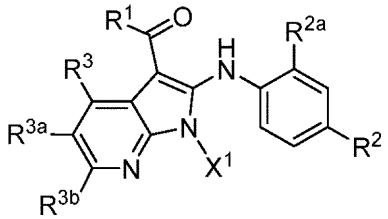
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-520995(P2020-520995A)
【公表日】令和2年7月16日(2020.7.16)
【年通号数】公開・登録公報2020-028
【出願番号】特願2020-514156(P2020-514156)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 471/04 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/437 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/00 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 471/04 １０４Ｚ
Ｃ０７Ｄ 471/04 ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/437
Ａ６１Ｐ 43/00 １０５
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 25/02
Ａ６１Ｐ 17/00

【手続補正書】
【提出日】令和3年5月12日(2021.5.12)
【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】
式(I)の化合物、またはそのN-オキシド、立体異性体、立体異性体混合物、および/もしくは薬学的に許容される塩:



(I)

式中、
R^1は-OR^4、-NR^5R^{5a}、またはN結合ヘテロシクロアルキルであり、N結合ヘテロシクロアルキルは1個または2個のR^{10}で置換されていてもよく;
R^{2a}はハロまたはC_1～C_6アルキルであり;
R^2は-S-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、またはハロであり;
X^1はC_1～C_6アルキルであり;

R^3、R^{3a}、およびR^{3b}は独立して水素、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、-S-C_1～C_6アルキル、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、C_3～C_8-シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、またはフェノキシであり、各フェニルおよびヘテロアリールは独立して1、2、または3個のR^6で置換されていてもよく;
R^4はC_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_8シクロアルキルアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、またはC_1～C_6アルコキシアルキルであり;
R^5は水素、1個のヘテロシクロアルキルで置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6-アルキル-、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アルコキシ-C_1～C_6-アルキル、または-OR^{5b}であり;
R^{5a}は水素またはC_1～C_6アルキルであり;
R^{5b}は水素、C_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6-アルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、またはC_1～C_6アルコキシ-C_1～C_6-アルキルであり;
各R^6は独立してカルボキシ、C_1～C_6-アルコキシカルボニル、C_1～C_6-アルキル、C_1～C_6-ハロアルキル、C_1～C_6-アルコキシ-C_1～C_6-アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-$OC(O)R^7$、-$OS(O)_2R^7$、-O-C_1～C_6-ハロアルキル、C_3～C_8シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ、C_1～C_6-アルキルアミノ、ジ-C_1～C_6-アルキルアミノ、-$NR^{8a}S(O)_2R^8$、-$NR^{8a}C(O)R^8$、-$S(O)_2R^8$、-$S(O)_2NR^{8a}R^8$、-$C(O)R^8$、-$C(O)NR^{8a}R^8$、および-C_1～C_6-アルキレン-R^{6a}からなる群より選択され;
各R^{6a}は独立してC_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-NH_2、-NH(C_1～C_6-アルキル)、-N(C_1～C_6-アルキル)$_2$、-$NR^{9a}S(O)_2R^9$、-$NR^{9a}C(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{9a}R^9$、-$C(O)R^9$、および-$C(O)NR^{9a}R^9$からなる群より選択され;
各R^7は独立してアミノ、C_1～C_6-アルキルアミノ、ジ-C_1～C_6-アルキルアミノ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_1～C_6-アルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され;
各R^{8a}およびR^{9a}は独立してHまたはC_1～C_6アルキルであり;
各R^8およびR^9は独立してC_1～C_6アルキル、アリール、ヘテロアリール、C_3～C_8シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり;
各R^{10}は独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、アミノ-C_1～C_6-アルキル、C_1～C_6-アルキルアミノ-C_1～C_6-アルキル、ジ-C_1～C_6-アルキルアミノ-C_1～C_6-アルキル、C_1～C_6-アルコキシ、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールである。

【請求項２】
X^1が-CH_3である、請求項1記載の化合物。

【請求項３】
R^3およびR^{3b}がそれぞれ水素であり、R^{3a}がC_1～C_6アルキル、ハロ、またはC_1～C_6アルコキシである、請求項1または2記載の化合物。

【請求項４】
R^3およびR^{3b}がそれぞれ水素であり、R^{3a}がメチル、フルオロ、またはメトキシである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項５】
R^3、R^{3a}、およびR^{3b}が水素である、請求項1または2記載の化合物。

