

【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 1 部門第 2 区分

【発行日】平成29年8月31日 (2017.8.31)

【公表番号】特表2016-527006(P2016-527006A)

【公表日】平成28年9月8日 (2016.9.8)

【年通号数】公開・登録公報2016-054

【出願番号】特願2016-527117(P2016-527117)

【国際特許分類】

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4015 (2006.01)

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 K 47/46 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 L 27/00 F

A 6 1 K 31/4015

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 P 43/00 1 0 7

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/46

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月18日 (2017.7.18)

【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】

薬物担体混合物であって、薬物の治療有効量とリン酸カルシウムセメントとを含む薬物担体混合物と、

コラーゲンスポンジ又は骨基質であって、少なくとも部分的に脱ミネラル化されている骨基質と、  
を含む骨組成物。

【請求項 2】

前記リン酸カルシウムセメントが、         - リン酸三カルシウム、         - リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、リン酸二カルシウム、又はリン酸四カルシウムの 1 つ以上を硬化させることにより生成される、請求項 1 に記載の骨組成物。

【請求項 3】

前記リン酸カルシウムセメントが非セラミックである、請求項 1 または 2 に記載の骨組成物。

【請求項 4】

前記骨組成物が骨基質を含み、前記骨基質が完全に脱ミネラル化されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の骨組成物。

【請求項 5】

前記骨組成物が骨基質を含み、前記骨基質が部分的に脱ミネラル化されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の骨組成物。

【請求項 6】

前記骨基質が粉砕されている形態である、請求項 4 に記載の骨組成物。

【請求項 7】

前記骨基質がインタクトな形態である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の骨組成物。

【請求項 8】

チップの形態である、請求項 7 に記載の骨組成物。

【請求項 9】

ストリップの形態である、請求項 7 に記載の骨組成物。

【請求項 10】

前記薬物が 1 つ以上の骨修復薬を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の骨組成物。

【請求項 11】

前記 1 つ以上の骨修復薬が、プロスタグランジン E 1、プロスタグランジン E 2；EP 2 アゴニスト；EP 2 / EP 4 デュアルアゴニスト；EP 4 アゴニスト；有機ビスホスホネート；カテプシン K 阻害薬；エストロゲン又はエストロゲン受容体モジュレーター；カルシトニン；破骨細胞プロトン ATP アーゼ阻害薬；HMG - CoA 還元酵素阻害薬；          $\alpha$  3 インテグリン受容体アンタゴニスト；骨形態形成タンパク質；RANKL 阻害薬；副甲状腺ホルモン；ビタミン D 又は合成ビタミン D 類似体；アンドロゲン又はアンドロゲン受容体モジュレーター；Wnt /  $\beta$  - カテニンシグナル伝達アクチベータ；ボルテゾミブ；ラネル酸ストロンチウム；血小板由来成長因子；並びにこれらの薬学的に許容可能な塩及び混合物から選択される 1 つ以上の薬物である、請求項 10 に記載の骨組成物。

【請求項 12】

前記 1 つ以上の骨修復薬が骨芽細胞を活性化させる、請求項 10 に記載の骨組成物。

【請求項 13】

前記 1 つ以上の骨修復薬が破骨細胞を阻害する、請求項 10 に記載の骨組成物。

【請求項 14】

前記 1 つ以上の骨修復薬が、骨芽細胞を活性化させる少なくとも 1 つの薬物と、破骨細胞を阻害する少なくとも 1 つの薬物とを含む、請求項 10 に記載の骨組成物。

【請求項 15】

前記 1 つ以上の骨修復薬が骨芽細胞を活性化させ、及び破骨細胞を阻害する、請求項 10 に記載の骨組成物。

**【請求項 16】**

必要とする患者において骨を修復し又は骨密度を増加させるための医薬において、  
請求項 1～15 のいずれか一項に記載の骨組成物から誘導される骨修復薬を含み、前記  
医薬が、前記患者における骨欠損に局所送達される、医薬。

**【請求項 17】**

硬化非セラミックリン酸カルシウムセメント中に治療有効量の薬物を含む固形インサートであって、前記薬物が前記硬化非セラミックリン酸カルシウムセメント全体にわたり実質的に均一に包埋されている、固形インサートを含む骨組成物。

**【請求項 18】**

硬化前の前記リン酸カルシウムセメントが、  
- リン酸三カルシウム、  
- リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、リン酸二カルシウム、又はリン酸四カルシウムの 1 つ以上を含む、請求項 17 に記載の骨組成物。

**【請求項 19】**

前記薬物が 1 つ以上の骨修復薬を含む、請求項 17 または 18 に記載の骨組成物。

**【請求項 20】**

必要とする患者において骨を修復し又は骨密度を増加させるための医薬において、  
請求項 17～19 のいずれか一項に記載の骨組成物から誘導される骨修復薬を含み、前記骨修復薬が、前記患者の骨に局所送達される、医薬。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0750

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0750】**

20 週間の治療後の両群の骨密度の平均変化を図 6 に示す。

本発明の態様

態様 1

薬物担体混合物であって、薬物の治療有効量とリン酸カルシウムセメントとを含む薬物担体混合物と、

コラーゲンスポンジ又は骨基質であって、少なくとも部分的に脱ミネラル化されている骨基質と、  
を含む骨組成物。

態様 2

前記リン酸カルシウムセメントが、  
- リン酸三カルシウム、  
- リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、リン酸二カルシウム、又はリン酸四カルシウムの 1 つ以上を硬化させることにより生成される、態様 1 に記載の骨組成物。

