

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和4年11月22日(2022.11.22)

【国際公開番号】WO2020/106306  
 【公表番号】特表2022-511730(P2022-511730A)  
 【公表日】令和4年2月1日(2022.2.1)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-018  
 【出願番号】特願2021-527847(P2021-527847)

【国際特許分類】

10

- C 0 7 C 2 5 5 / 5 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- C 0 7 D 2 0 5 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- C 0 7 D 3 0 5 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- C 0 7 D 2 0 7 / 1 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- C 0 7 D 2 6 1 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- C 0 7 D 2 1 3 / 8 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 2 7 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 4 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 7 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 3 5 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 2 5 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 1 7 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 9 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 P 2 7 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 3 9 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 3 3 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- A 6 1 K 3 1 / 4 5 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )
- C 0 7 C 2 5 9 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

20

【F I】

30

- C 0 7 C 2 5 5 / 5 8
- C 0 7 D 2 0 5 / 0 4 C S P
- C 0 7 D 3 0 5 / 0 6
- C 0 7 D 2 0 7 / 1 2
- C 0 7 D 2 6 1 / 0 4
- C 0 7 D 2 1 3 / 8 4
- A 6 1 K 3 1 / 2 7 5
- A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1
- A 6 1 P 1 7 / 0 0
- A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 0 5
- A 6 1 P 3 5 / 0 0
- A 6 1 P 2 5 / 0 0
- A 6 1 P 1 7 / 0 6
- A 6 1 P 9 / 0 0
- A 6 1 P 2 7 / 0 2
- A 6 1 K 3 1 / 3 9 7
- A 6 1 K 3 1 / 3 3 7
- A 6 1 K 3 1 / 4 2
- A 6 1 K 3 1 / 4 5 5
- C 0 7 C 2 5 9 / 1 0

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和4年11月14日(2022.11.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

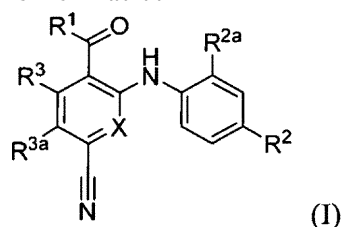
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

10

式(1)の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、および/もしくは薬学的に許容される塩：



式中、

20

Xは $-CR^{3b}$ またはNであり；

$R^1$ は $-OR^4$ 、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-N(OR^{5b})R^{5a}$ 、あるいは無置換のまたは1もしくは2個の $R^6$ で置換されているN結合ヘテロシクロアルキルであり；

$R^2$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり；

$R^{2a}$ はハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^3$ 、 $R^{3a}$ 、および $R^{3b}$ はそれぞれ独立に水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり；

$R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^{5b}$ はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $R^7-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基はそれぞれ無置換であるかまたは1~6個の $R^6$ で置換されており；

30

$R^{5a}$ は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 $R^6$ は独立にハロ、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

40

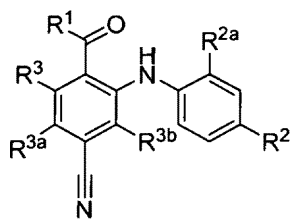
$R^7$ はヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、ヒドロキシアミノ、またはN- $C_1 \sim C_6$ アルキルヒドロキシアミノであり；

但し、該化合物は、6-シアノ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-5-メチルニコチン酸エチルではない。

【請求項2】

式1a：

50

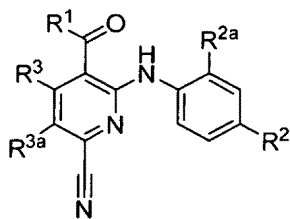


(Ia)

を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

式Ib:



(Ib)

を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

$R^3$ 、 $R^{3a}$ 、および $R^{3b}$ がそれぞれ独立に水素、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、  
請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

10

20

【請求項5】

$R^3$ が水素である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項6】

$R^{3a}$ が水素である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項7】

$R^{3b}$ が水素である、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。

【請求項8】

$R^{3b}$ がハロである、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。

【請求項9】

$R^{3b}$ がフルオロである、請求項1～6および8のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項10】

$R^2$ がハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項11】

$R^2$ がハロである、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項12】

$R^2$ がヨードである、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項13】

$R^2$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項14】

$R^2$ が $CH_3$ である、請求項1～10および13のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項15】

$R^{2a}$ がハロである、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項16】

$R^{2a}$ がフルオロである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項17】

$R^{2a}$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項18】

$R^{2a}$ がメチルである、請求項1～14および17のいずれか一項記載の化合物。

【請求項19】

50

$R^1$ が $-OR^4$ 、 $-NR^5R^{5a}$ 、または $-N(OR^{5b})R^{5a}$ である、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物。

【請求項20】

$R^1$ が $-OR^4$ であり； $R^4$ が $R^7-C(O)-C_1\sim C_6$ アルキルであり；かつ $R^7$ がヒドロキシ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、アミノ、またはヒドロキシアミノである、請求項1～19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項21】

$R^1$ が $-OR^4$ であり、かつ $R^4$ が水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル- $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ- $C_1\sim C_6$ アルキル、アミノ- $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ- $C_1\sim C_6$ アルキル、ジ-( $C_1\sim C_6$ アルキル)アミノ- $C_1\sim C_6$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル- $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_3\sim C_8$ シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基はそれぞれ無置換であるかまたは1～6個の $R^6$ で置換されており、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1\sim C_6$ アルキルである、請求項1～19のいずれか一項記載の化合物。

10

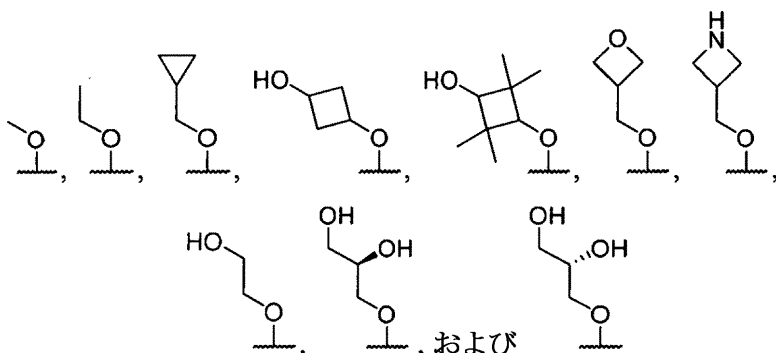
【請求項22】

$R^1$ が $-OR^4$ であり、かつ $R^4$ が $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキルである、請求項1～19および21のいずれか一項記載の化合物。