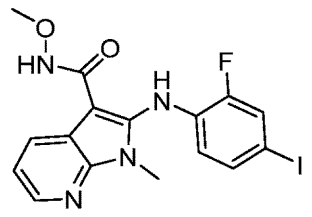
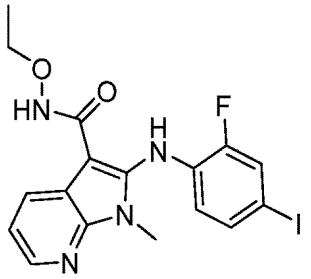
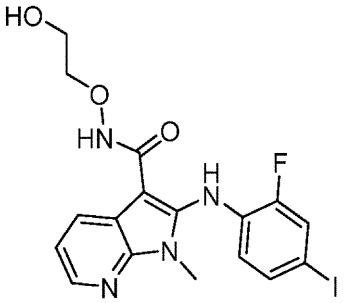
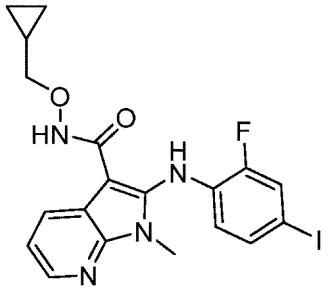
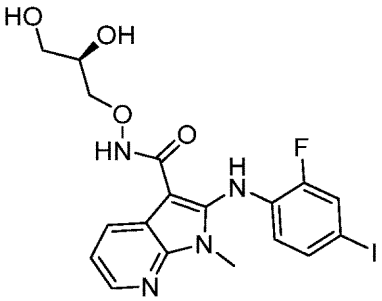
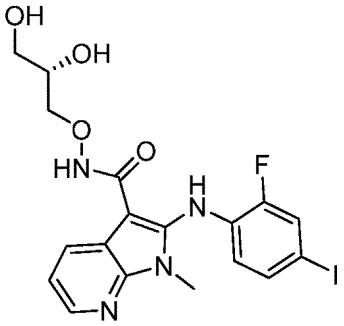
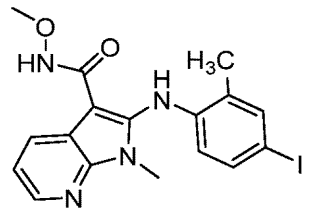
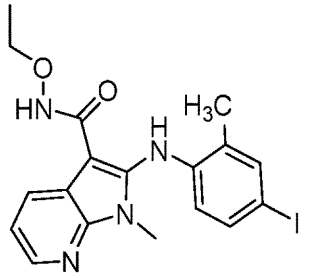
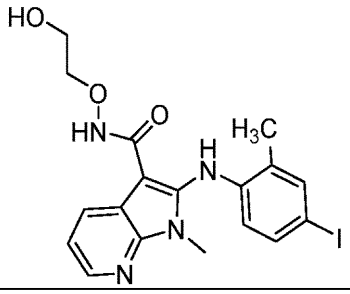
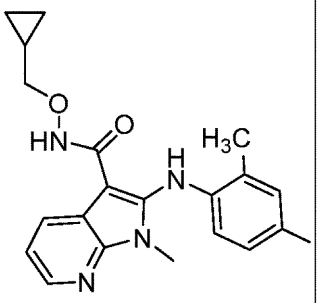
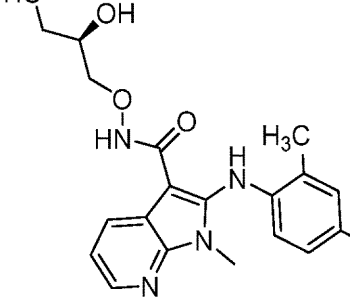
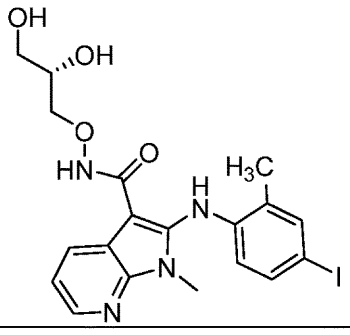
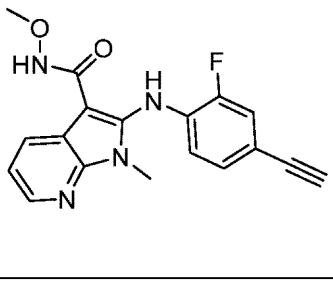
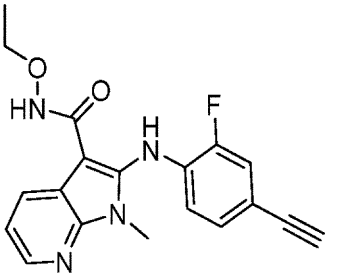
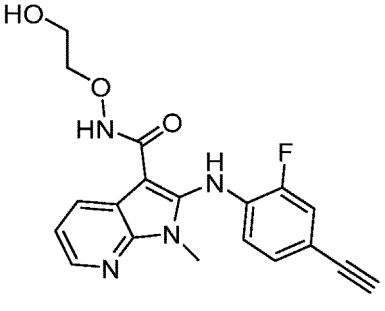
【請求項６】
R^2が-S-C_1～C_6アルキルである、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

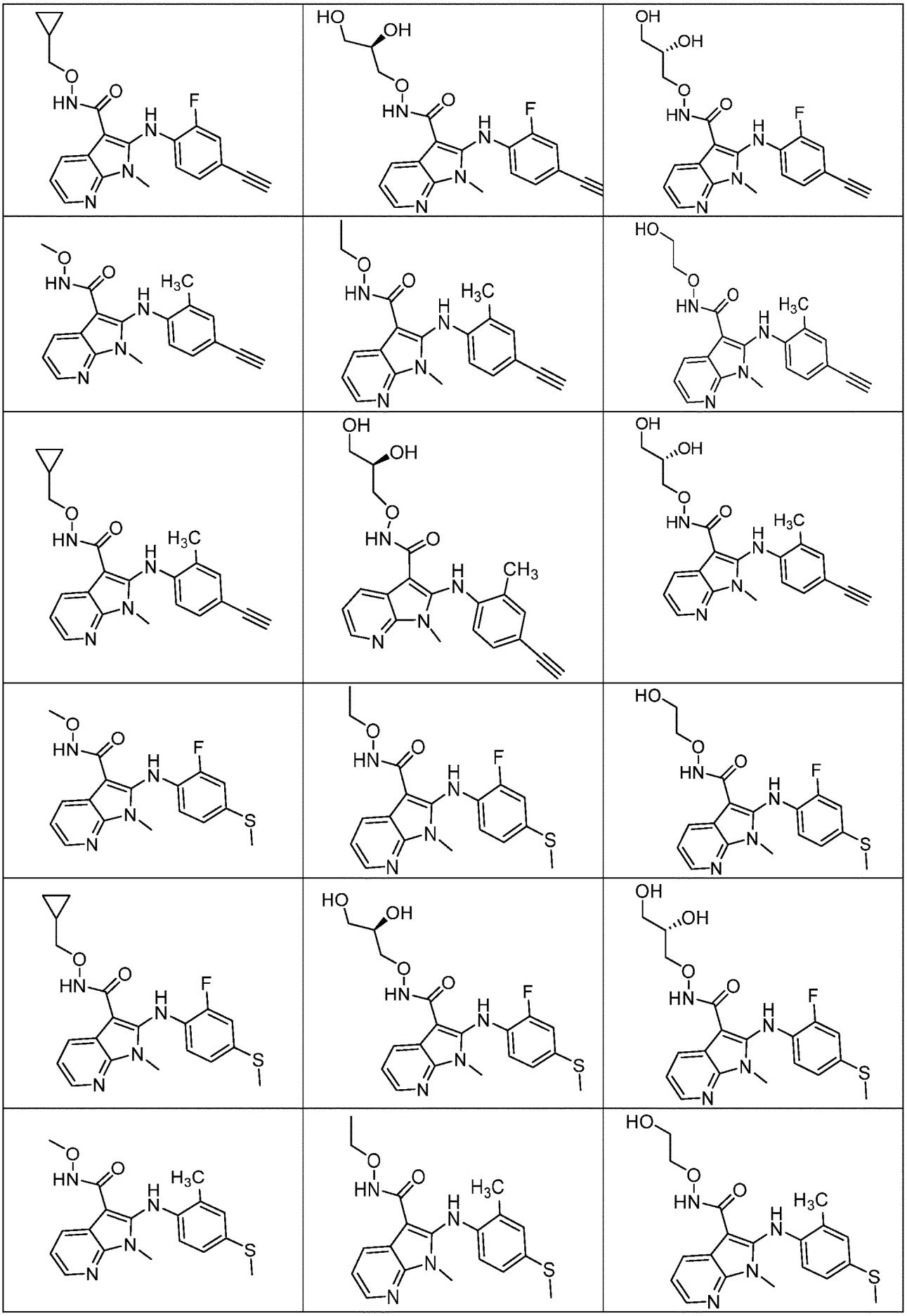
【請求項７】
R^2が-SCH_3である、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。

