

【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18日(2022.11.18)

【国際公開番号】WO2020/106308

【公表番号】特表2022-510587(P2022-510587A)

【公表日】令和4年1月27日(2022.1.27)

【年通号数】公開公報(特許)2022-015

【出願番号】特願2021-527913(P2021-527913)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 3 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 1 7 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

10

【 F I 】

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 1 1 4 A

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 C S P

A 6 1 K 3 1 / 4 3 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 3 5 / 0 0

A 6 1 P 1 7 / 0 6

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年11月10日(2022.11.10)

【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

30

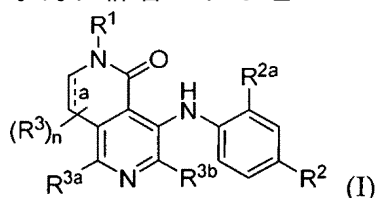
【補正方法】変更

【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：



40

式中、

下付き文字nは0~2の整数であり；

結合「a」は一重結合または二重結合であり；

R¹は水素、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈シクロアルキル-C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アルコキシ-C₁~C₆アルキル、アミノ-C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキルアミノ-C₁~C₆アルキル、ジ-(C₁~C₆アルキル)アミノ-C₁~C₆アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル-C₁~C₆アルキル、R⁵-C(O)-C₁~C₆アルキル、または-OR⁴であり、ここでC₃~C₈シクロアルキル基

50

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R⁶で置換されており；

R²はハロ、C₁～C₆アルキル、-S-C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、またはC₂～C₆アルキニルであり；

R^{2a}はハロまたはC₁～C₆アルキルであり；

各R³は独立にハロまたはC₁～C₆アルキルであり；

R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立に水素、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、またはC₂～C₆アルキニルであり；

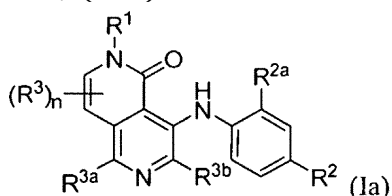
R⁴は水素、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₈シクロアルキル-C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アルコキシ-C₁～C₆アルキル、アミノ-C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルアミノ-C₁～C₆アルキル、ジ-(C₁～C₆アルキル)アミノ-C₁～C₆アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル-C₁～C₆アルキル、またはR⁵-C(O)-C₁～C₆アルキルであり、ここでC₃～C₈シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基はそれぞれ無置換であるかまたは1～6個のR⁶で置換されており；

R⁵はヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、アミノ、C₁～C₆アルキルアミノ、ジ-(C₁～C₆アルキル)アミノ、ヒドロキシアミノ、またはN-C₁～C₆アルキルヒドロキシアミノであり；かつ

各R⁶は独立にハロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、アミノ、C₁～C₆アルキルアミノ、ジ-(C₁～C₆アルキル)アミノ、アミノ-C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルアミノ-C₁～C₆アルキル、またはジ-(C₁～C₆アルキル)アミノ-C₁～C₆アルキルである。

【請求項2】

式(1a)：

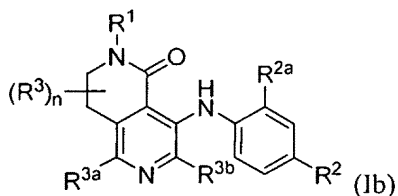


30

を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

式(1b)：



40

を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

各R³が独立にハロまたはC₁～C₃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。

【請求項5】

下付き文字nが0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}およびR^{3b}がそれぞれ独立に水素、ハロ、またはC₁～C₆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^{3a}が水素である、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。

50

【請求項 8】

R^{3b} が水素である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

R^{3b} がハロゲンである、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

R^{3b} がフルオロである、請求項1～7および9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 がハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ 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 12】

R^2 がハロゲンである、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項 13】

R^2 がヨードである、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 14】

R^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 15】

R^2 が CH_3 である、請求項1～10および14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 16】

R^{2a} がハロゲンである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 17】

R^{2a} がフルオロである、請求項1～16のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 18】

R^{2a} が $C_1 \sim C_6$ 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 19】

R^{2a} がメチルである、請求項1～15および18のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 20】

R^1 が $R^5-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり；かつ R^5 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、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 は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。