【請求項23】

$R^1$ が、 $-OH$ 、

20



30

からなる群より選択される、請求項1～19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項24】

$R^1$ が $-NR^5R^{5a}$ であり、かつ $R^5$ が水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル- $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ- $C_1\sim C_6$ アルキル、アミノ- $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ- $C_1\sim C_6$ アルキル、ジ-( $C_1\sim C_6$ アルキル)アミノ- $C_1\sim C_6$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル- $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_3\sim C_8$ シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基はそれぞれ無置換であるかまたは1～6個の $R^6$ で置換されており、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1\sim C_6$ アルキルである、請求項1～19のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項25】

$R^1$ が $-NR^5R^{5a}$ であり、かつ $R^5$ が無置換のまたは1～6個の $R^6$ で置換された $C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1\sim C_6$ アルキルである、請求項1～19および24のいずれか一項記載の化合物。

【請求項26】

$R^1$ が $-NR^5R^{5a}$ であり、かつ $R^5$ が $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキルである、請求項1～19および24のいずれか一項記載の化合物。

【請求項27】

$R^1$ が $-NR^5R^{5a}$ であり、かつ $R^5$ がアミノ- $C_1\sim C_6$ アルキルである、請求項1～19および

50

び24のいずれか一項記載の化合物。

【請求項28】

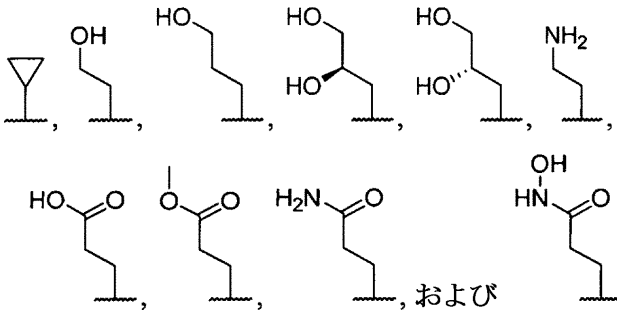
$R^1$ が $-NR^5R^{5a}$ であり、かつ $R^5$ がヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここでヘテロシクロアルキル基は無置換であるかまたは1~6個の $R^6$ で置換されており、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1~19および24のいずれか一項記載の化合物。

【請求項29】

$R^1$ が $-NR^5R^{5a}$ であり； $R^5$ が $R^7-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり；かつ $R^7$ がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、またはヒドロキシアミノである、請求項1~19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項30】

$R^1$ が $-NR^5R^{5a}$ であり； $R^5$ が、水素、



からなる群より選択される、請求項1~19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項31】

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5b}$ が水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基はそれぞれ無置換であるかまたは1~6個の $R^6$ で置換されており、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1~19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項32】

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5b}$ が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基は無置換であるかまたは1~6個の $R^6$ で置換されており、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1~19および31のいずれか一項記載の化合物。

【請求項33】

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5b}$ が $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルである、請求項1~19および31のいずれか一項記載の化合物。

【請求項34】

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5b}$ がアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1~19および31のいずれか一項記載の化合物。

【請求項35】

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5b}$ がヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここでヘテロシクロアルキル基は無置換であるかまたは1~6個の $R^6$ で置換されており、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1~19および31のいずれか一項記載の化合物。

【請求項36】

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり； $R^{5b}$ が $R^7-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり；かつ $R^7$ がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、またはヒドロキシアミノである、請求項1~19お

10

20

30

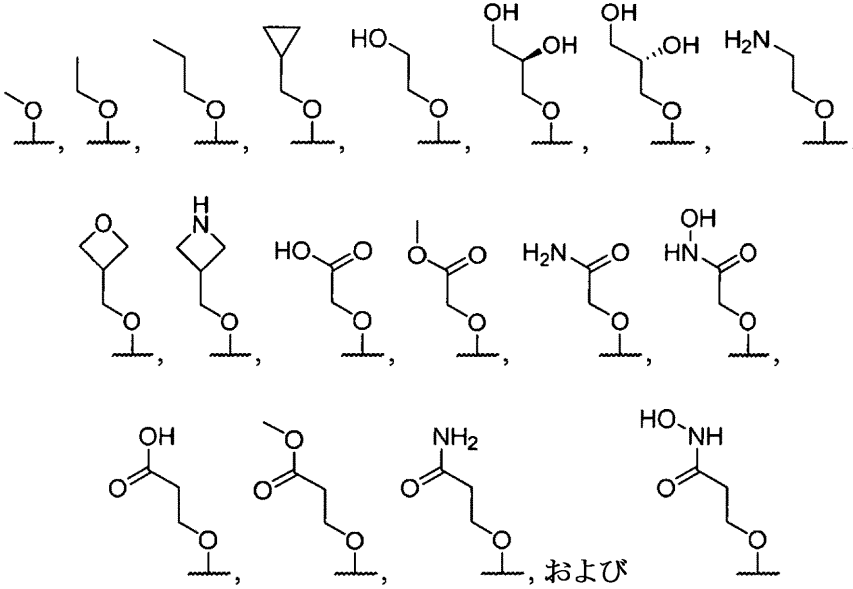
40

50

よび31のいずれか一項記載の化合物。

【請求項37】

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり； $-OR^{5b}$ が、 $-OH$ 、



10

20

からなる群より選択される、請求項1～19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項38】

$R^1$ が $-NR^{5a}$ または $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5a}$ が水素である、請求項1～19および24～37のいずれか一項記載の化合物。

【請求項39】

$R^1$ が $-NR^{5a}$ または $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5a}$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～19および24～37のいずれか一項記載の化合物。

【請求項40】

$R^1$ が、無置換のまたは1もしくは2個の $R^6$ で置換されたN結合ヘテロシクロアルキルである、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項41】