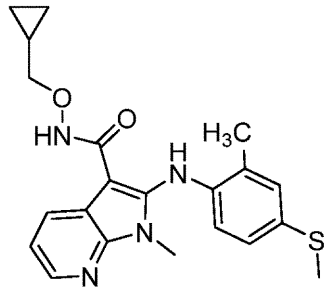
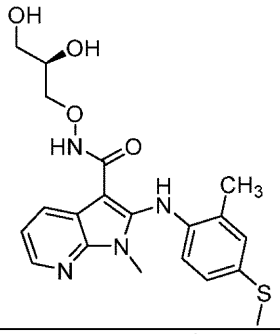
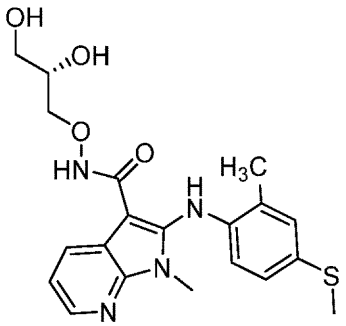
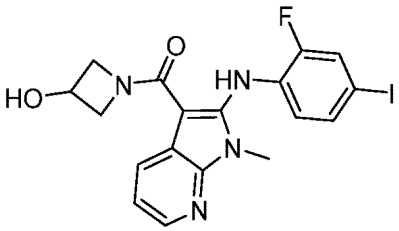
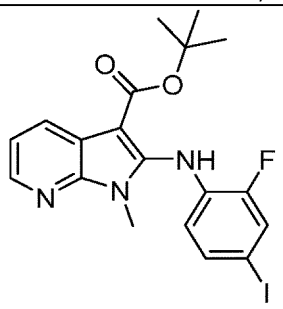
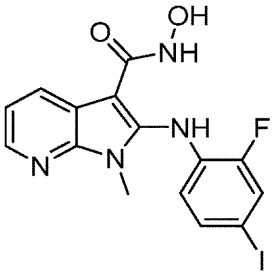
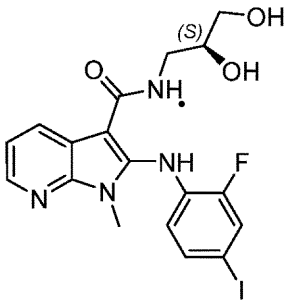
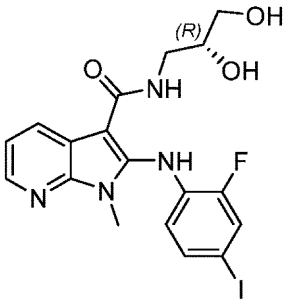
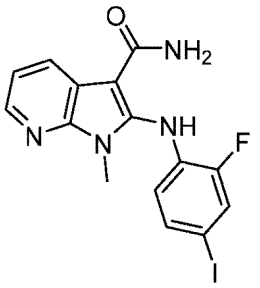
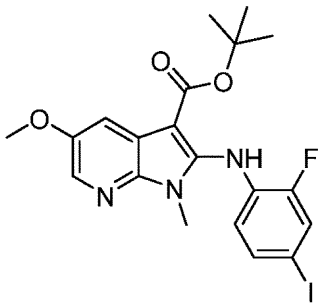
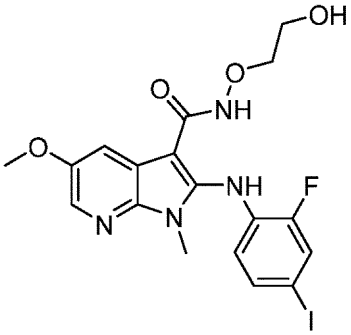
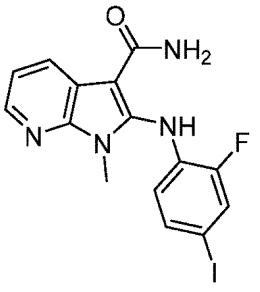
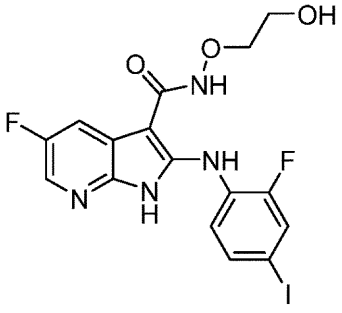
【請求項８】
R^2がC_2～C_6アルキニルである、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項９】
R^2がC_2～C_3アルキニルである、請求項1～5および8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１０】
R^2がハロである、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１１】
R^2がヨードである、請求項1～5および10のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１２】
R^{2a}がC_1～C_6アルキルである、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１３】
R^{2a}がメチルである、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１４】
R^{2a}がハロである、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１５】
R^{2a}がフルオロである、請求項1～11および14のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１６】
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5がC_1～C_6ヒドロキシアルキルである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１７】
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が-OR^{5b}である、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。
【請求項１８】
R^{5b}がC_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6-アルキルである、請求項17記載の化合物。
【請求項１９】
R^{5b}がシクロプロピルメチルである、請求項17記載の化合物。
【請求項２０】
R^{5b}がC_1～C_6ヒドロキシアルキルである、請求項17記載の化合物。
【請求項２１】
R^{5b}が非分岐状C_1～C_6ヒドロキシアルキルである、請求項17または20記載の化合物。
【請求項２２】
R^{5b}がC_1～C_6ヒドロキシアルキルであり、C_1～C_6ヒドロキシアルキル中のC_1～C_6アルキルが1個のヒドロキシで置換されている、請求項17、20、および21のいずれか一項記載の化合物。
【請求項２３】
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^{5a}が水素である、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物。
【請求項２４】
R^1が-NH-O-CH_2CH_2OHである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。
【請求項２５】
R^1が-NH-O-CH_2(シクロプロピル)である、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。
【請求項２６】
以下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、立体異性体混合物、および/もしくは薬学的に許容される塩：