30

【請求項 22】

R^1 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 がアミノ- $C_1 \sim C_6$ 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。

40

【請求項 24】

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 は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。

50

【請求項 25】

R^1 が $-OR^4$ であり、かつ R^4 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 は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 $-OR^4$ 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24のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 27】

R^1 が $-OR^4$ であり、かつ R^4 がアミノ- $C_1 \sim C_6$ 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。

10

【請求項 28】

R^1 が $-OR^4$ であり、かつ R^4 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 は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。

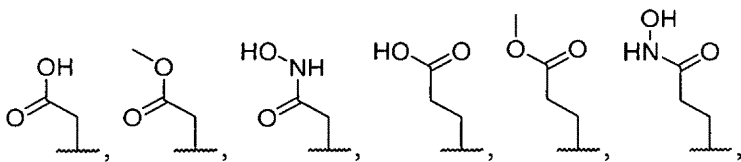
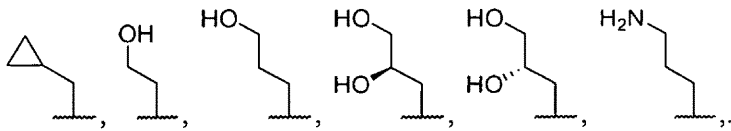
【請求項 29】

R^1 が $-OR^4$ であり； R^4 が $R^5-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり；かつ R^5 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。

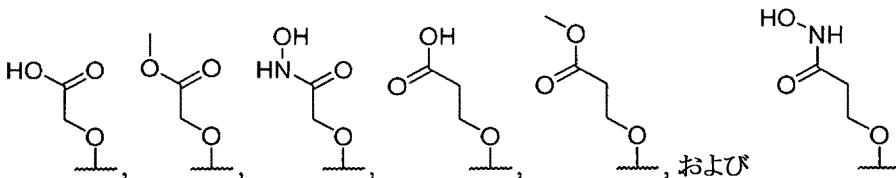
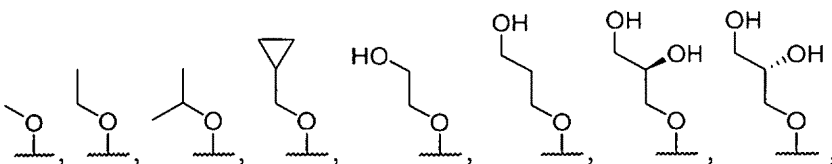
20