N結合ヘテロシクロアルキルがN結合アゼチジニル、N結合ピロリジニル、またはN結合イソキサゾリジニルである、請求項1～18および40のいずれか一項記載の化合物。

【請求項42】

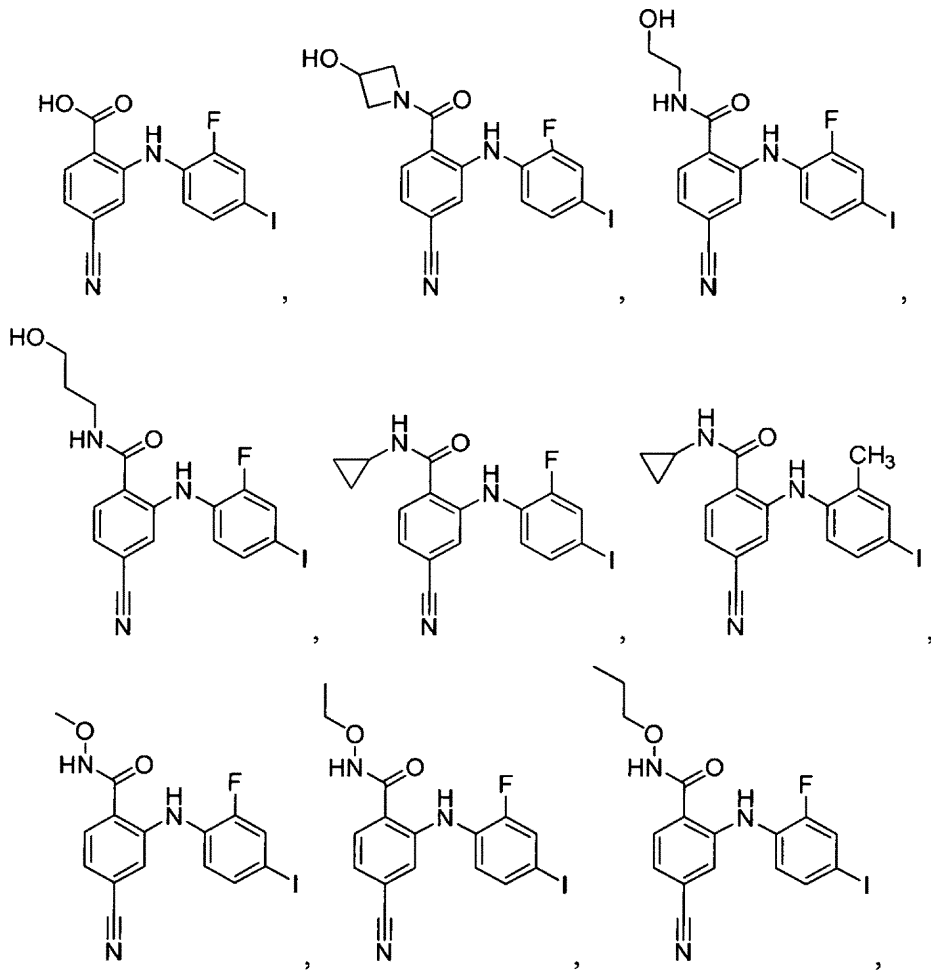
各 $R^6$ が独立にヒドロキシ、オキソ、またはアミノである、請求項1～18および40～41のいずれか一項記載の化合物。