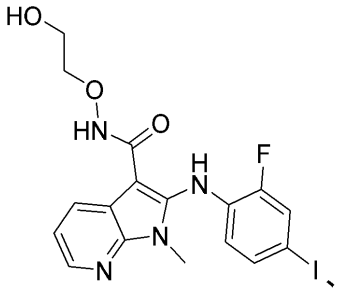
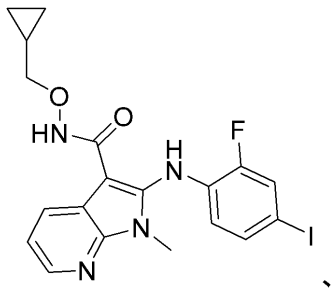
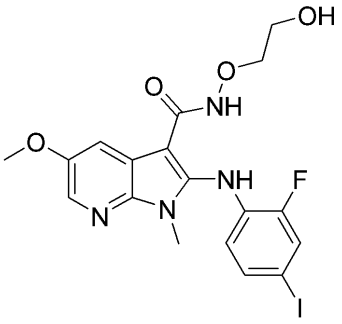


		
		
		
		 および
		

。

【請求項２７】

式：


、

、または


によって表される、請求項26記載の化合物。

【請求項２８】

約60分以下、約45分以下、約30分以下、または約20分以下の半減期を示し、任意で、実質的に生物学的実施例3に記載の通りであるアッセイを使用して、任意でヒト肝S9画分を使用して、半減期が測定される、請求項1～27のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２９】

請求項1～28のいずれか一項記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、MEK阻害剤応答性障害、MEK阻害剤応答性皮膚障害、MEK媒介性障害、またはMEK媒介性皮膚障害の処置のための薬学的組成物であって、MEK阻害剤応答性皮膚障害またはMEK媒介性皮膚障害が、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、薬学的組成物。

【請求項３０】

皮膚RAS病が、乾癬、ケラトアカントーマ(KA)、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・骨格症候群またはFCS症候群)、眼外胚葉症候群、カフェオレ斑、化膿性肉芽腫、皮脂腺過形成、皮膚神経線維腫、脂漏性角化症、脂腺過形成、脂漏性角化症、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29記載の薬学的組成物。

【請求項３１】

局所投与、皮下投与、経皮投与、皮内投与、または病変内投与される、請求項29または30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】００１０

【補正方法】変更

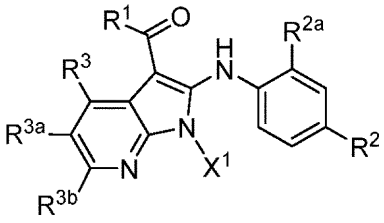
【補正の内容】

【００１０】

一局面では、MEK阻害剤応答性障害もしくは疾患、MEK阻害剤応答性皮膚障害もしくは皮膚疾患、MEK媒介性障害もしくは疾患、またはMEK媒介性皮膚障害もしくは皮膚疾患の処置の方法であって、処置を必要とする個体に治療有効量または予防有効量の本明細書に記載の化合物、例えばいくつかのまたはいずれかの態様の化合物、式(I)～(Iu)の化合物、および特許請求の範囲の化合物、ならびに態様Aにおける化合物を投与する段階を含む方法が提供される。

[本発明1001]

式(I)の化合物、またはそのN-オキシド、立体異性体、立体異性体混合物、および/もしくは薬学的に許容される塩:



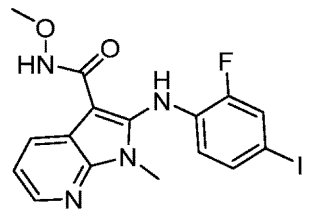
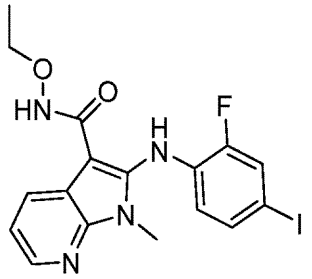
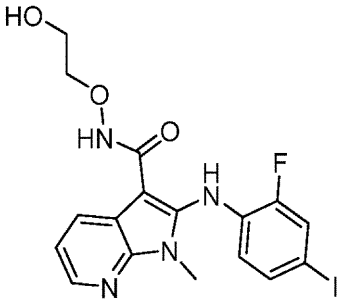
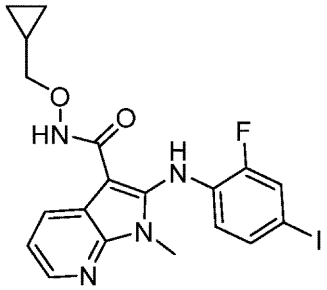
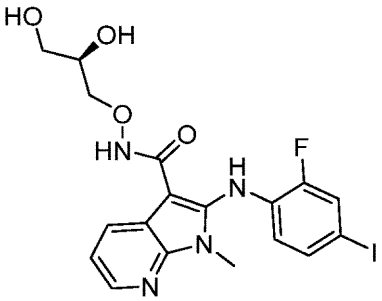
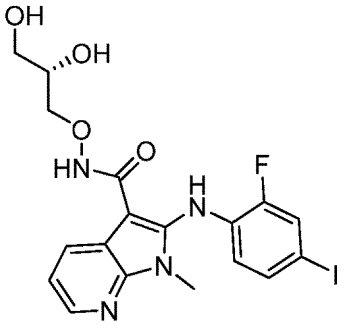
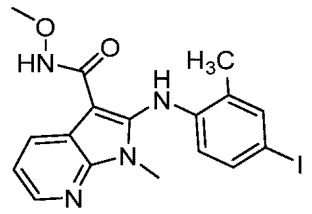
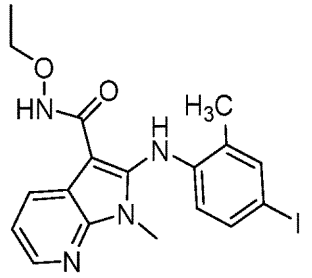
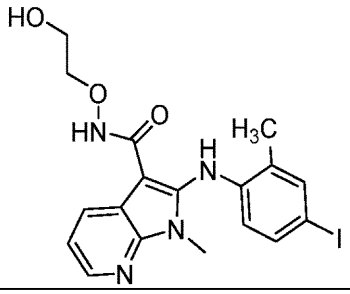
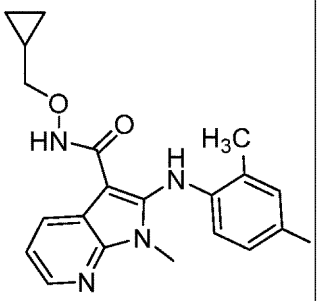
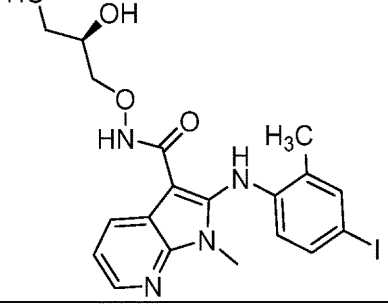
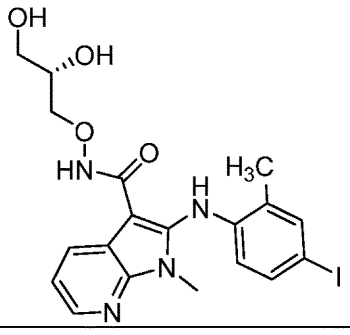
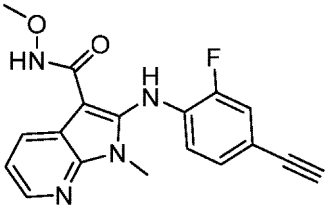
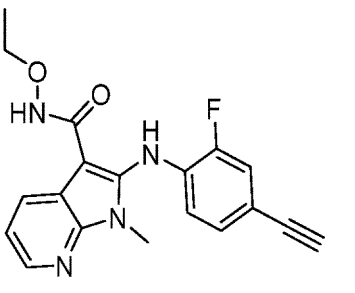
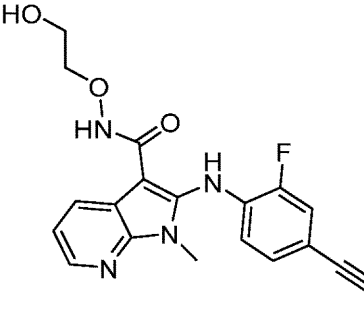
(I)

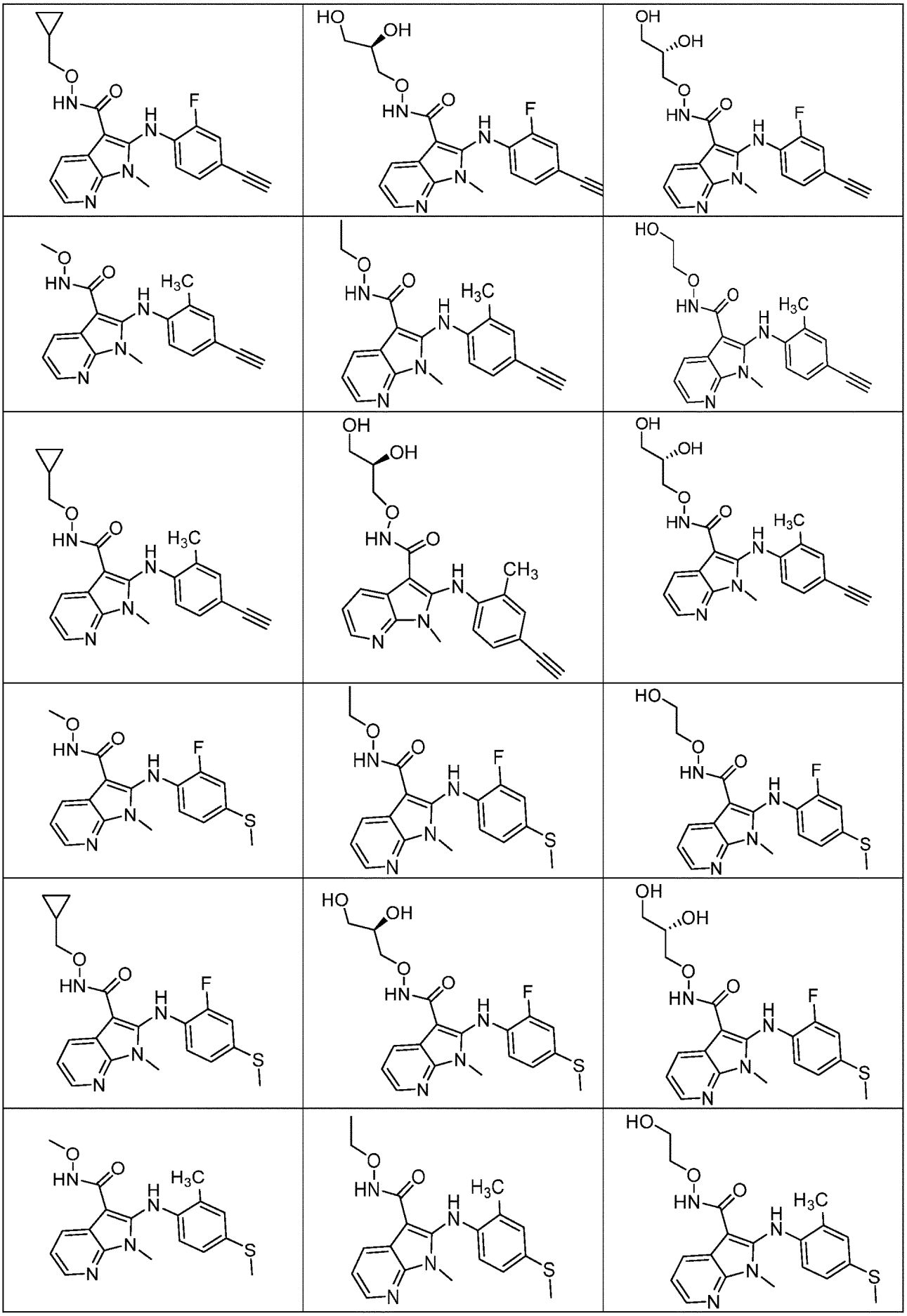
式中、
R^1は-OR^4、-NR^5R^{5a}、またはN結合ヘテロシクロアルキルであり、N結合ヘテロシクロアルキルは1個または2個のR^{10}で置換されていてもよく;
R^{2a}はハロまたはC_1～C_6アルキルであり;
R^2は-S-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、またはハロであり;
X^1はC_1～C_6アルキルであり;
R^3、R^{3a}、およびR^{3b}は独立して水素、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、-S-C_1～C_6アルキル、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、C_3～C_8-シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、またはフェノキシであり、各フェニルおよびヘテロアリールは独立して1、2、または3個のR^6で置換されていてもよく;
R^4はC_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_8シクロアルキルアルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、またはC_1～C_6アルコキシアルキルであり;
R^5は水素;1個のヘテロシクロアルキルで置換されていてもよいC_1～C_6アルキル;C_3～C_8シクロアルキル;C_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6-アルキル-;C_1～C_6ヒドロキシアルキル;C_1～C_6アルコキシ-C_1～C_6-アルキル;または-OR^{5b}であり;
R^{5a}は水素またはC_1～C_6アルキルであり;
R^{5b}は水素、C_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6-アルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、またはC_1～C_6アルコキシ-C_1～C_6-アルキルであり;
各R^6は独立してカルボキシ、C_1～C_6-アルコキシカルボニル、C_1～C_6-アルキル、C_1～C_6-ハロアルキル、C_1～C_6-アルコキシ-C_1～C_6-アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-$OC(O)R^7$、-$OS(O)_2R^7$、-O-C_1～C_6-ハロアルキル、C_3～C_8シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ、C_1～C_6-アルキルアミノ、ジ-C_1～C_6-アルキルアミノ、-$NR^{8a}S(O)_2R^8$、-$NR^{8a}C(O)R^8$、-$S(O)_2R^8$、-$S(O)_2NR^{8a}R^8$、-$C(O)R^8$、-$C(O)NR^{8a}R^8$、および-C_1～C_6-アルキレン-R^{6a}からなる群より選択され;
各R^{6a}は独立してC_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-NH_2、-NH(C_1～C_6-アルキル)、-N(C_1～C_6-アルキル)$_2$、-$NR^{9a}S(O)_2R^9$、-$NR^{9a}C(O)R^9$、-$S(O)_2R^9$、-$S(O)_2NR^{9a}R^9$、-$C(O)R^9$、および-$C(O)NR^{9a}R^9$からなる群より選択され;
各R^7は独立してアミノ、C_1～C_6-アルキルアミノ、ジ-C_1～C_6-アルキルアミノ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_1～C_6-アルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され;
各R^{8a}およびR^{9a}は独立してHまたは$C_{1\sim6}$アルキルであり;
各R^8およびR^9は独立してC_1～C_6アルキル、アリール、ヘテロアリール、C_3～C_8シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり;
各R^{10}は独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、アミノ-C_1～C_6-アルキル、C_1～C_6-アルキルアミノ-C_1～C_6-アルキル、ジ-C_1～C_6-アルキルアミノ-C_1～C_6-アルキル、C_1～C_6-アルコキシ、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールである。
[本発明1002]
X^1がC_1～C_3アルキルである、本発明1001の化合物。
[本発明1003]

