

【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】平成28年9月23日(2016.9.23)

【公表番号】特表2015-522623(P2015-522623A)

【公表日】平成27年8月6日(2015.8.6)

【年通号数】公開・登録公報2015-050

【出願番号】特願2015-523282(P2015-523282)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4015 (2006.01)

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4015

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月2日(2016.8.2)

【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

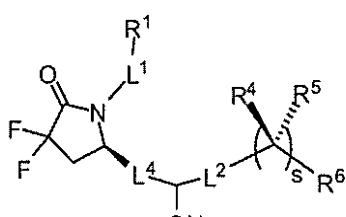
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

骨粗鬆症、骨折、骨量減少を治療する、又は骨密度を増強するための医薬組成物であつて、治療有効量の式(Ia)の化合物

【化1】



(Ia)

又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物

【式中】

L¹は、

a) C₃ ~ C₇アルキレン、C₃ ~ C₇アルケニレン、又はC₃ ~ C₇アルキニレン(前記C₃ ~ C₇アルキレン、C₃ ~ C₇アルケニレン、又はC₃ ~ C₇アルキニレンは、各々、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で場合により置換されている);

b) -(CH₂)_t-G-(CH₂)_p-(式中、tは0、1、又は2であり、pは0、1、2、又は3であり、且つt+p=0、1、2、3、又は4である);又は

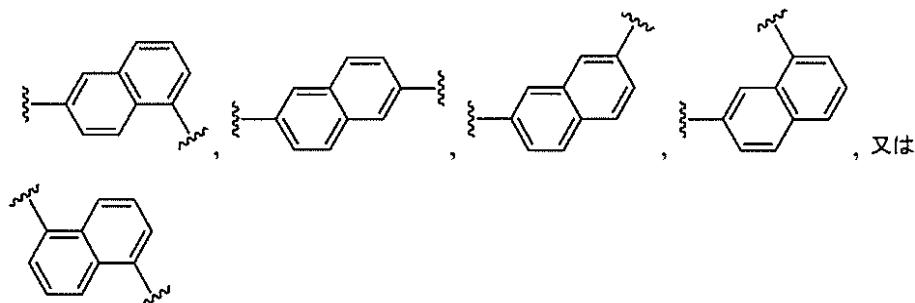
c) -(CH₂)_n-G¹-(CH₂)_p-、-(CH₂)_n-G²-(CH₂)_p-

$\cdots - (\text{C H}_2)_n - \text{C} \quad \text{C} - \text{G}^2 -$ 、又は $- (\text{C H}_2)_n - \text{C} (\text{R}^{1\sim 3}) = \text{C} (\text{R}^{1\sim 3}) - \text{G}^2 -$ （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、且つ $n + p = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ である）

であり；

G は、

【化2】

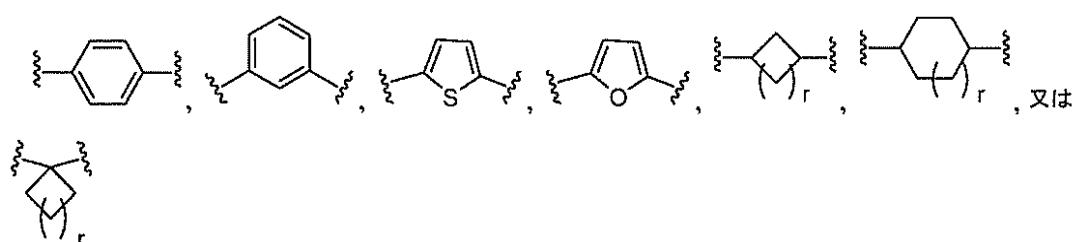


であり；

G^1 は、 $\text{O}, \text{C} (\text{O}), \text{S}, \text{S} (\text{O}), \text{S} (\text{O})_2$ 、又は N R^8 であり；式中、 R^8 は、 $\text{H}, \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルカルボニルであり；

G^2 は、

【化3】



であり；ここで G^2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルコキシからなる群から選択される1、2、又は3個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、 $\text{COOR}^{1\sim 0}, \text{CONR}^{1\sim 0}\text{R}^{1\sim 1}, \text{CH}_2\text{OR}^{1\sim 0}, \text{SO}_3\text{R}^{1\sim 0}, \text{SO}_2\text{N}$

$\text{R}^{1\sim 0}\text{R}^{1\sim 1}, \text{PO}(\text{OR}^{1\sim 0})_2$ 、又はテトラゾール-5-イルであり；