【請求項43】

下記：

40

50



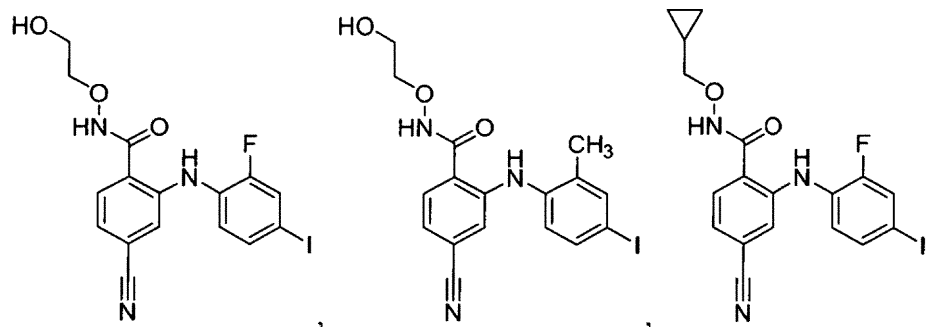
10

20

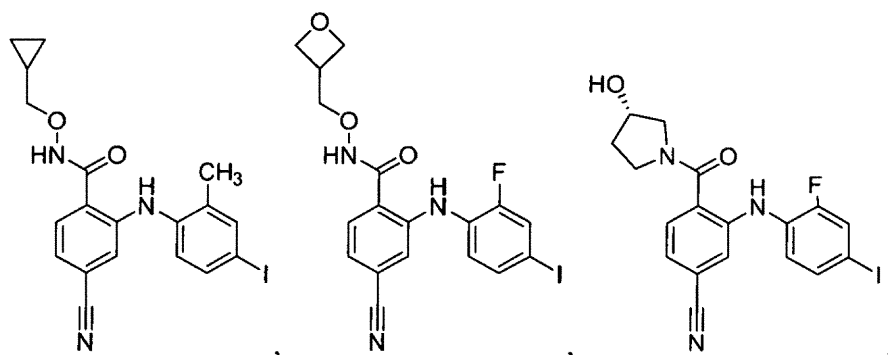
30

40

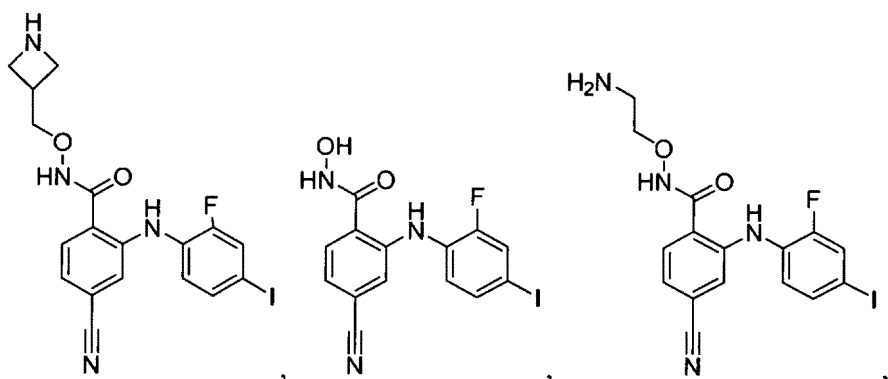
50



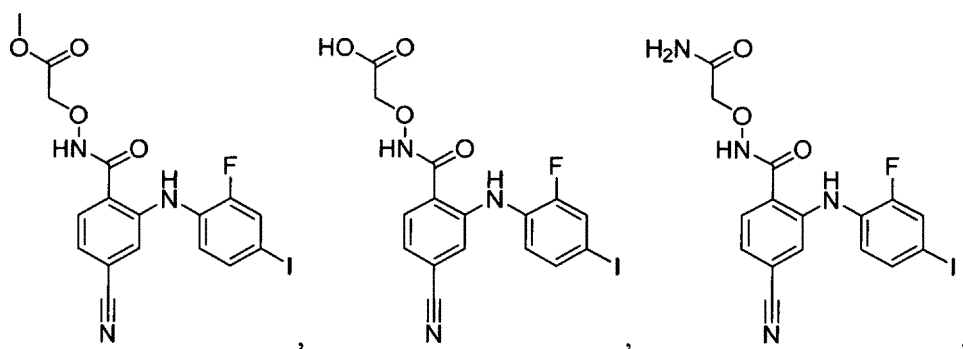
10



20

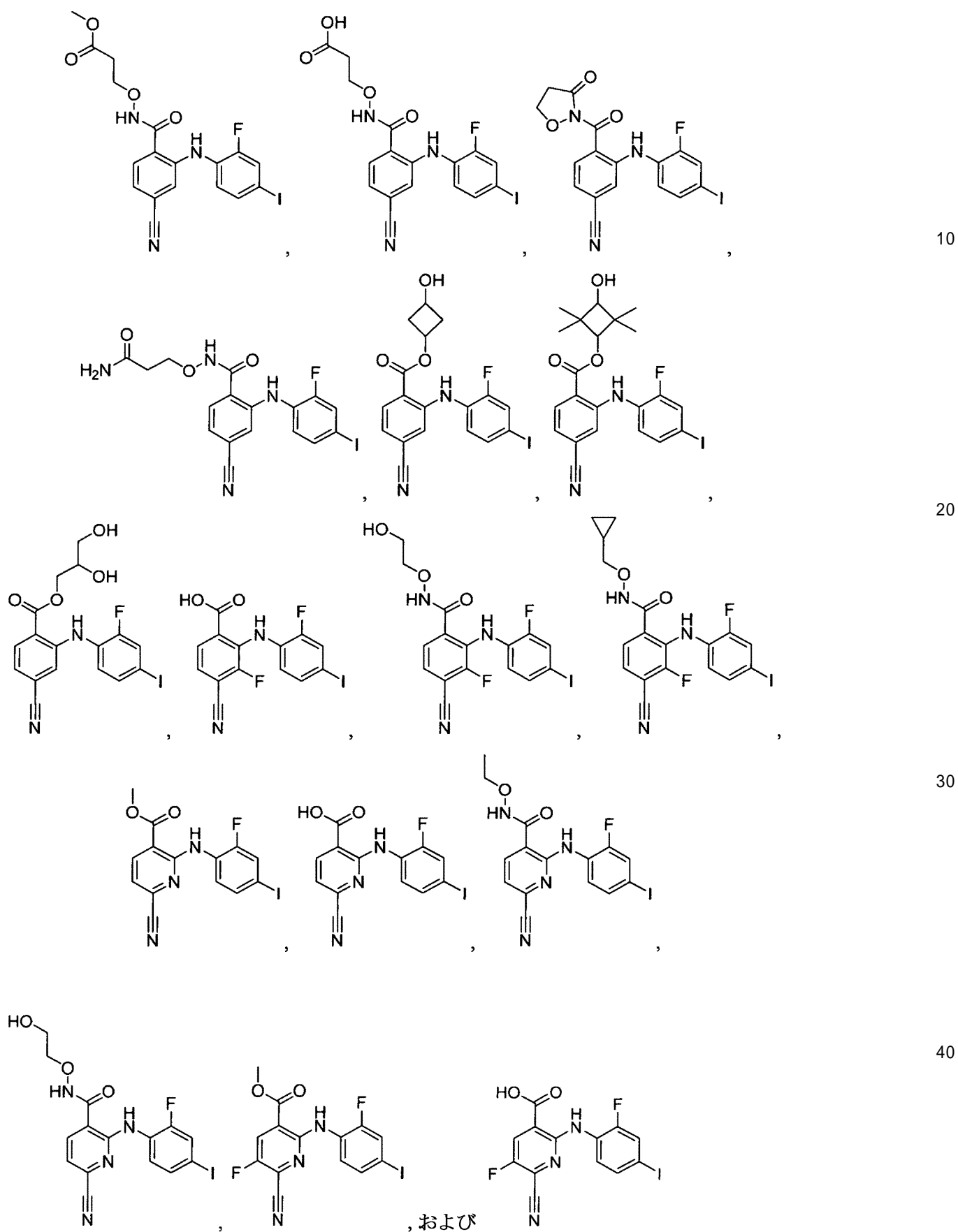


30



40

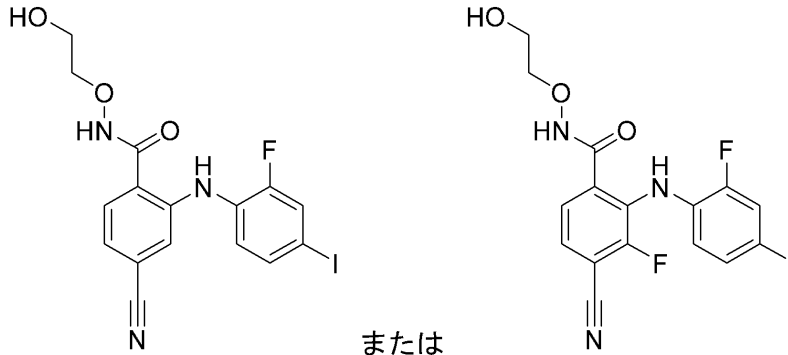
50



からなる群より選択される、請求項1記載の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、および/もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項44】

下記式：



10

によって表される、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項45】

MEK阻害剤反応性障害、MEK阻害剤反応性皮膚障害、MEK仲介性障害もしくは疾患、またはMEK仲介性皮膚障害の処置のための、請求項1～44のいずれか一項記載の化合物、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物であって、それを必要としている患者に投与される、前記薬学的組成物。

【請求項46】

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が、皮膚RAS病、神経線維腫症1型、皮膚神経線維腫、皮下神経線維腫、および表在性叢状神経線維腫からなる群より選択される、請求項45記載の薬学的組成物。

【請求項47】

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が神経線維腫症1型である、請求項45記載の薬学的組成物。