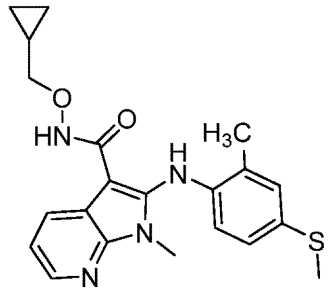
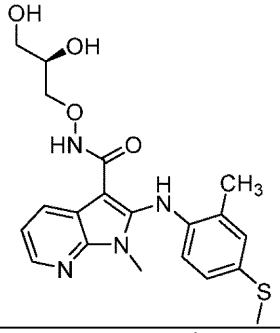
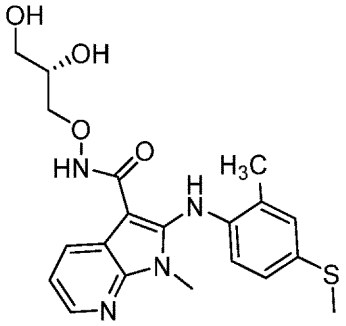
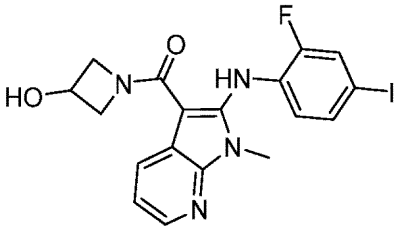
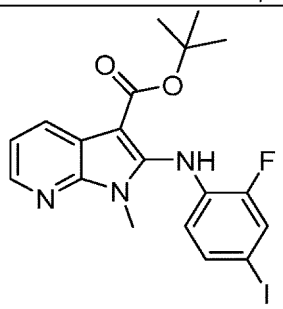
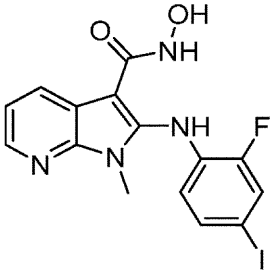
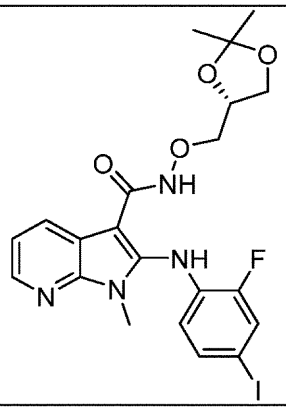
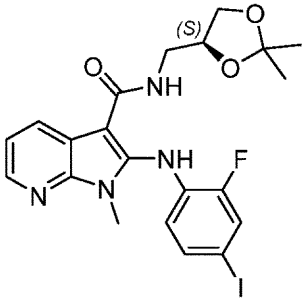
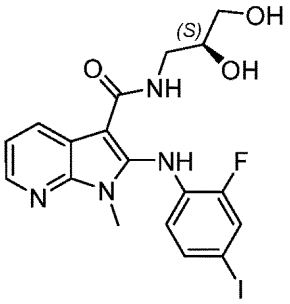
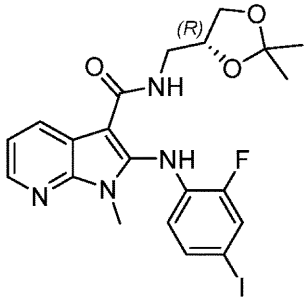
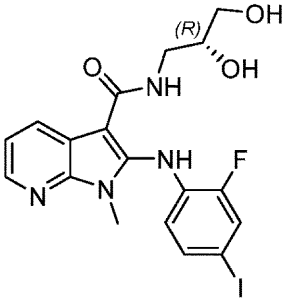
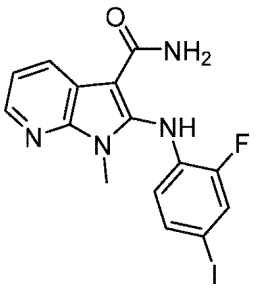
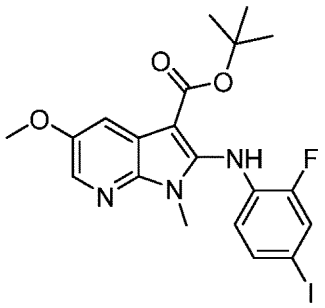
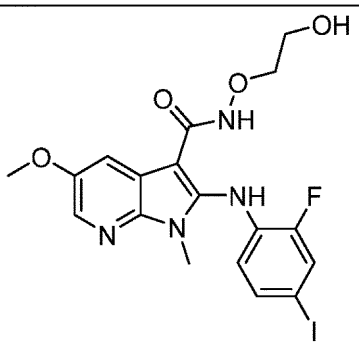
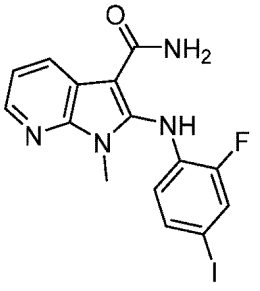
X^1が-CH_3である、本発明1001または1002の化合物。
[本発明1004]
R^3、R^{3a}、およびR^{3b}のうち少なくとも1つがC_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、-S-C_1～C_6アルキル、ハロ、C_1～C_6アルコキシ、C_3～C_8シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、またはフェノキシであり、各フェニルおよびヘテロアリールが独立して1、2、または3個のR^6で置換されていてもよい、本発明1001～1003のいずれかの化合物。
[本発明1005]
R^3、R^{3a}、およびR^{3b}のうち1つがメチルである、本発明1001～1004のいずれかの化合物。
[本発明1006]
R^{3a}がメチルであり、R^3およびR^{3b}がそれぞれ水素である、本発明1001～1005のいずれかの化合物。
[本発明1007]
R^3、R^{3a}、およびR^{3b}のうち1つがメトキシである、本発明1001～1004のいずれかの化合物。
[本発明1008]
R^{3a}がメトキシであり、R^3およびR^{3b}がそれぞれ水素である、本発明1001～1004および1007のいずれかの化合物。
[本発明1009]
R^3、R^{3a}、およびR^{3b}のうち1つがフルオロである、本発明1001～1004のいずれかの化合物。
[本発明1010]
R^{3a}がフルオロであり、R^3およびR^{3b}がそれぞれ水素である、本発明1001～1004および1009のいずれかの化合物。
[本発明1011]
R^3およびR^{3b}がそれぞれ水素であり、R^{3a}がC_1～C_6アルキル、ハロ、またはC_1～C_6アルコキシである、本発明1001～1004のいずれかの化合物。
[本発明1012]
R^3およびR^{3b}がそれぞれ水素であり、R^{3a}がメチル、フルオロ、またはメトキシである、本発明1001～1004のいずれかの化合物。
[本発明1013]
R^3、R^{3a}、およびR^{3b}が水素である、本発明1001～1003のいずれかの化合物。
[本発明1014]
R^2が-S-C_1～C_6アルキルである、本発明1001～1013のいずれかの化合物。
[本発明1015]
R^2が-SCH_3である、本発明1001～1014のいずれかの化合物。
[本発明1016]
R^2がC_1～C_6アルキルである、本発明1001～1013のいずれかの化合物。
[本発明1017]
R^2がCH_3である、本発明1001～1013および1016のいずれかの化合物。
[本発明1018]
R^2がC_2～C_6アルケニルである、本発明1001～1013のいずれかの化合物。
[本発明1019]
R^2がC_2～C_4アルケニルである、本発明1001～1013および1018のいずれかの化合物。
[本発明1020]
R^2がC_2～C_6アルキニルである、本発明1001～1013のいずれかの化合物。
[本発明1021]
R^2がC_2～C_3アルキニルである、本発明1001～1013および1020のいずれかの化合物。
[本発明1022]