$\text{R}^{1\sim 0}$ は、 $\text{H}, \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、又はアリールであり；

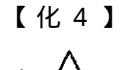
$\text{R}^{1\sim 1}$ は、 $\text{H}, \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{COR}^{1\sim 2}, \text{OR}^{1\sim 0}$ 、又は $\text{SO}_2\text{R}^{1\sim 2}$ であり；

$\text{R}^{1\sim 2}$ は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり；

$\text{R}^{1\sim 3}$ は、存在する毎に、独立して H 又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり；

L^4 は、 $- \text{C} (\text{R}^2)_2 - \text{C} (\text{R}^3)_2 -$ 、 $- \text{C} (\text{R}^2) = \text{C} (\text{R}^3) -$ 、 $- \text{C} \quad \text{C} -$ 、又は

【化4】

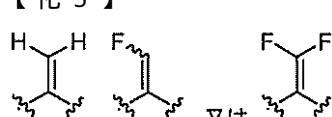


であり；式中、 R^2 及び R^3 は各々、 H, CH_3 、フルオロ、又はクロロ（chloro）であり；

L^2 は、 $- \text{C H}_2 -$ 又は結合であり；

R^4 及び R^5 は、各々独立して、 $\text{H}, \text{F}, \text{CF}_3$ 、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであるか；又は R^4 及び R^5 は、それらが結合する炭素と一緒にになって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキル、

【化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 $L^3 \sim R^7$ であり；前記アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；及び前記 $C_3 \sim C_{10}$ 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、 $COOR^{10}'$ 、 $CONR^{10}'R^{11}'$ 、 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場合により置換されており；

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；

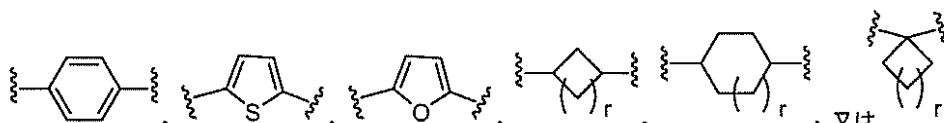
R^{12}' は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

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 であり、式中、 $C_1 \sim C_6$ 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、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で場合により置換されており；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

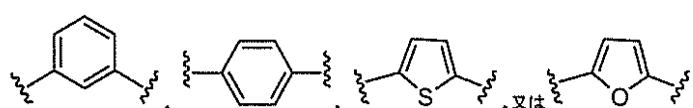
【化6】



であり；ここで G^4 は、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；

G^5 は

【化7】



であり、ここで G^5 は、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；

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、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；

r は、0又は1であり；及び

s は、0又は1である]。

【請求項2】

請求項 1 に記載の医薬組成物であって、

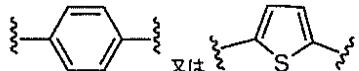
L^1 が

a) $C_3 \sim C_7$ アルキレン（前記 $C_3 \sim C_7$ アルキレンは、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で場合により置換されている）；又は

c) $- (CH_2)_n - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $- (CH_2)_n - C(C) - G^2 -$ 、又は
 $- (CH_2)_n - C(H) = C(H) - G^2 -$ （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、且つ $n + p = 1, 2, 3, 4, 5$ 、又は6である）
 であり；

G^2 が、

【化8】



であり、式中、 G^2 は、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；

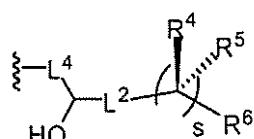
R^1 が $COO R^{10}$ であり；及び

R^{10} が H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、医薬組成物。

【請求項 3】

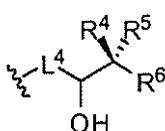
請求項 1 に記載の医薬組成物であって、

【化9】



が

【化10】



であり；

L^4 が $-C(R^2) = C(R^3)-$ であり；

R^2 及び R^3 が各々水素であり；

R^4 及び R^5 が、独立して H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^6 が、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；

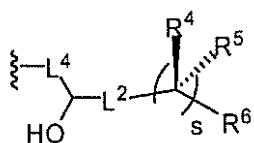
L^3 が $C_1 \sim C_6$ アルキレン又は $C_2 \sim C_6$ アルキニレンであり；前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルキニレンは、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で場合により置換されており；及び

R^7 がアリールであり、ここで R^7 は、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されている、医薬組成物。