【請求項 30】

R^1 が、水素、 $-OH$ 、



30



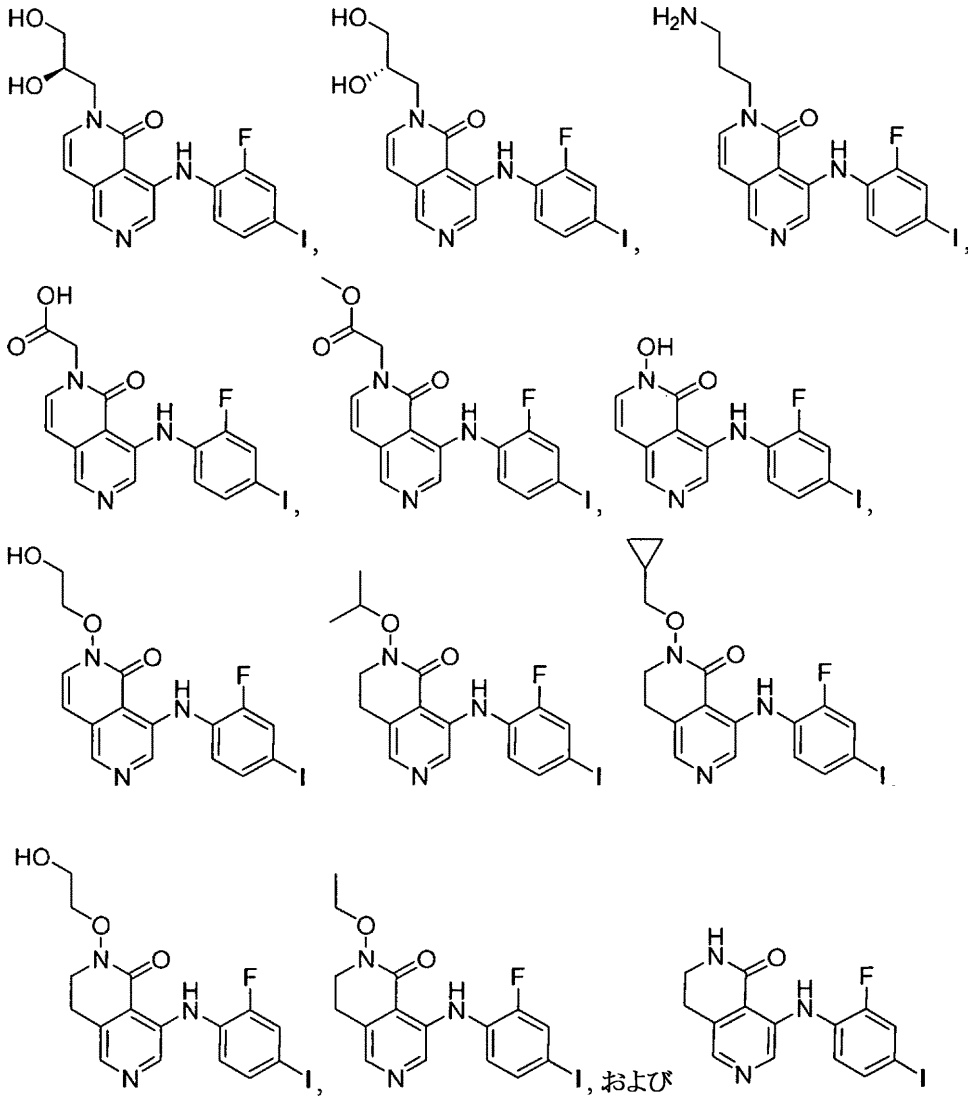
40

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】

下記：

50



10

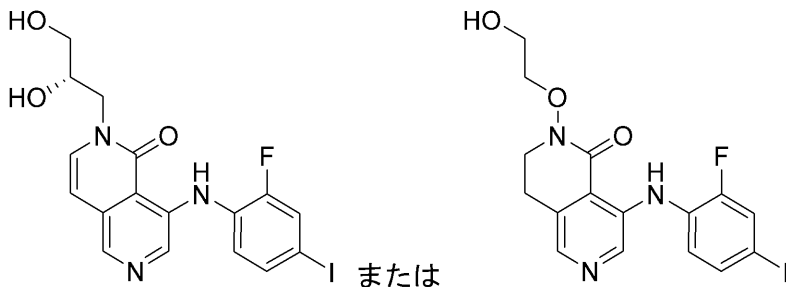
20

30

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32】

下記式：



40

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33】

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1～32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。

50

【請求項 3 4】

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33記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5】

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33記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6】

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33記載の薬学的組成物。

10

【請求項 3 7】

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33記載の薬学的組成物。

【請求項 3 8】

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33記載の薬学的組成物。

【請求項 3 9】

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33記載の薬学的組成物。

【請求項 4 0】

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39記載の薬学的組成物。

20

【請求項 4 1】

外用投与、経皮投与、または病巣内投与される、請求項33~40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

30

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

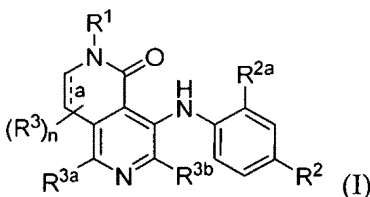
【0008】

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；

40



式中、

下付き文字nは0~2の整数であり；

結合「a」は一重結合または二重結合であり；

50

R^1 は水素、 $C_1 \sim C_6$ 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、 R^5 -C(O)- $C_1 \sim C_6$ アルキル、または-OR⁴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^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；

各 R^3 は独立にハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

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；

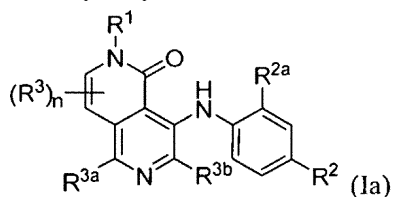
R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ジ-($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_6$ アルキル、または R^5 -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^5 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；かつ

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- $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

[本発明1002]