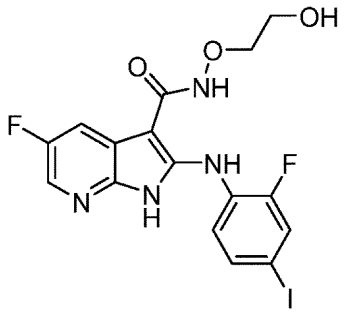
R^2がハロである、本発明1001～1013のいずれかの化合物。
[本発明1023]
R^2がヨードである、本発明1001～1013および1022のいずれかの化合物。
[本発明1024]
R^{2a}がC_1～C_6アルキルである、本発明1001～1023のいずれかの化合物。
[本発明1025]
R^{2a}がメチルである、本発明1001～1024のいずれかの化合物。
[本発明1026]
R^{2a}がハロである、本発明1001～1023のいずれかの化合物。
[本発明1027]
R^{2a}がフルオロである、本発明1001～1023および1026のいずれかの化合物。
[本発明1028]
R^1が、1個または2個のR^{10}で置換されていてもよいN結合ヘテロシクロアルキルである、本発明1001～1027のいずれかの化合物。
[本発明1029]
R^1が-OR^4または-NR^5R^{5a}である、本発明1001～1027のいずれかの化合物。
[本発明1030]
R^1が-OR^4である、本発明1001～1027および1029のいずれかの化合物。
[本発明1031]
R^1が-NR^5R^{5a}である、本発明1001～1027および1029のいずれかの化合物。
[本発明1032]
R^1が-OR^4であり、R^4がC_1～C_6アルキルである、本発明1001～1027、1029、および1030のいずれかの化合物。
[本発明1033]
R^1が-OR^4であり、R^4がC_3～C_8シクロアルキルである、本発明1001～1027、1029、および1030のいずれかの化合物。
[本発明1034]
R^1が-OR^4であり、R^4がC_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6-アルキルである、本発明1001～1027、1029、および1030のいずれかの化合物。
[本発明1035]
R^1が-OR^4であり、R^4がC_1～C_6ヒドロキシアルキルである、本発明1001～1027、1029、および1030のいずれかの化合物。
[本発明1036]
R^1が-OR^4であり、R^4がC_1～C_6アルコキシアルキルである、本発明1001～1027、1029、および1030のいずれかの化合物。
[本発明1037]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が非置換C_1～C_6アルキルである、本発明1001～1027、1029、および1031のいずれかの化合物。
[本発明1038]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5がC_3～C_8シクロアルキルである、本発明1001～1027、1029、および1031のいずれかの化合物。
[本発明1039]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5がC_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6-アルキル-である、本発明1001～1027、1029、および1031のいずれかの化合物。
[本発明1040]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5がC_1～C_6ヒドロキシアルキルである、本発明1001～1027、1029、および1031のいずれかの化合物。
[本発明1041]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5がC_1～C_6アルコキシ-C_1～C_6-アルキルである、本発明1001～1027、1029、および1031のいずれかの化合物。