態様 3

前記リン酸カルシウムセメントが、  
- リン酸三カルシウムと  
- リン酸三カルシウムとを約 1 対 3 の比で硬化させることにより生成される、態様 2 に記載の骨組成物。

態様 4

前記リン酸カルシウムセメントが、  
- リン酸三カルシウムと  
- リン酸三カルシウムとを約 1 対 1 の比で硬化させることにより生成される、態様 2 に記載の骨組成物。

態様 5

前記リン酸カルシウムセメントが、  
- リン酸三カルシウムと  
- リン酸三カルシウムとを約 1 対 0 の比で硬化させることにより生成される、態様 2 に記載の骨組成物。

態様 6

前記リン酸カルシウムセメントが非セラミックである、態様 1～5 のいずれか一項に記載の骨組成物。

態様 7

前記骨基質が完全に脱ミネラル化されている、態様 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の骨組成物。

#### 態様 8

前記骨基質が部分的に脱ミネラル化されている、態様 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の骨組成物。

#### 態様 9

前記骨基質が粉碎されている形態である、態様 7 に記載の骨組成物。

#### 態様 10

前記薬物担体混合物及び骨基質が約 1 : 20 wt (mg) / vol (μL) ~ 約 1 : 4 wt (mg) / vol (μL) の比である、態様 9 に記載の骨組成物。

#### 態様 11

前記薬物担体混合物及び骨基質が約 1 : 8 wt (mg) / vol (μL) の比である、態様 10 に記載の骨組成物。

#### 態様 12

前記骨基質がインタクトな形態である、態様 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の骨組成物。

#### 態様 13

チップの形態である、態様 12 に記載の骨組成物。

#### 態様 14

ストリップの形態である、態様 12 に記載の骨組成物。

#### 態様 15

前記薬物が 1 つ以上の骨修復薬を含む、態様 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の骨組成物。

#### 態様 16

前記 1 つ以上の骨修復薬が、プロスタグランジン E 1、プロスタグランジン E 2 ; E P 2 アゴニスト ; E P 2 / E P 4 デュアルアゴニスト ; E P 4 アゴニスト ; 有機ビスホスホネート ; カテプシン K 阻害薬 ; エストロゲン又はエストロゲン受容体モジュレーター ; カルシトニン ; 破骨細胞プロトン A T P アーゼ阻害薬 ; H M G - C o A 還元酵素阻害薬 ; v 3 インテグリン受容体アンタゴニスト ; 骨形態形成タンパク質 ; R A N K L 阻害薬 ; 副甲状腺ホルモン ; ビタミン D 又は合成ビタミン D 類似体 ; アンドロゲン又はアンドロゲン受容体モジュレーター ; W n t / - カテニンシグナル伝達アクチベータ ; ボルテゾミブ ; ラネル酸ストロンチウム ; 血小板由来成長因子 ; 並びにこれらの薬学的に許容可能な塩及び混合物から選択される 1 つ以上の薬物である、態様 15 に記載の骨組成物。

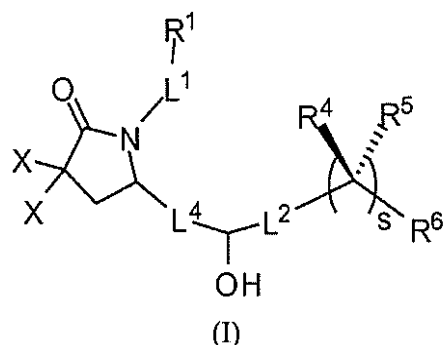
#### 態様 17

前記 1 つ以上の骨修復薬が E P 4 アゴニストである、態様 15 に記載の骨組成物。

#### 態様 18

前記 1 つ以上の骨修復薬が式 ( I ) の化合物

【数 1】



又はその薬学的に許容可能な塩を含み、式中、  
X は両方ともに水素又はフルオロのいずれかであり ;

L ¹ は

a ) C ₃ ~ C ₇ アルキレン、C ₃ ~ C ₇ アルケニレン、又は C ₃ ~ C ₇ アルキニレン (

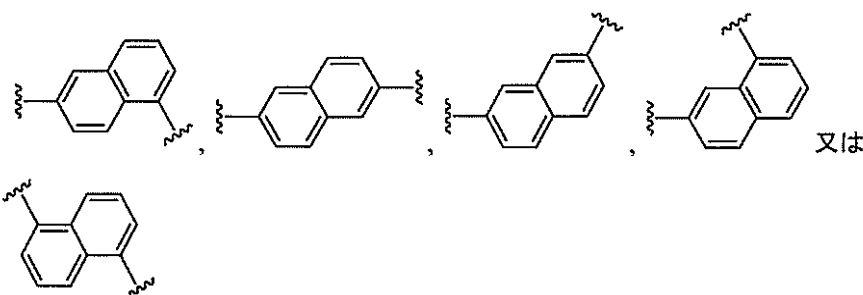
ここで  $C_3 \sim C_7$  アルキレン、 $C_3 \sim C_7$  アルケニレン、又は  $C_3 \sim C_7$  アルキニレンは、各々場合により、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で置換されている)；

b)  $-(CH_2)_t-G-(CH_2)_p-$  (式中、 $t$  は0、1、又は2であり、 $p$  は0、1、2、又は3であり、及び  $t+p=0、1、2、3、$  又は4である)；又は

c)  $-(CH_2)_n-G^1-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n-C \equiv C-G^2-$ 、又は  $-(CH_2)_n-C(R^{13})=C(R^{13})-G^2-$  (式中、 $n$  は1、2、3、4、又は5であり、 $p$  は0、1、2、又は3であり、及び  $n+p=1、2、3、4、5、$  又は6である)であり；