【請求項48】

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が皮膚神経線維腫である、請求項45記載の薬学的組成物。

【請求項49】

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が皮下神経線維腫である、請求項45記載の薬学的組成物。

【請求項50】

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が表在性叢状神経線維腫である、請求項45記載の薬学的組成物。

【請求項51】

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が皮膚RAS病である、請求項45記載の薬学的組成物。

【請求項52】

皮膚RAS病が、乾癬、ケラトア坎トーマ(KA)、過角化症、乳頭腫、ヌーナン症候群(NS)、心臓・顔・皮膚症候群(CFC)、コステロ症候群(顔・皮膚・骨格(faciocutaneoskeletal)症候群またはFCS症候群)、眼外胚葉症候群、カフェオレ斑、および多発性黒子症候群(旧称レオパード症候群)からなる群より選択される、請求項51記載の薬学的組成物。

40

【請求項53】

外用投与、経皮投与、または病巣内投与される、請求項45～52のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

50

【補正方法】変更

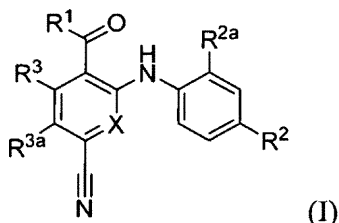
【補正の内容】

【0008】

第3の局面において、MEK阻害剤反応性障害、MEK阻害剤反応性皮膚障害、MEK仲介性障害もしくは疾患、またはMEK仲介性皮膚障害を処置する方法であって、治療的有効量の式(1)の化合物または式(1)の化合物の組成物を、それを必要とする患者に投与し、それにより障害または疾患を処置する段階を含む方法が、本明細書において提供される。

[本発明1001]

式(1)の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、および/もしくは薬学的に許容される塩；



式中、

Xは $-CR^{3b}$ またはNであり；

$R^1$ は $-OR^4$ 、 $-NR^{5a}$ 、 $-N(OR^{5b})R^{5a}$ 、あるいは無置換のまたは1もしくは2個の $R^6$ で置換されているN結合ヘテロシクロアルキルであり；

$R^2$ は八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり；

$R^{2a}$ は八口または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^3$ 、 $R^{3a}$ 、および $R^{3b}$ はそれぞれ独立に水素、八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり；

$R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^{5b}$ はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $R^7-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基はそれぞれ無置換であるかまたは1~6個の $R^6$ で置換されており；

$R^{5a}$ は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 $R^6$ は独立に八口、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ 八口アルキル、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^7$ はヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、ヒドロキシアミノ、またはN- $C_1 \sim C_6$ アルキルヒドロキシアミノであり；

但し、該化合物は、6-シアノ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-5-メチルニコチン酸エチルではない。

[本発明1002]

式1a：

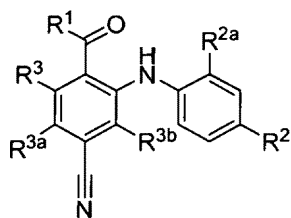
10

20

30

40

50

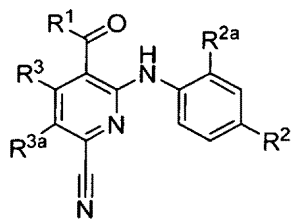


(Ia)

を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

式Ib:



(Ib)

を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1004]

$R^3$ 、 $R^{3a}$ 、および $R^{3b}$ がそれぞれ独立に水素、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、  
本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1005]

$R^3$ が水素である、本発明1001~1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

$R^{3a}$ が水素である、本発明1001~1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

$R^{3b}$ が水素である、本発明1001~1006のいずれかの化合物。

[本発明1008]

$R^{3b}$ がハロである、本発明1001~1006のいずれかの化合物。

[本発明1009]

$R^{3b}$ がフルオロである、本発明1001~1006および1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

$R^2$ がハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001~1009のいずれかの化合物。

[本発明1011]

$R^2$ がハロである、本発明1001~1010のいずれかの化合物。

[本発明1012]

$R^2$ がヨードである、本発明1001~1011のいずれかの化合物。

[本発明1013]

$R^2$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001~1010のいずれかの化合物。

[本発明1014]

$R^2$ が $CH_3$ である、本発明1001~1010および1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

$R^{2a}$ がハロである、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

$R^{2a}$ がフルオロである、本発明1001~1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

$R^{2a}$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1018]

$R^{2a}$ がメチルである、本発明1001~1014および1017のいずれかの化合物。

[本発明1019]

10

20

30

40

50

R<sup>1</sup>が-OR<sup>4</sup>であり；R<sup>4</sup>がR<sup>7</sup>-C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり；かつR<sup>7</sup>がヒドロキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、アミノ、またはヒドロキシアミノである、本発明1001~1020のいずれかの化合物。

[本発明1020]

R<sup>1</sup>が-OR<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>、または-N(OR<sup>5b</sup>)R<sup>5a</sup>である、本発明1001~1018のいずれかの化合物。

[本発明1021]

R<sup>1</sup>が-OR<sup>4</sup>であり、かつR<sup>4</sup>が水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アミノ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ジ-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)アミノ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり、ここでC<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基はそれぞれ無置換であるかまたは1~6個のR<sup>6</sup>で置換されており、かつ各R<sup>6</sup>が独立にヒドロキシまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルである、本発明1001~1020のいずれかの化合物。

10

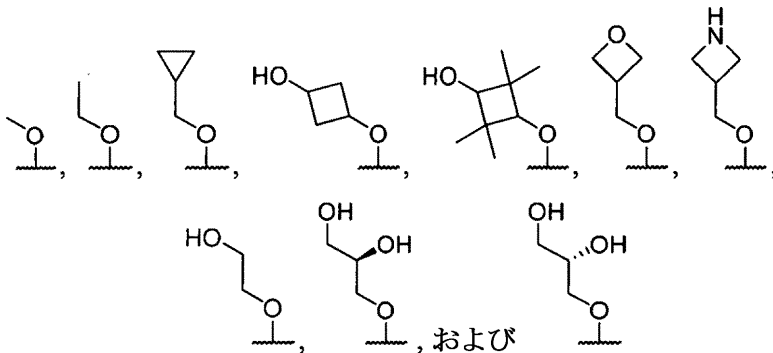
[本発明1022]

R<sup>1</sup>が-OR<sup>4</sup>であり、かつR<sup>4</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキルである、本発明1001~1021のいずれかの化合物。

[本発明1023]

R<sup>1</sup>が、-OH、

20



30

からなる群より選択される、本発明1001~1021のいずれかの化合物。

[本発明1024]