【請求項 4】

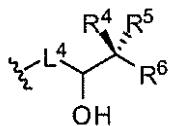
請求項 2 に記載の医薬組成物であって、

【化11】



が

【化12】



であり；

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

【化13】



であり；式中、 R^2 及び R^3 は、各々、H、 C_3H_3 、フルオロ、又はクロロであり；
 R^4 及び R^5 が、各々独立して、H、F、 CF_3 、又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；又
は R^4 及び R^5 は、それらが結合する炭素と一緒にになって $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形
成し；

R^6 がアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 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；

L^3 が $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、又は $C_2 \sim C_6$ アルキニレンで
あり、前記 $C_1 \sim C_6$ 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、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で場合により置換されており；及び

R^7 がアリールであり、ここで R^7 は、 $C_1 \sim C_4$ 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
換基で場合により置換されている、医薬組成物。

【請求項5】

請求項4に記載の医薬組成物であって、

L^4 が

【化14】



であり；

R^4 及び R^5 が、独立してH又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^6 が、 $C_3 \sim C_{10}$ 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；

L^3 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、又は $C_2 \sim C_6$ アルキニレン
であり；前記 $C_1 \sim C_6$ 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、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で場合により置換されており；及び

R^7 がアリールであり、ここで R^7 は、 $C_1 \sim C_4$ 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

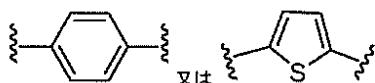
置換基で場合により置換されている、医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の医薬組成物であって、
 R^4 及び R^5 が、独立して H 又は C_1H_3 であり；
 R^6 が、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル、又は $L^3 - R^7$ であり；
 L^3 が $C_1 \sim C_6$ アルキレン又は $C_2 \sim C_6$ アルキニレンであり；前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルキニレンは、1、2、3、又は 4 個のフルオロ置換基で場合により置換されており；及び
 R^7 がアリールであり、ここで R^7 は、 $C_1 \sim C_4$ 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 個の置換基で場合により置換されている、医薬組成物。

【請求項 7】

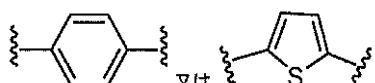
請求項 6 に記載の医薬組成物であって、
 L^1 が
a) $C_3 \sim C_7$ アルキレン；又は
c) $- (CH_2)_n - G^2 -$ (式中、n は 2 又は 3 である)
であり；
 G^2 が、
【化 1 5】



であり；
 R^6 が、プロピル、ブチル、ペンチル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、又は $L^3 - R^7$ であり；
 L^3 が、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、プロピニレン、又はブチニレンであり；及び
 R^7 がフェニルである、医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の医薬組成物であって、
 L^1 が
a) $n - \text{ヘキシレン}$ ；又は
c) $- (CH_2)_n - G^2 -$ (式中、n は 2 又は 3 である)
であり；
 G^2 が、
【化 1 6】



であり；
 R^1 が $COO R^{10}$ であり；
 R^{10} が H 又は C_1H_3 であり；
 R^6 が、 $n - \text{ブチル}$ 、 ブタ-2-イン-1-イル 、 ペンタ-2-イン-1-イル 、 ヘキサ-2-イン-1-イル 、又は $L^3 - R^7$ であり；
 L^3 が、 $n - \text{プロピレン}$ 、 $n - \text{ブチレン}$ 、 $n - \text{ペンチレン}$ 、又は $-CH_2 - C - C -$ であり；及び
 R^7 がフェニルである、医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 5 に記載の医薬組成物であって

R^6 が、 $C_3 \sim C_{10}$ 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、 又は $C_3 \sim C_{10}$ ハロアルキニルである、 医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 5 に記載の医薬組成物であって、

R^6 が $L^3 - R^7$ であり；

L^3 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、 又は $C_2 \sim C_6$ アルキニレンであり； 前記 $C_1 \sim C_6$ 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、 1、 2、 3、 又は 4 個のフルオロ置換基で場合により置換されており； 及び R^7 がアリールであり、 ここで R^7 は、 $C_1 \sim C_4$ 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 個の置換基で場合により置換されている、 医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 5 に記載の医薬組成物であって、

L^1 が $C_3 \sim C_7$ アルキレンであり、 前記 $C_3 \sim C_7$ アルキレンは、 1、 2、 3、 又は 4 個のフルオロ置換基で場合により置換されている、 医薬組成物。