G は、

【数2】

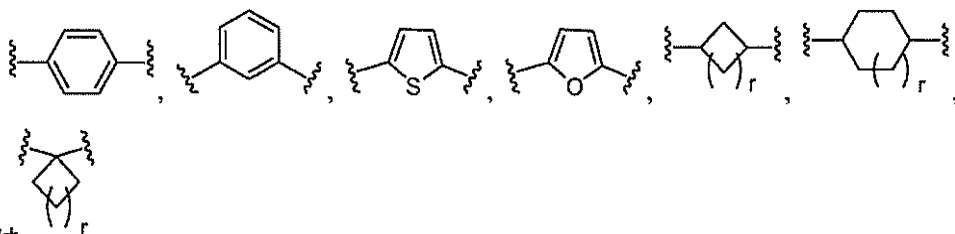


であり；

$G^1$  は、O、 $C(O)$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、又は  $NR^8$  であり；式中、 $R^8$  は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルカルボニルであり；

$G^2$  は、

【数3】



又は

であり；ここで  $G^2$  は、場合により、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシからなる群から選択される1、2、又は3個の置換基で置換されており；

$R^1$  は、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $CH_2OR^{10}$ 、 $SO_3R^{10}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $PO(OR^{10})_2$ 、又はテトラゾール-5-イルであり；

$R^{10}$  は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、又はアリールであり；

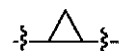
$R^{11}$  は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $COR^{12}$ 、 $OR^{10}$ 、又は  $SO_2R^{12}$  であり；

$R^{12}$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；

$R^{13}$  は、存在する毎に、独立してH又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；

$L^4$  は、 $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$ 、 $-C(R^2)=C(R^3)-$ 、 $-C \equiv C-$ 、又は

【数4】



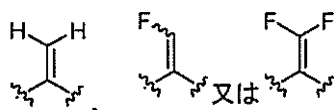
であり；式中、 $R^2$  及び  $R^3$  は、各々、H、 $CH_3$ 、フルオロ、又はクロロ(chloro)であり；

$L^2$  は、 $-CH_2-$  又は結合であり；

$R^4$  及び  $R^5$  は、各々独立してH、F、 $CF_3$ 、又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；又はR

$^4$  及び  $R^5$  は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル、

## 【数 5】



を形成し；

$R^6$  は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルキニル、又は  $L^3 - R^7$  であり；ここでアリール及びヘテロアリールは、場合により、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシ；及び  $-C_1 \sim C_3$  アルキレン- $C_1 \sim C_3$  アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 個の置換基で置換されており；及びここで  $C_3 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルケニル、及び  $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルキニルは、場合により、 $COOR^{10'}$ 、 $CONR^{10'}R^{11'}$ 、 $CH_2OR^{10'}$ 、 $SO_3R^{10'}$ 、 $SO_2NR^{10'}R^{11'}$ 、 $PO(OR^{10'})_2$ 、及びテトラゾール-5-イルからなる群から選択される置換基で置換されており；

$R^{10'}$  は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、又はアリールであり；

$R^{11'}$  は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $COR^{12'}$ 、 $OR^{10'}$ 、又は  $SO_2R^{12'}$  であり；

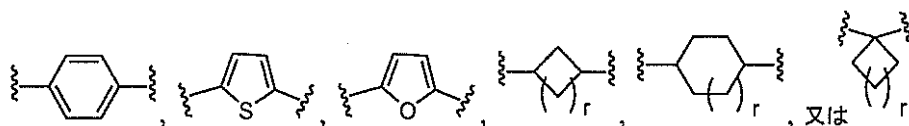
$R^{12'}$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；

$L^3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、 $C_2 \sim C_6$  アルキニレン、 $-(CH_2)_m-G^3-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_m-G^4-(CH_2)_q-$ 、又は  $-G^5-C-C-$  であり；ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、及び  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンは、場合により、1、2、3、又は 4 個のフルオロ置換基で置換されており；及び式中、m 及び q は、各々独立して、0、1、2、又は 3 であり、且つ  $m+q=0$ 、1、2、3、又は 4 であり；

$G^3$  は、O、 $C(O)$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、又は  $NR^9$  であり；式中、 $R^9$  は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルカルボニルであり；

$G^4$  は、

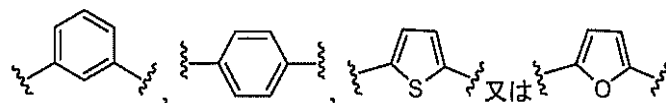
## 【数 6】



であり；ここで  $G^4$  は、場合により、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシからなる群から選択される 1、2、又は 3 個の置換基で置換されており；