R<sup>1</sup>が-NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>であり、かつR<sup>5</sup>が水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アミノ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ジ-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)アミノ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり、ここでC<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基はそれぞれ無置換であるかまたは1~6個のR<sup>6</sup>で置換されており、かつ各R<sup>6</sup>が独立にヒドロキシまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルである、本発明1001~1020の

40

いずれかの化合物。

[本発明1025]

R<sup>1</sup>が-NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>であり、かつR<sup>5</sup>が無置換のまたは1~6個のR<sup>6</sup>で置換されたC<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキルであり、かつ各R<sup>6</sup>が独立にヒドロキシまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルである、本発明1001~1020および1024のいずれかの化合物。

[本発明1026]

R<sup>1</sup>が-NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>であり、かつR<sup>5</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキルである、本発明1001~1020および1024のいずれかの化合物。

[本発明1027]

R<sup>1</sup>が-NR<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>であり、かつR<sup>5</sup>がアミノ-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルである、本発明1001~102

50

0および1024のいずれかの化合物。

[本発明1028]

$R^1$ が $-NR^5R^{5a}$ であり、かつ $R^5$ がヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここでヘテロシクロアルキル基は無置換であるかまたは1~6個の $R^6$ で置換されており、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001~1020および1024のいずれかの化合物。

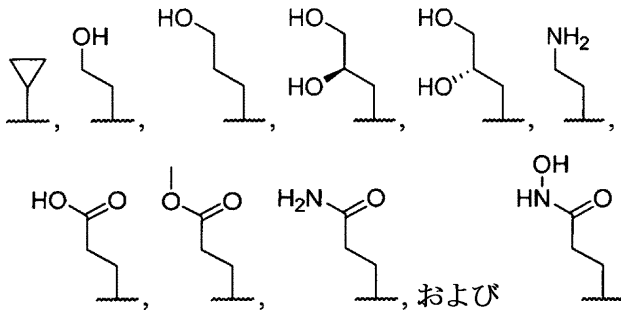
[本発明1029]

$R^1$ が $-NR^5R^{5a}$ であり； $R^5$ が $R^7-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり；かつ $R^7$ がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、またはヒドロキシアミノである、本発明1001~1020のいずれかの化合物。

10

[本発明1030]

$R^5$ が、水素、



20

からなる群より選択される、本発明1001~1020のいずれかの化合物。

[本発明1031]

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5b}$ が水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基はそれぞれ無置換であるかまたは1~6個の $R^6$ で置換されており、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001~1020のいずれかの化合物。

30

[本発明1032]

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5b}$ が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基は無置換であるかまたは1~6個の $R^6$ で置換されており、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001~1020および1031のいずれかの化合物。

[本発明1033]

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5b}$ が $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルである、本発明1001~1020および1031のいずれかの化合物。

[本発明1034]

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5b}$ がアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001~1020および1031のいずれかの化合物。

40

[本発明1035]

$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり、かつ $R^{5b}$ がヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここでヘテロシクロアルキル基は無置換であるかまたは1~6個の $R^6$ で置換されており、かつ各 $R^6$ が独立にヒドロキシまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001~1020および1031のいずれかの化合物。

[本発明1036]

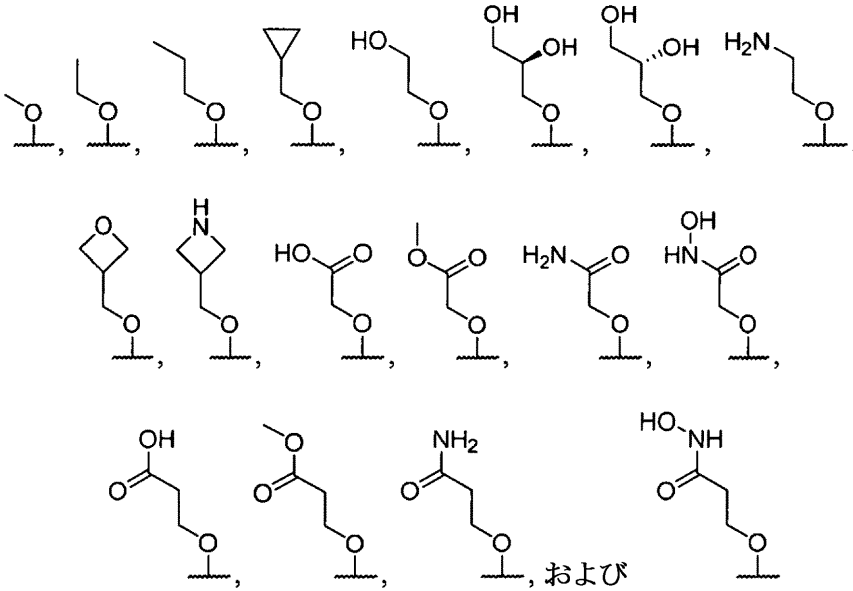
$R^1$ が $-N(OR^{5b})R^{5a}$ であり； $R^{5b}$ が $R^7-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり；かつ $R^7$ がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、またはヒドロキシアミノである、本発明1001~

50

1020および1031のいずれかの化合物。

[本発明1037]

-OR<sup>5b</sup>が、-OH、



10

20

からなる群より選択される、本発明1001～1020のいずれかの化合物。

[本発明1038]

R<sup>1</sup>が-NR<sup>5a</sup>または-N(OR<sup>5b</sup>)R<sup>5a</sup>であり、かつR<sup>5a</sup>が水素である、本発明1001～1020および1024～1037のいずれかの化合物。

[本発明1039]

R<sup>1</sup>が-NR<sup>5a</sup>または-N(OR<sup>5b</sup>)R<sup>5a</sup>であり、かつR<sup>5a</sup>がC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである、本発明1001～1020および1024～1037のいずれかの化合物。

[本発明1040]

R<sup>1</sup>が、無置換のまたは1もしくは2個のR<sup>6</sup>で置換されたN結合ヘテロシクロアルキルである、本発明1001～1018のいずれかの化合物。

30

[本発明1041]

N結合ヘテロシクロアルキルがN結合アゼチジニル、N結合ピロリジニル、またはN結合イソキサゾリジニルである、本発明1001～1018および1040のいずれかの化合物。

[本発明1042]