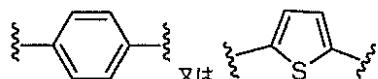
【請求項 12】

請求項 5 に記載の医薬組成物であって、

L^1 が、 $- (CH_2)_n - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $- (CH_2)_n - C(C) - G^2 -$ 、 又は $- (CH_2)_n - C(H) = C(H) - G^2 -$ であり、 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、 且つ $n + p = 1, 2, 3, 4, 5$ 、 又は 6 であり； 及び

G^2 が、

【化 17】



であり、 ここで G^2 は、 $C_1 \sim C_4$ 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 個の置換基で場合により置換されている、 医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 9 に記載の医薬組成物であって、

L^1 が $C_3 \sim C_7$ アルキレンであり、 前記 $C_3 \sim C_7$ アルキレンは、 1、 2、 3、 又は 4 個のフルオロ置換基で場合により置換されている、 医薬組成物。

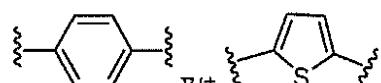
【請求項 14】

請求項 9 に記載の医薬組成物であって、

L^1 が、 $- (CH_2)_n - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $- (CH_2)_n - C(C) - G^2 -$ 、 又は $- (CH_2)_n - C(H) = C(H) - G^2 -$ であり、 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、 且つ $n + p = 1, 2, 3, 4, 5$ 、 又は 6 であり； 及び

G^2 が、

【化 18】



であり、 ここで G^2 は、 $C_1 \sim C_4$ 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 個の置換基で場合により置換されている、 医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 10 に記載の医薬組成物であって、

L^1 が $C_3 \sim C_7$ アルキレンであり、前記アルキレンは 1、2、3、又は 4 個のフルオロ置換基で場合により置換されている、医薬組成物。

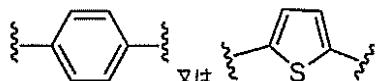
【請求項 16】

請求項 10 に記載の医薬組成物であって、

L^1 が、 $- (CH_2)_n - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $- (CH_2)_n - C(C)C - G^2 -$ 、又は $- (CH_2)_n - C(H) = C(H) - G^2 -$ であり、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、且つ $n + p = 1、2、3、4、5、$ 又は 6 であり；及び

G^2 が、

【化 19】



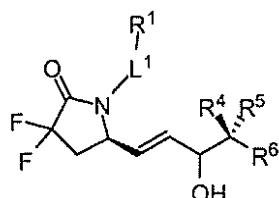
であり、ここで G^2 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシからなる群から選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合により置換されている、医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の医薬組成物であって、

式 (Ia) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩が、式 (II) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である、医薬組成物

【化 20】



(II)

[式中：

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 ($C_3 \sim C_7$ 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、1、2、3、又は 4 個のフルオロ置換基で場合により置換されている)；

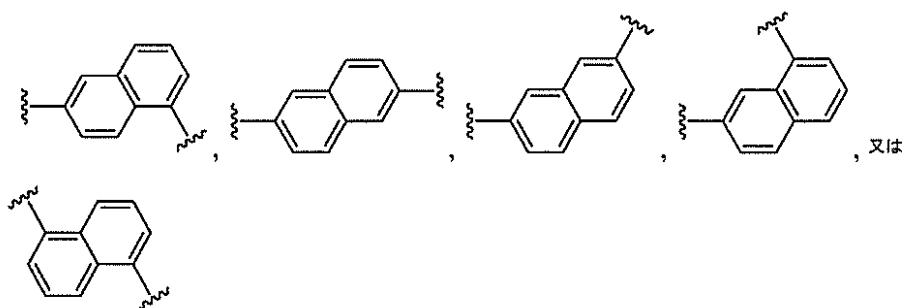
b) $- (CH_2)_t - G - (CH_2)_p -$ (式中、 t は 0、1、又は 2 であり、 p は 0、1、2、又は 3 であり、且つ $t + p = 0、1、2、3、$ 又は 4 である)；又は

c) $- (CH_2)_n - G^1 - (CH_2)_p -$ 、 $- (CH_2)_n - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $- (CH_2)_n - C(C)C - G^2 -$ 、又は $- (CH_2)_n - C(H) = C(H) - G^2 -$ (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、且つ $n + p = 1、2、3、4、5、$ 又は 6 である)