$G^5$  は、

## 【数 7】



であり、ここで  $G^5$  は、場合により、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシからなる群から選択される 1、2、又は 3 個の置換基で置換されており；

$R^7$  は、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；ここで  $R^7$  は、場合により、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシ、及び  $-C_1 \sim C_3$  アルキレン- $C_1 \sim C_3$  アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 個の置換

基で置換されており；

r は 0 又は 1 であり；及び

s は 0 又は 1 である、

態様 15 に記載の骨組成物。

態様 19

前記 1 つ以上の骨修復薬が、CP - 734432；ONO - 4819；AE1 - 329；L - 902，688；

メチル 7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S，4 S，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S，4 R，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( ( 5 R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R，4 S，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R，4 R，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタノエート；

7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S，4 S，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタン酸；

7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S，4 R，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタン酸；

7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R，4 S，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタン酸；

7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R，4 R，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタン酸；

メチル 7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S，4 S，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R，4 S，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタノエート；

7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S，4 S，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタン酸；

7 - ( ( R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R，4 S，E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタン酸；

メチル 7 - ( ( 5 R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルデカ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( ( 5 R ) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( ( E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチ

メチル 4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1



5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イ

[illegible]

[illegible]

7 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタン酸 ;

メチル 7 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ヘプタノエート :

4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルデカ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) エチル ) 安息香酸 ;

[illegible]

メチル 5 - ( 3 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 -  
フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル )



5 - ( 3 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニ  
ルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフ

エン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - フェニルヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - フェニルヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - フェニルヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - フェニルヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 9 - フェニルノナ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 9 - フェニルノナ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 9 - フェニルオクトノナ ( p h e n y l o c t n o n ) - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 9 - フェニルノナ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

又はその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、態様 15 に記載の骨組成物。

態様 20

前記 1 つ以上の骨修復薬が骨芽細胞を活性化させる、態様 15 に記載の骨組成物。

態様 21

前記 1 つ以上の骨修復薬が破骨細胞を阻害する、態様 15 に記載の骨組成物。

態様 22

前記 1 つ以上の骨修復薬が、骨芽細胞を活性化させる少なくとも 1 つの薬物と、破骨細

胞を阻害する少なくとも１つの薬物とを含む、態様１５に記載の骨組成物。

#### 態様２３

前記１つ以上の骨修復薬が骨芽細胞を活性化させ、及び破骨細胞を阻害する、態様１５に記載の骨組成物。

#### 態様２４

前記１つ以上の骨修復薬が、アレンドロン酸、アレンドロン酸ナトリウム、イバンドロネート、リセドロネート、ゾレドロネート、ゾレドロン酸、エチドロネート、パミドロネート、チルドロネート、ネリドロネート、及びオルパドロネート、オダナカチブ、ラロキシフェン、パゼドキシフェン、ラソフォキシフェン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン ( p i t a b a s t a t i n )、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、ラネル酸ストロンチウム、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、骨形態形成タンパク質 - ２、骨形態形成タンパク質 - ４、又は骨形態形成タンパク質 - ７の１つ以上である、態様１５に記載の骨組成物。

#### 態様２５

前記１つ以上の骨修復薬が、ＥＰ２アゴニスト、ＥＰ２／ＥＰ４デュアルアゴニスト、ＥＰ４アゴニスト、有機ビスホスホネート、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、ＨＭＧ - Ｃ ｏ Ａ還元酵素阻害薬、及びラネル酸ストロンチウムから選択される、態様１５に記載の骨組成物。

#### 態様２６

鎮痛薬、抗炎症剤、抗菌剤、又は抗癌剤の１つ以上をさらに含む、態様１～２５のいずれか一項に記載の骨組成物。

#### 態様２７

必要とする患者において骨を修復し又は骨密度を増加させる方法において、  
前記患者における骨欠損に骨修復薬を局所送達するステップを含み、前記骨修復薬が、  
薬物担体混合物であって、前記骨修復薬とリン酸カルシウムセメントとを含む薬物担体混合物と、  
コラーゲンスポンジ又は骨基質であって、少なくとも部分的に脱ミネラル化されている骨基質と、  
を含む骨修復組成物から送達される、方法。

#### 態様２８

前記骨修復組成物を前記患者に植え込むステップをさらに含む、態様２７に記載の方法。

#### 態様２９

前記骨基質がインタクトな形態である、態様２７に記載の方法。

#### 態様３０

前記骨基質が粉砕された形態である、態様２７に記載の方法。

#### 態様３１

前記骨修復組成物から鎮痛薬、抗炎症剤、抗菌剤、又は抗癌剤の１つ以上を局所送達するステップをさらに含む、態様２７に記載の方法。

#### 態様３２

前記骨修復組成物がコラーゲンスポンジを含む、態様２７に記載の方法。

#### 態様３３

前記骨修復組成物が骨基質を含み、前記骨基質が少なくとも部分的に脱ミネラル化されている、態様２７に記載の方法。

#### 態様３４

硬化非セラミックリン酸カルシウムセメント中に治療有効量の薬物を含む固形インサートであって、前記薬物が前記硬化非セラミックリン酸カルシウムセメント全体にわたり実質的に均一に包埋されている、固形インサート  
を含む骨組成物。