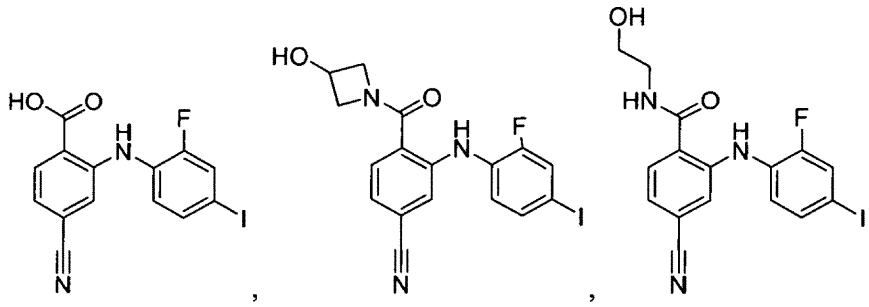
各R<sup>6</sup>が独立にヒドロキシ、オキソ、またはアミノである、本発明1001～1018および1040～1041のいずれかの化合物。

[本発明1043]

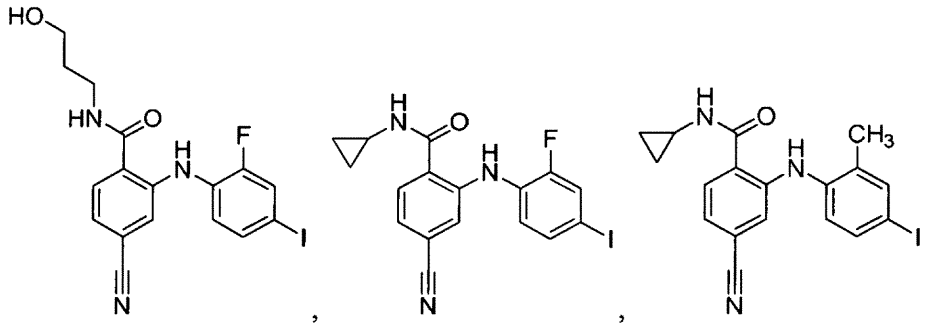
下記：

40

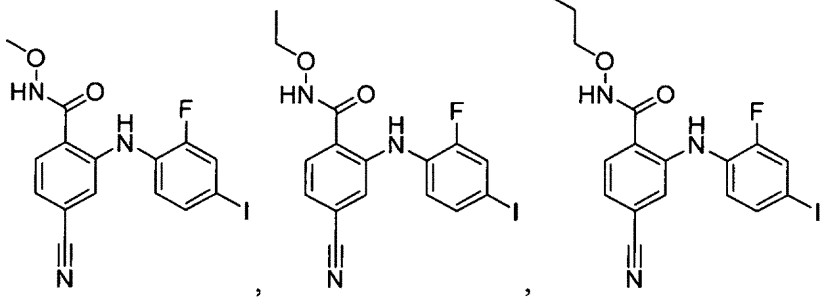
50



10



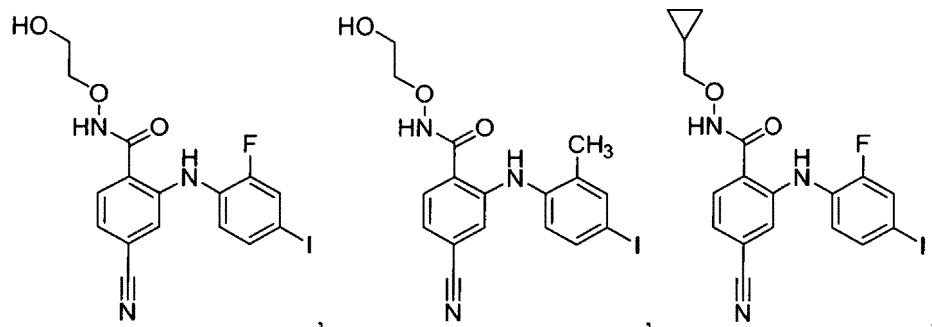
20



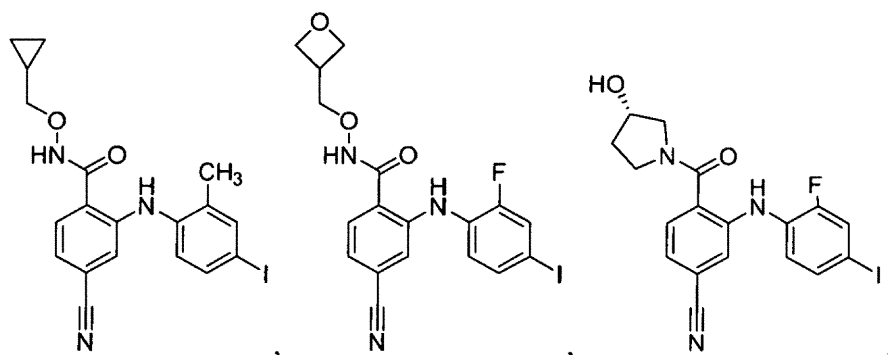
30

40

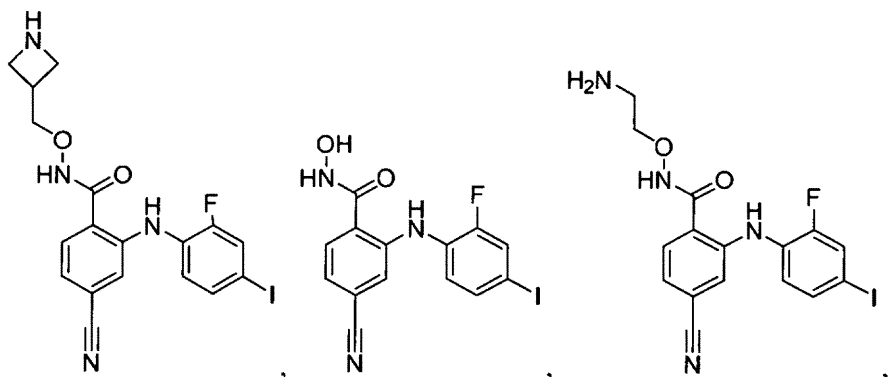
50



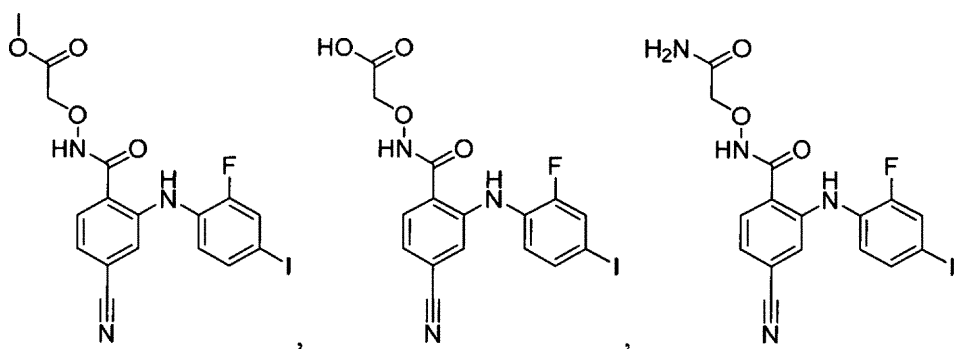
10



20

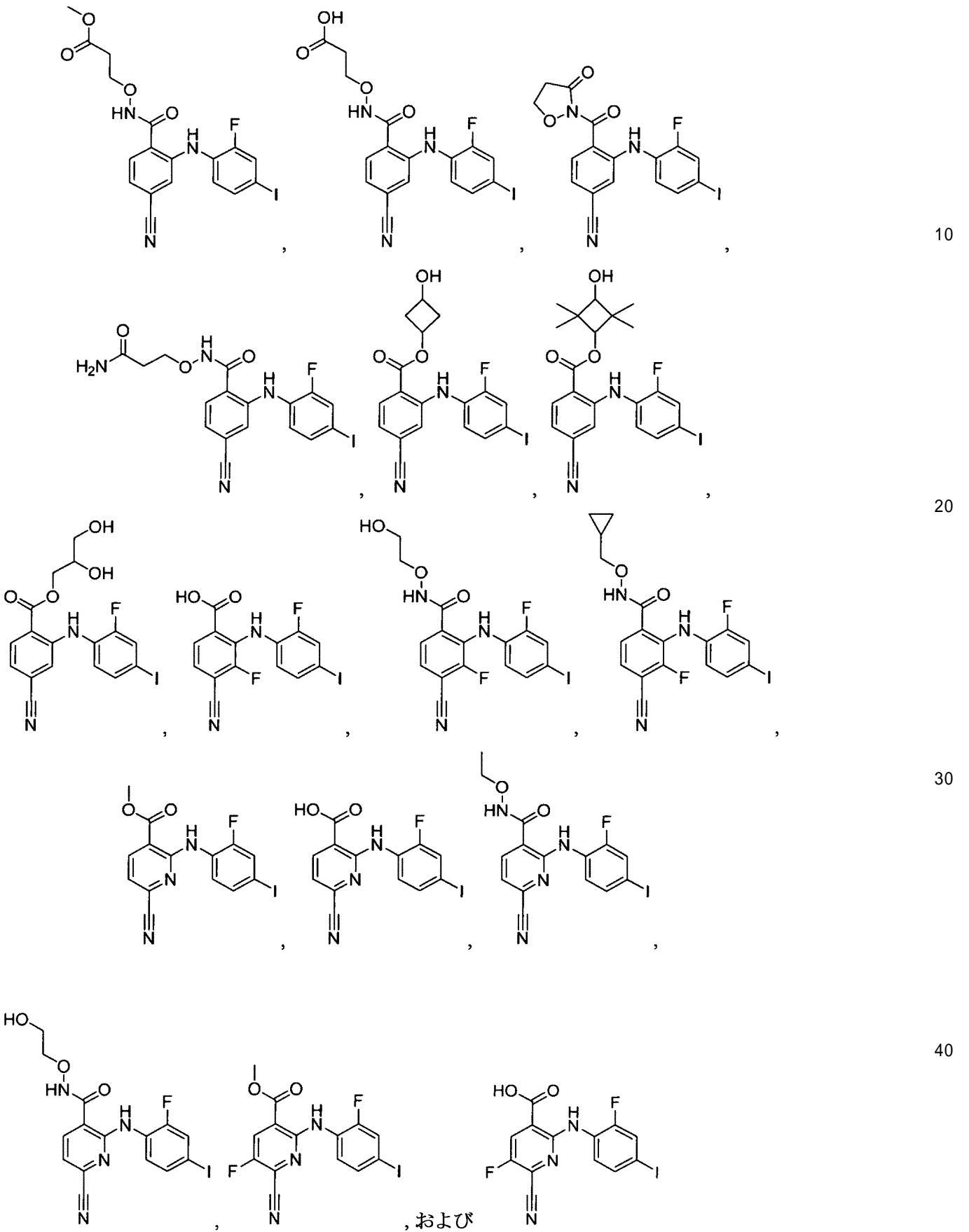


30



40

50



からなる群より選択される、本発明1001の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、および/もしくは薬学的に許容される塩。

[本発明1044]

本発明1001～1043のいずれかの化合物および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[本発明1045]

MEK阻害剤反応性障害、MEK阻害剤反応性皮膚障害、MEK仲介性障害もしくは疾患、またはMEK仲介性皮膚障害を処置する方法であって、治療的有効量の本発明1001～1043のいずれかの化合物または本発明1044の組成物を、それを必要としている患者に投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1046]