であり；

G は、

【化21】

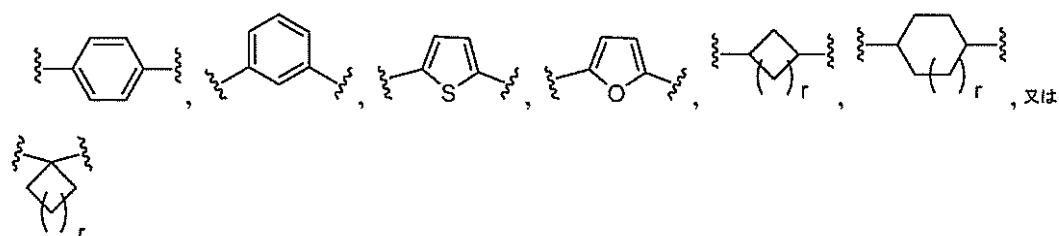


であり；

G^1 は、O、C(O)、S、S(O)、S(O)₂、又はNR⁸であり、式中、R⁸は、H、C₁～C₄アルキル、又はC₁～C₄アルキルカルボニルであり

G^2 は、

【化22】



であり；ここで G^2 は、C₁～C₄アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、C₁～C₃アルコキシ、及びC₁～C₃ハロアルコキシからなる群から選択される1、2、又は3個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、COOR¹⁰、CONR¹⁰R¹¹、CH₂OR¹⁰、SO₃R¹⁰、SO₂NR¹⁰R¹¹、PO(OR¹⁰)₂、又はテトラゾール-5-イルであり；

R^10 は、H、C₁～C₄アルキル、又はアリールであり；

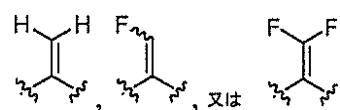
R^{11} は、H、C₁～C₄アルキル、COR¹²、OR¹⁰、又はSO₂R¹²であり；

R^{12} は、C₁～C₄アルキルであり；

R^{13} は、存在する毎に、独立してH又はC₁～C₄アルキルであり；

R^4 及び R^5 は、各々独立して、H、F、CF₃、又はC₁～C₄アルキルであるか；又は R^4 及び R^5 は、それらが結合する炭素と一緒にになって、C₃～C₅シクロアルキル、

【化23】



を形成し；

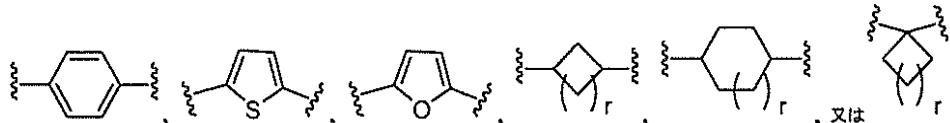
R^6 は、アリール、ヘテロアリール、C₃～C₁₀アルキル、C₃～C₁₀アルケニル、C₃～C₁₀アルキニル、C₃～C₁₀ハロアルキル、C₃～C₁₀ハロアルケニル、C₃～C₁₀ハロアルキニル、又はL³～R⁷であり；前記アリール及びヘテロアリールは、C₁～C₄アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃ハロアルコキシ；及び-C₁～C₃アルキレン-C₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4個の置換基で場合により置換されており；及び前記C₃～C₁₀アルキル、C₃～C₁₀アルケニル、C₃～C₁₀アルキニル、C₃～C₁₀ハロアルキル、C₃～C₁₀ハロアルケニル、及びC₃～C₁₀ハロアルキニルは、COOR¹⁰、CONR¹⁰R¹¹、CH₂OR¹⁰、SO₃R¹⁰、SO₂NR¹⁰R¹¹、PO(OR¹⁰)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場合により置換されており；

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 $- G^5 - C -$ であり；前記 $C_1 \sim C_6$ 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、 1、 2、 3、 又は 4 個のフルオロ置換基で場合により置換されており；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 NR⁹ であり；式中、 R⁹ は、 H、 C₁ ~ C₄ アルキル、 又は C₁ ~ C₄ アルキルカルボニルであり；

G^4 は

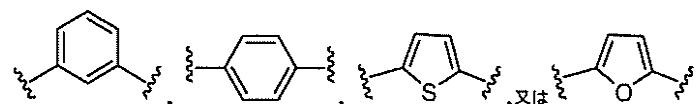
【化 2 4】



であり；ここで G^4 は、 C₁ ~ C₄ アルキル、 C₁ ~ C₃ ハロアルキル、 シアノ、 ハロゲン、 C₁ ~ C₃ アルコキシ、 及び C₁ ~ C₃ ハロアルコキシからなる群から選択される 1、 2、 又は 3 個の置換基で場合により置換されており；

