 014, 026, 027, 028, 029, 035, 093 and JXL069 -----	1-13
X	WO 2020/142413 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]) 9 July 2020 (2020-07-09) Whole document, particularly claim 1 and examples -----	1-13
X,P	WO 2022/006039 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]; PELAGE PHARMACEUTICALS INC [US]) 6 January 2022 (2022-01-06) Whole document, particularly claims 70-74 ----- -/--	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2023

Date of mailing of the international search report

16/03/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sahagún Krause, H

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/082185

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2022/006040 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]; PELAGE PHARMACEUTICALS INC [US]) 6 January 2022 (2022-01-06) cited in the application Whole document, particularly claim 1 and examples -----	1-13

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/082185

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019006359 A1	03-01-2019	AR 114075 A1	15-07-2020
		AU 2018294351 A1	05-12-2019
		BR 112019026080 A2	30-06-2020
		CA 3067746 A1	03-01-2019
		CL 2019003886 A1	22-05-2020
		CN 110944634 A	31-03-2020
		EA 202090179 A1	24-04-2020
		EP 3644989 A1	06-05-2020
		IL 271443 A	30-01-2020
		JP 7221227 B2	13-02-2023
		JP 2020526484 A	31-08-2020
		KR 20200022480 A	03-03-2020
		PE 20200743 A1	24-07-2020
		US 2020157093 A1	21-05-2020
		US 2022153738 A1	19-05-2022
		WO 2019006359 A1	03-01-2019
WO 2020142413 A1	09-07-2020	AR 117555 A1	11-08-2021
		AU 2019418584 A1	08-07-2021
		CA 3124820 A1	09-07-2020
		CN 113631555 A	09-11-2021
		EP 3906240 A1	10-11-2021
		IL 284397 A	31-08-2021
		JP 2022516136 A	24-02-2022
		KR 20210110817 A	09-09-2021
		SG 11202106471R A	29-07-2021
		US 2022048908 A1	17-02-2022
		WO 2020142413 A1	09-07-2020
WO 2022006039 A1	06-01-2022	TW 202216708 A	01-05-2022
		WO 2022006039 A1	06-01-2022
WO 2022006040 A1	06-01-2022	AR 122814 A1	05-10-2022
		AR 122815 A1	05-10-2022
		TW 202216709 A	01-05-2022
		WO 2022006040 A1	06-01-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 Q

7/00

テーマコード (参考)

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX
,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. パイレックス

アメリカ合衆国 9 0 0 2 4 カリフォルニア州 ロサンゼルス サウスビバリーグレンブールバー
ド 1 3 7 1 アpartment 3 0 4

(72)発明者 ジル、ダニエル ウォルター

アメリカ合衆国 9 2 6 2 5 カリフォルニア州 コロナデルマー ポイントデルマー 2 5 4 1

F ターム (参考) 4C083 AC851 AC852 BB53 CC37 DD23 EE50 FF01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 MA16 MA63 NA14 ZA92