#### 態様３５

前記固形インサートが、前記薬物とリン酸カルシウムセメントとの実質的に均一な混合物を形成するステップと、前記リン酸カルシウムセメントを硬化させるステップとを含む方法によって調製される、態様 3 4 に記載の骨組成物。

態様 3 6

前記硬化させるステップが溶解 - 沈殿プロセスを含む、態様 3 5 に記載の骨組成物。

態様 3 7

前記固形インサートが、穿孔された骨に挿入するように適合される、態様 3 4 に記載の骨組成物。

態様 3 8

硬化前の前記リン酸カルシウムセメントが、 $\text{Ca}$  - リン酸三カルシウム、 $\text{Ca}$  - リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、リン酸二カルシウム、又はリン酸四カルシウムの 1 つ以上を含む、態様 3 5 又は 3 6 に記載の骨組成物。

態様 3 9

硬化前の前記リン酸カルシウムセメントが、 $\text{Ca}$  - リン酸三カルシウムと  $\text{Ca}$  - リン酸三カルシウムとを約 1 対 3 の比で含む、態様 3 8 に記載の骨組成物。

態様 4 0

硬化前の前記リン酸カルシウムセメントが、 $\text{Ca}$  - リン酸三カルシウムと  $\text{Ca}$  - リン酸三カルシウムとを約 1 対 1 の比で含む、態様 3 8 に記載の骨組成物。

態様 4 1

硬化前の前記リン酸カルシウムセメントが、 $\text{Ca}$  - リン酸三カルシウムと  $\text{Ca}$  - リン酸三カルシウムとを約 1 対 0 の比で含む、態様 3 8 に記載の骨組成物。

態様 4 2

前記薬物が 1 つ以上の骨修復薬を含む、態様 3 4 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の骨組成物。

態様 4 3

前記 1 つ以上の骨修復薬が、プロスタグランジン E 1 ; プロスタグランジン E 2 ; E P 2 アゴニスト ; E P 2 / E P 4 デュアルアゴニスト ; E P 4 アゴニスト ; 有機ビスホスホネート ; カテプシン K 阻害薬 ; エストロゲン又はエストロゲン受容体モジュレーター ; カルシトニン ; 破骨細胞プロトン A T P アーゼ阻害薬 ; H M G - C o A 還元酵素阻害薬 ;  $\alpha$  3 インテグリン受容体アンタゴニスト ; 骨形態形成タンパク質 ; R A N K L 阻害薬 ; 副甲状腺ホルモン ; ビタミン D 又は合成ビタミン D 類似体 ; アンドロゲン又はアンドロゲン受容体モジュレーター ; W n t /  $\beta$  - カテニンシグナル伝達アクチベータ ; ボルテゾミブ ; ラネル酸ストロンチウム ; 血小板由来成長因子 ; 並びにこれらの薬学的に許容可能な塩及び混合物から選択される 1 つ以上の薬物である、態様 4 2 に記載の骨組成物。

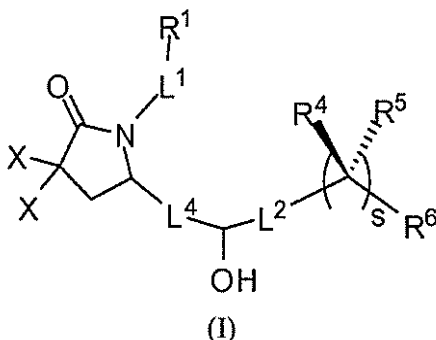
態様 4 4

前記 1 つ以上の骨修復薬が E P 4 アゴニストである、態様 4 2 に記載の骨組成物。

態様 4 5

前記 1 つ以上の骨修復薬が式 ( I ) の化合物

【数 8】



又はその薬学的に許容可能な塩であり、式中、

Xは両方ともに水素又はフルオロのいずれかであり；

$L^1$ は、

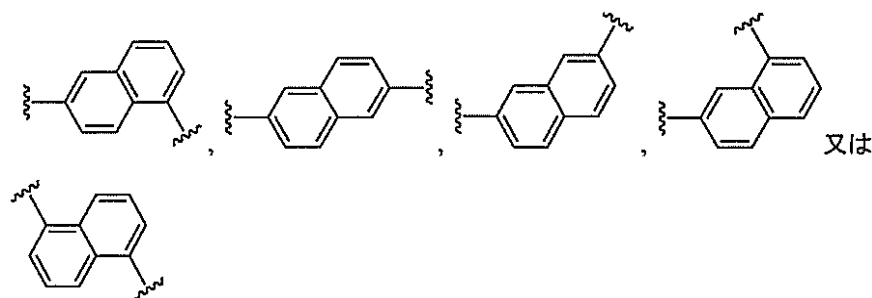
a)  $C_3 \sim C_7$  アルキレン、 $C_3 \sim C_7$  アルケニレン、又は  $C_3 \sim C_7$  アルキニレン（ここで  $C_3 \sim C_7$  アルキレン、 $C_3 \sim C_7$  アルケニレン、又は  $C_3 \sim C_7$  アルキニレンは、各々場合により、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で置換されている）；

b)  $-(CH_2)_t-G-(CH_2)_p-$ （式中、tは0、1、又は2であり、pは0、1、2、又は3であり、及び  $t+p=0、1、2、3、$  又は4である）；又は

c)  $-(CH_2)_n-G^1-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n-C \equiv C-G^2-$ 、又は  $-(CH_2)_n-C(R^{13})=C(R^{13})-G^2-$ （式中、nは1、2、3、4、又は5であり、pは0、1、2、又は3であり、及び  $n+p=1、2、3、4、5、$  又は6である）であり；