[本発明1042]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が-OR^{5b}である、本発明1001～1027、1029、および1031のいずれかの化合物。
[本発明1043]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が-OR^{5b}であり、R^{5b}がC_1～C_6アルキルである、本発明1001～1027、1029、1031、および1042のいずれかの化合物。
[本発明1044]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が-OR^{5b}であり、R^{5b}がC_3～C_8シクロアルキルである、本発明1001～1027、1029、1031、および1042のいずれかの化合物。
[本発明1045]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が-OR^{5b}であり、R^{5b}がC_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6-アルキルである、本発明1001～1027、1029、1031、および1042のいずれかの化合物。
[本発明1046]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が-OR^{5b}であり、R^{5b}がシクロプロピルメチルである、本発明1001～1027、1029、1031、および1042のいずれかの化合物。
[本発明1047]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が-OR^{5b}であり、R^{5b}がC_1～C_6ヒドロキシアルキルである、本発明1001～1027、1029、1031、および1042のいずれかの化合物。
[本発明1048]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が-OR^{5b}であり、R^{5b}が非分岐状C_1～C_6ヒドロキシアルキルである、本発明1001～1027、1029、1031、および1047のいずれかの化合物。
[本発明1049]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が-OR^{5b}であり、R^{5b}がC_1～C_6ヒドロキシアルキルであり、C_1～C_6ヒドロキシアルキル中のC_1～C_6アルキルが1個のヒドロキシで置換されている、本発明1001～1027、1029、1031、1042、1047、および1048のいずれかの化合物。
[本発明1050]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が-OR^{5b}であり、R^{5b}がC_1～C_6アルコキシ-C_1～C_6-アルキルである、本発明1001～1027、1029、1031、および1042のいずれかの化合物。
[本発明1051]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が、1個のヘテロシクロアルキルで置換されたC_1～C_6アルキルである、本発明1001～1027、1029、および1031のいずれかの化合物。
[本発明1052]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^{5a}が水素である、本発明1001～1027、1029、1031、および1037～1051のいずれかの化合物。
[本発明1053]
R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^{5a}がC_1～C_6アルキルである、本発明1001～1027、1029、1031、および1037～1051のいずれかの化合物。
[本発明1054]
R^1が-NH-O-CH_2CH_2OHである、本発明1001～1027のいずれかの化合物。
[本発明1055]
R^1が-NH-O-CH_2(シクロプロピル)である、本発明1001～1027のいずれかの化合物。
[本発明1056]
以下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、立体異性体混合物、および/もしくは薬学的に許容される塩：



		
		
		
		
		 および

。

[本発明1057]

約60分以下、約45分以下、約30分以下、または約20分以下の半減期を示し、任意で、実質的に生物学的実施例3に記載の通りであるアッセイを使用して、任意でヒト肝S9画分を使用して、半減期が測定される、本発明1001～1056のいずれかの化合物。

[本発明1058]

本発明1001～1057のいずれかの化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1059]

MEK阻害剤応答性障害、MEK阻害剤応答性皮膚障害、MEK媒介性障害、またはMEK媒介性皮膚障害を処置する方法であって、本発明1001～1057のいずれかの化合物または本発明1058の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[本発明1060]

MEK阻害剤応答性皮膚障害またはMEK媒介性皮膚障害が、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1059の方法。

[本発明1061]

MEK阻害剤応答性皮膚障害またはMEK媒介性皮膚障害が神経線維腫症1型である、本発明1059の方法。

[本発明1062]

MEK阻害剤応答性皮膚障害またはMEK媒介性皮膚障害が皮膚神経線維腫である、本発明1059の方法。

[本発明1063]

MEK阻害剤応答性皮膚障害またはMEK媒介性皮膚障害が皮下神経線維腫である、本発明1059の方法。

[本発明1064]

MEK阻害剤応答性皮膚障害またはMEK媒介性皮膚障害が表在性叢状神経線維腫である、本発明1059の方法。

[本発明1065]

MEK阻害剤応答性皮膚障害またはMEK媒介性皮膚障害が皮膚RAS病である、本発明1058または1059の方法。

[本発明1066]

皮膚RAS病が、乾癬、ケラトアカントーマ(KA)、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・骨格症候群またはFCS症候群)、眼外胚葉症候群、カフェオレ斑、化膿性肉芽腫、皮脂腺過形成、皮膚神経線維腫、脂漏性角化症、脂腺過形成、脂漏性角化症、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1065の方法。

[本発明1067]

前記化合物または組成物が、局所投与、皮下投与、経皮投与、皮内投与、または病変内投与される、本発明1059～1066のいずれかの方法。