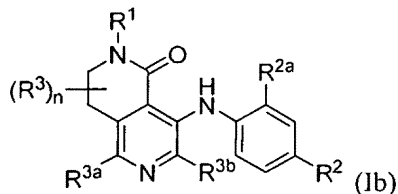
式(1a)：



を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

式(1b)：



を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1004]

各 R^3 が独立にハロまたは $C_1 \sim C_3$ 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]

下付き文字 n が0である、本発明1001~1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

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1001~1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

R^{3a} 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} が水素である、本発明1001~1007のいずれかの化合物。

[本発明1009]

R^{3b} がハロである、本発明1001~1007のいずれかの化合物。

[本発明1010]

R^{3b} がフルオロである、本発明1001~1007および1009のいずれかの化合物。

10

[本発明1011]

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

[本発明1012]

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1013]

R^2 がヨードである、本発明1001~1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

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1015]

R^2 が CH_3 である、本発明1001~1010および1014のいずれかの化合物。

20

[本発明1016]

R^{2a} がハロである、本発明1001~1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

R^1 が $R^5-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり；かつ R^5 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。

[本発明1018]

R^{2a} がフルオロである、本発明1001~1016のいずれかの化合物。

[本発明1019]

R^{2a} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001~1015のいずれかの化合物。

30

[本発明1020]

R^{2a} がメチルである、本発明1001~1015および1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

R^1 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、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 は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。

40

[本発明1022]

R^1 が $C_1 \sim C_6$ 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^1 がアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001~1021のいずれかの化合物。

[本発明1024]

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

50

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R⁶で置換されており、かつ各R⁶は独立にヒドロキシまたはC₁~C₆アルキルである、本発明1001~1020のいずれかの化合物。

[本発明1025]

R¹が-OR⁴であり、かつR⁴がC₃~C₈シクロアルキル-C₁~C₆アルキルであり、ここでC₃~C₈シクロアルキル基は無置換であるかまたは1~6個のR⁶で置換されており、かつ各R⁶は独立にヒドロキシまたはC₁~C₆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]

R¹が-OR⁴であり、かつR⁴がC₁~C₆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。

10

[本発明1027]

R¹が-OR⁴であり、かつR⁴がアミノ-C₁~C₆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1028]

R¹が-OR⁴であり、かつR⁴がヘテロシクロアルキル-C₁~C₆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R⁶で置換されており、かつ各R⁶は独立にヒドロキシまたはC₁~C₆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。

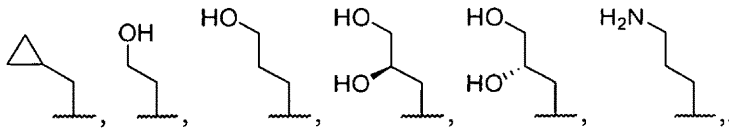
[本発明1029]

R¹が-OR⁴であり；R⁴がR⁵-C(O)-C₁~C₆アルキルであり；かつR⁵がヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、またはヒドロシアミノである、本発明1001~1020のいずれかの化合物。

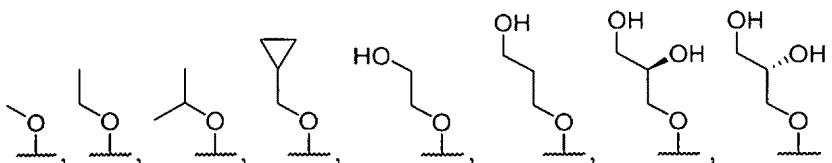
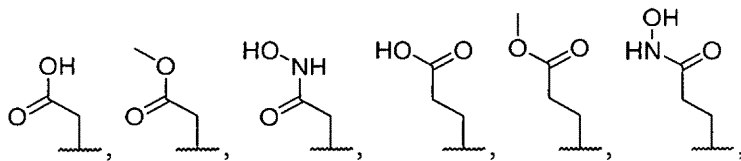
20

[本発明1030]