Gは、

【数9】

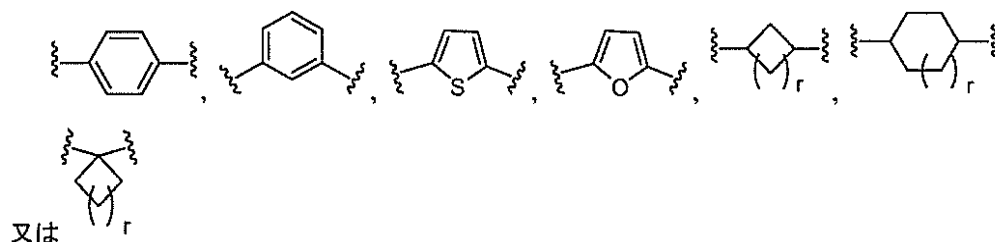


であり；

$G^1$ は、O、 $C(O)$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、又は  $NR^8$  であり；式中、 $R^8$ は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルカルボニルであり；

$G^2$ は、

【数10】



であり；ここで  $G^2$ は、場合により、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシからなる群から選択される1、2、又は3個の置換基で置換されており；

$R^1$ は、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $CH_2OR^{10}$ 、 $SO_3R^{10}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $PO(OR^{10})_2$ 、又はテトラゾール-5-イルであり；

$R^{10}$ は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、又はアリールであり；

$R^{11}$ は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $COR^{12}$ 、 $OR^{10}$ 、又は  $SO_2R^{12}$  であり；

$R^{12}$ は、 $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；

$R^{13}$ は、存在する毎に、独立してH又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；

$L^4$ は、 $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$ 、 $-C(R^2)=C(R^3)-$ 、 $-C \equiv C-$ 、又は

【数11】

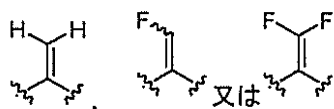


であり；式中、 $R^2$  及び  $R^3$ は、各々、H、 $CH_3$ 、フルオロ、又はクロロ(chloro)であり；

$L^2$ は、 $-CH_2-$  又は結合であり；

$R^4$  及び  $R^5$  は、各々独立して H、F、 $CF_3$ 、又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；又は  $R^4$  及び  $R^5$  は、それらが結合する炭素と共に、 $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル、

【数 1 2】



を形成し；

$R^6$  は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルキニル、又は  $L^3 - R^7$  であり；ここでアリール及びヘテロアリールは、場合により、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシ；及び  $-C_1 \sim C_3$  アルキレン- $C_1 \sim C_3$  アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 個の置換基で置換されており；及びここで  $C_3 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルケニル、及び  $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルキニルは、場合により、 $COOR^{10'}$ 、 $CONR^{10'}R^{11'}$ 、 $CH_2OR^{10'}$ 、 $SO_3R^{10'}$ 、 $SO_2NR^{10'}R^{11'}$ 、 $PO(OR^{10'})_2$ 、及びテトラゾール-5-イルからなる群から選択される置換基で置換されており；

$R^{10'}$  は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、又はアリールであり；

$R^{11'}$  は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $COR^{12'}$ 、 $OR^{10'}$ 、又は  $SO_2R^{12'}$  であり；

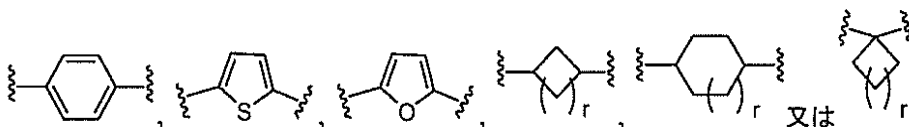
$R^{12'}$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；

$L^3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、 $C_2 \sim C_6$  アルキニレン、 $-(CH_2)_m - G^3 - (CH_2)_q -$ 、 $-(CH_2)_m - G^4 - (CH_2)_q -$ 、又は  $-G^5 - C - C-$  であり；ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、及び  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンは、場合により、1、2、3、又は 4 個のフルオロ置換基で置換されており；及び式中、m 及び q は、各々独立して、0、1、2、又は 3 であり、且つ  $m + q = 0、1、2、3、$  又は 4 であり；

$G^3$  は、O、 $C(O)$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、又は  $NR^9$  であり；式中、 $R^9$  は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルカルボニルであり；

$G^4$  は、

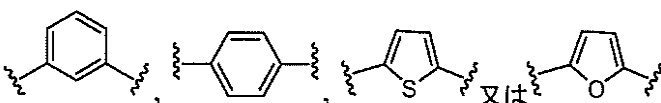
【数 1 3】



であり；ここで  $G^4$  は、場合により、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシからなる群から選択される 1、2、又は 3 個の置換基で置換されており；

$G^5$  は、

【数 1 4】



であり、ここで  $G^5$  は、場合により、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシからなる群から選択される 1、2、又は 3 個の置換基で置換されており；

$R^7$  は、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；ここで  $R^7$  は、場合により、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シア

ノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシ、及び  $C_1 \sim C_3$  アルキレン -  $C_1 \sim C_3$  アルコキシからなる群から選択される 1、2、3、又は 4 個の置換基で置換されており；

r は 0 又は 1 であり；及び

s は 0 又は 1 である、態様 4 2 に記載の骨組成物。

#### 態様 4 6

前記 1 つ以上の骨修復薬が、 $CP - 734432$ ； $ONO - 4819$ ； $AE1 - 329$ ； $L - 902$ ， $688$ ；

メチル 7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3S, 4R, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( (5R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3R, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3R, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3R, 4R, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート；

7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸；

7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3S, 4R, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸；

7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3R, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸；

7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3R, 4R, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸；

メチル 7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート；

メチル 7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3R, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート；

7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸；

7 - ( (R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (3R, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸；

メチル 7 - ( (5R) - 3，3 - ジフルオロ - 5 - ( (E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルデカ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート；

メチル 4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒド



ロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 -  
- イル) エチル) ベンゾエート ;

メチル 4 - ( 2 - ( ( 5 R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ  
シ - 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イ  
ル) エチル) ベンゾエート ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル  
) エチル)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル  
) エチル)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( 5 R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4  
- メチルノナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エ  
チル)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - メチルデカ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル  
) エチル)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロ  
リジン - 1 - イル) エチル)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - メチルオクタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル  
)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1  
- イル) エチル)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシオクタ -  
1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル)安息香酸  
;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシノナ - 1  
- エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシデカ - 1  
- エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 7 - フ  
ェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エ  
チル)安息香酸 ;

メチル 4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシオ  
クタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル)ベンゾエート  
;

メチル 4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( R , E ) - 3 - ヒドロキシオ  
クタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル)ベンゾエート  
;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシオクタ -  
1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( R , E ) - 3 - ヒドロキシオクタ -  
1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル)安息香酸 ;

4 - ( 2 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 7 - フ  
ェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル)安息  
香酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ

[illegible]

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1  
- イル ) プロピル ) チフェン ( t h i p h e n e ) - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( S ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4  
- メチル - 7 - フェニルヘプチル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオ  
フェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシオクタ -  
1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフ  
エン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシノナ - 1  
- エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェ  
ン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシデカ - 1  
- エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェ  
ン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 7 - フ  
ェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プ  
ロピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

メチル 5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシオ  
クタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン  
- 2 - カルボキシレート ;

メチル 5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( R , E ) - 3 - ヒドロキシオ  
クタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン  
- 2 - カルボキシレート ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシオクタ -  
1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 -  
カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( R , E ) - 3 - ヒドロキシオクタ -  
1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 -  
カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 7 - フ  
ェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) チ  
オフェン - 2 - カルボン酸 ;

メチル 5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒド  
ロキシ - 4 - フェニルペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル  
) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ;

メチル 5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒド  
ロキシ - 4 - フェニルペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル  
) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - フェニルペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロ  
ピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - フェニルペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロ  
ピル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

メチル 5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒド  
ロキシ - 4 - メチル - 5 - フェニルペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジ  
ン - 1 - イル ) プロピル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート ;

メチル 5 - ( 3 - ( ( R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒド  
ロキシ - 4 - メチル - 5 - フェニルペンタ - 1 - エン - 1 - イル ) - 2 - オキソピロリジ

[illegible]

[illegible]

- エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート ;  
 7 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン -  
 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;  
 7 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン -  
 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;  
 メチル 7 - ( ( R ) - 2 - ( ( R , E ) - 3 - ヒドロキシヘプタ - 1 - エン - 4 - イン -  
 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート ;  
 メチル 7 - ( ( R ) - 2 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシヘプタ - 1 - エン - 4 - イン -  
 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート ;  
 7 - ( ( R ) - 2 - ( ( R , E ) - 3 - ヒドロキシヘプタ - 1 - エン - 4 - イン - 1 - イ  
 ル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;  
 7 - ( ( R ) - 2 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシヘプタ - 1 - エン - 4 - イン - 1 - イ  
 ル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;  
 メチル 7 - ( ( R ) - 2 - ( ( R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンタ - 1 - エ  
 ン - 4 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート ;  
 メチル 7 - ( ( R ) - 2 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンタ - 1 - エ  
 ン - 4 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート ;  
 7 - ( ( R ) - 2 - ( ( R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンタ - 1 - エン - 4  
 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;  
 7 - ( ( R ) - 2 - ( ( S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンタ - 1 - エン - 4  
 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;  
 メチル 4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メ  
 チルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチ  
 ル) ベンゾエート ;  
 メチル 4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メ  
 チルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチ  
 ル) ベンゾエート ;  
 4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオ  
 クタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) 安  
 息香酸 ;  
 4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルオ  
 クタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) 安  
 息香酸 ;  
 エチル 4 - ( 2 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノ  
 ナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) ベン  
 ゾエート ;  
 エチル 4 - ( 2 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノ  
 ナ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) ベン  
 ゾエート ;  
 4 - ( 2 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1  
 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1  
 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) 安息香酸 ;  
 エチル 4 - ( 2 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチ  
 ルデカ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル)  
 ベンゾエート ;  
 エチル 4 - ( 2 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチ  
 ルデカ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル)  
 ベンゾエート ;  
 4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルデカ - 1 - エ