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が、皮膚RAS病、神経線維腫症1型、皮膚神経線維腫、皮下神経線維腫、および表在性叢状神経線維腫からなる群より選択される、本発明1045の方法。

10

[本発明1047]

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が神経線維腫症1型である、本発明1045の方法。

[本発明1048]

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が皮膚神経線維腫である、本発明1045の方法。

[本発明1049]

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が皮下神経線維腫である、本発明1045の方法。

20

[本発明1050]

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が表在性叢状神経線維腫である、本発明1045の方法。

[本発明1051]

MEK阻害剤反応性皮膚障害またはMEK仲介性皮膚障害が皮膚RAS病である、本発明1045の方法。

[本発明1052]

皮膚RAS病が、乾癬、ケラトア坎トーマ(KA)、過角化症、乳頭腫、ヌーナン症候群(NS)、心臓・顔・皮膚症候群(CFC)、コステロ症候群(顔・皮膚・骨格(faciocutaneoskeletal)症候群またはFCS症候群)、眼外胚葉症候群、カフェオレ斑、および多発性黒子症候群(旧称レオパード症候群)からなる群より選択される、本発明1051の方法。

30

[本発明1053]

前記化合物または前記組成物を外用投与、経皮投与、または病巣内投与する、本発明1045～1052のいずれかの方法。

40

50