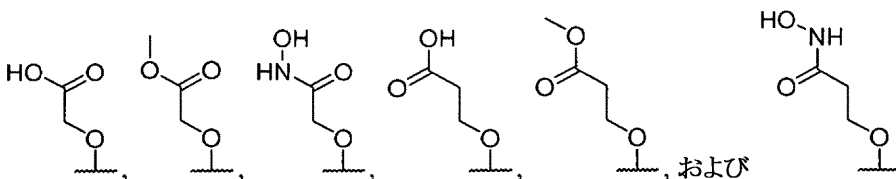
R¹が、水素、-OH、



30



40

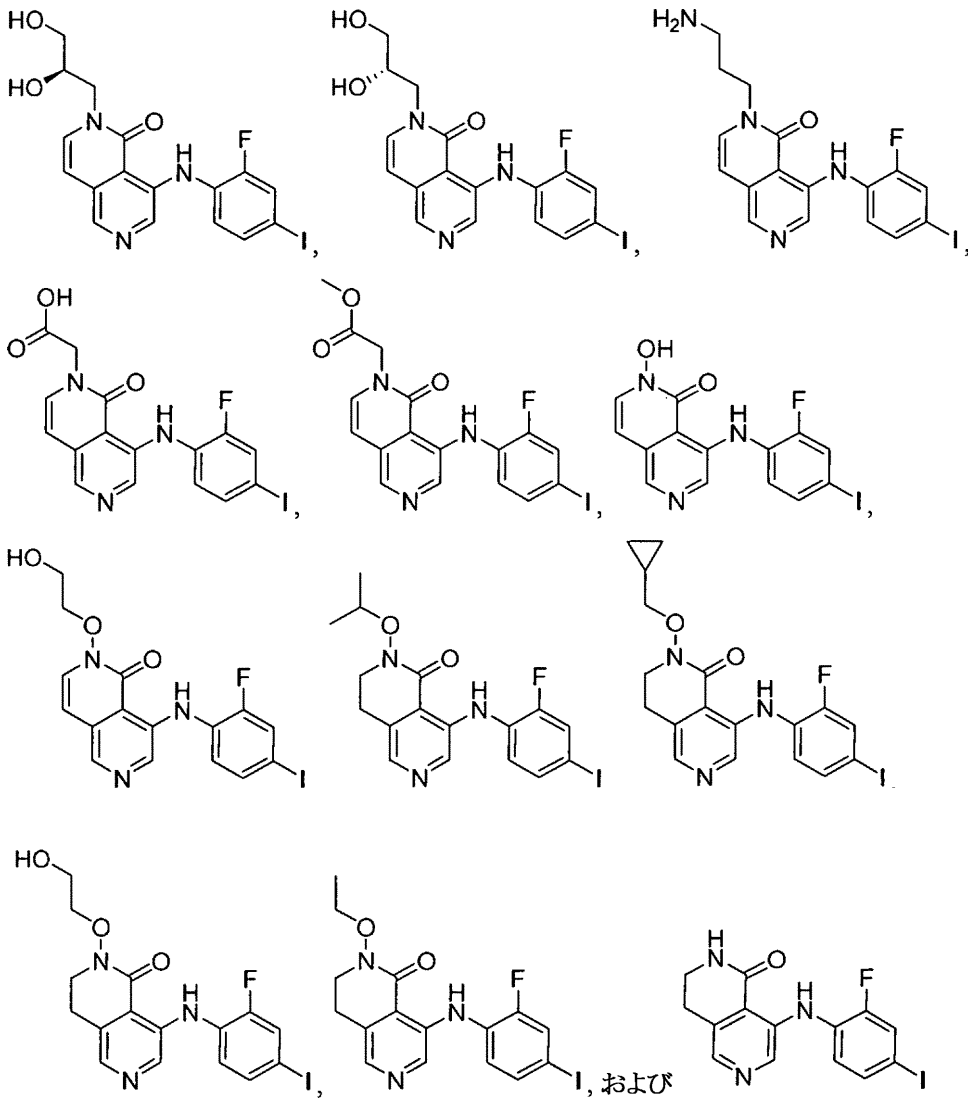


からなる群より選択される、本発明1001~1020のいずれかの化合物。

[本発明1031]

下記：

50



10

20

30

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1032]

本発明1001~1031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1033]

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1001~1031のいずれかの化合物または本発明1032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。

40

[本発明1034]

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1033の方法。

[本発明1035]

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1033の方法。

[本発明1036]

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1033の方法。

50

[本発明1037]

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1033の方法。

[本発明1038]

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1033の方法。

[本発明1039]

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1033の方法。

[本発明1040]

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1039の方法。

[本発明1041]

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1033~1040のいずれかの方法。

10

20

30

40

50