ン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルデカ - 1 - エ  
 ン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル) 安息香酸 ;  
 メチル 4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メ  
 チル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン -  
 1 - イル) エチル) ベンゾエート ;  
 メチル 4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メ  
 チル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン -  
 1 - イル) エチル) ベンゾエート ;  
 4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル -  
 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イ  
 ル) エチル) 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル -  
 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イ  
 ル) エチル) 安息香酸 ;  
 メチル 2 - ( 4 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 -  
 メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) メ  
 チル) フェニル) アセテート ;  
 メチル 2 - ( 4 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 -  
 メチルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) メ  
 チル) フェニル) アセテート ;  
 2 - ( 4 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル  
 オクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル)  
 フェニル) 酢酸 ;  
 2 - ( 4 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R / S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル  
 オクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル)  
 フェニル) 酢酸 ;  
 メチル 5 - ( 3 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ -  
 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン  
 - 1 - イル) チオフエン - 2 - カルボキシレート ;  
 メチル 5 - ( 3 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ -  
 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン  
 - 1 - イル) チオフエン - 2 - カルボキシレート ;  
 5 - ( 3 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エ  
 ン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン - 1 -  
 イル) チオフエン - 2 - カルボン酸 ;  
 5 - ( 3 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルノナ - 1 - エ  
 ン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン - 1 -  
 イル) チオフエン - 2 - カルボン酸 ;  
 メチル 5 - ( 3 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 -  
 フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル)  
 プロパ - 1 - イン - 1 - イル) チオフエン - 2 - カルボキシレート ;  
 メチル 5 - ( 3 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 -  
 フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル)  
 プロパ - 1 - イン - 1 - イル) チオフエン - 2 - カルボキシレート ;  
 5 - ( ( Z ) - 3 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7  
 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル  
 ) プロパ - 1 - エン - 1 - イル) チオフエン - 2 - カルボン酸 ;  
 5 - ( ( Z ) - 3 - ( ( 2 R ) - 2 - ( ( 3 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7  
 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル

[illegible]



[illegible]

ルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - フェニルヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - フェニルヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - フェニルヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - フェニルヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 9 - フェニルノナ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 9 - フェニルノナ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 S , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 9 - フェニルオクトノナ ( p h e n y l o c t n o n ) - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - ( ( 3 R , 4 R , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 9 - フェニルノナ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸

又はその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、態様 4 2 に記載の骨組成物。

態様 4 7

前記 1 つ以上の骨修復薬が骨芽細胞を活性化させる、態様 4 2 に記載の骨組成物。

態様 4 8

前記 1 つ以上の骨修復薬が破骨細胞を阻害する、態様 4 2 に記載の骨組成物。

態様 4 9

前記 1 つ以上の骨修復薬が、骨芽細胞を活性化させる少なくとも 1 つの薬物と、破骨細胞を阻害する少なくとも 1 つの薬物とを含む、態様 4 2 に記載の骨組成物。

態様 5 0

前記 1 つ以上の骨修復薬が骨芽細胞を活性化させ、及び破骨細胞を阻害する、態様 4 2 に記載の骨組成物。

態様 5 1

前記 1 つ以上の骨修復薬が、アレンドロン酸、アレンドロン酸ナトリウム、イバンドロネート、リセドロネート、ゾレドロネート、ゾレドロン酸、エチドロネート、パミドロネート、チルドロネート、ネリドロネート、及びオルパドロネート、オダナカチブ、ラロキシフェン、パゼドキシフェン、ラソフォキシフェン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン ( p i t a b a s t a t i n )、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、ラネル酸ストロンチウム、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、骨形態形成タンパク質 - 2、骨形態形成タンパク質 - 4、又は骨形態形成タンパク質 - 7 の 1 つ以上である、態様 4 2 に記載の骨組成物。

態様 5 2

前記 1 つ以上の骨修復薬が、E P 2 アゴニスト、E P 2 / E P 4 デュアルアゴニスト、E P 4 アゴニスト、有機ビスホスホネート、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、H M G - C o A 還元酵素阻害薬、及びラネル酸ストロンチウムから選択される、態様 4 2 に記載の骨組成物。

態様 5 3

鎮痛薬、抗炎症剤、抗菌剤、又は抗癌剤の 1 つ以上をさらに含む、態様 3 4 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の骨組成物。

態様 5 4

必要とする患者において骨を修復し又は骨密度を増加させる方法において、前記患者の骨に骨修復薬を局所送達するステップを含み、前記骨修復薬が、硬化非セラミックリン酸カルシウムセメント中に前記骨修復薬の治療有効量を含む固形インサートであって、前記骨修復薬が前記硬化非セラミックリン酸カルシウムセメント全体にわたり実質的に均一に包埋されている、固形インサートを含む骨修復組成物から送達される、方法。

態様 5 5

前記骨が穿孔された骨であり、前記穿孔された骨に前記骨修復組成物を植え込むステップをさらに含む、態様 5 4 に記載の方法。

態様 5 6

前記骨修復組成物から鎮痛薬、抗炎症剤、抗菌剤、又は抗癌剤の 1 つ以上を局所送達するステップをさらに含む、態様 5 4 に記載の方法。