G^5 は

【化 2 5】



であり、 ここで G^5 は、 C₁ ~ C₄ アルキル、 C₁ ~ C₃ ハロアルキル、 シアノ、 ハロゲン、 C₁ ~ C₃ アルコキシ、 及び C₁ ~ C₃ ハロアルコキシからなる群から選択される 1、 2、 又は 3 個の置換基で場合により置換されており；

R⁷ は、 C₃ ~ C₈ 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 R⁷ は、 C₁ ~ C₄ アルキル、 C₁ ~ C₃ ハロアルキル、 シアノ、 ハロゲン、 C₁ ~ C₃ アルコキシ、 C₁ ~ C₃ ハロアルコキシ、 及び - C₁ ~ C₃ アルキレン - C₁ ~ C₃ アルコキシからなる群から選択される 1、 2、 3、 又は 4 個の置換基で場合により置換されており；及び

r は 0 又は 1 である]。

【請求項 1 8】

請求項 1 に記載の医薬組成物であって、

式 (I a) の化合物、 又はその薬学的に許容可能な塩が、 下記群：

メチル 7 - ((5R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((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 - ((3S, 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, 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 - ((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 - ((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) 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-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)ヘプタノエート：

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 - 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) 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 - 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) 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 - メチルオクタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート :

）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 ;

- 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

エニルヘプタ - 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 - ((5 R) - 3 , 3 - シフルオロ - 5 - ((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 - ((S , E) - 3 - ヒドロキシオ

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

エニルヘプタ - 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 - シフルオロ - 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) プロピル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

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

メチル 5 - (3 - ((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) 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 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) プロピル) ホオフエン - 2 - カルボン酸 :

5 - (3 - ((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

ル - 7 - フェニルヘプチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;
 メチル 7 - ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R , 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4
 - メチル - 8 - フェニルオクチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート
 ;
 メチル 7 - ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R , 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4
 - メチル - 8 - フェニルオクチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート
 ;
 7 - ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R , 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチ
 ル - 8 - フェニルオクチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;
 7 - ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R , 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチ
 ル - 8 - フェニルオクチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート ;
 メチル 7 - ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R , 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4
 - メチル - 9 - フェニルノニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート ;
 メチル 7 - ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R , 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4
 - メチル - 9 - フェニルノニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタノエート ;
 7 - ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R , 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチ
 ル - 9 - フェニルノニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;
 7 - ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R , 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチ
 ル - 9 - フェニルノニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;
 メチル 5 - (3 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S , 4S , E) - 3 - ヒド
 ロキシ - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキ
 ソピロリジン - 1 - イル) 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 - ((3S , 4R , E) - 3 - ヒドロキシ
 - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロ
 リジン - 1 - イル) 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 - ((3S , 4S , E) - 3 - ヒドロキシ
 - 4 - メチル - 8 - フェニルオクタ - 1 - エン - 6 - イン - 1 - イル) - 2 - オキソピロ
 リジン - 1 - イル) 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 - ((3S , 4S , E) - 3 - ヒドロキシ
 - 4 - メチル - 9 - フェニルノナ - 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 - カルボキシレート ;
 メチル 5 - (3 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S , 4R , E) - 3 - ヒドロキシ
 - 4 - メチル - 9 - フェニルノナ - 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 - カルボキシレート ;
 5 - (3 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S , 4S , E) - 3 - ヒドロキシ
 - 4 - メチル - 9 - フェニルノナ - 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 - ((3S , 4R , E) - 3 - ヒドロキシ
 - 4 - メチル - 9 - フェニルノナ - 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 ;
 (R) - 1 - (6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキシリル) - 3 , 3 - ジフルオロ
 - 5 - ((3S , 4S , 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) ピロリジン - 2 - オン ;
 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S , 4S , 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
) - N - エチルヘプタンアミド ;
 7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S , 4S , 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) - N - (メチルスルホニル) ヘプタンアミド ;
7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 S , Z) - 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) ヘプタン酸 ;
3 - (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 - 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) 安息香酸 ;
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 - 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) ヘプタ - 5 - イン酸 ;
(Z) - 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 - 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) ヘプタ - 5 - エン酸 ;
5 - (3 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 S , E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - 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) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) チオフェン - 2 - カルボン酸 ;
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) チオ) ブタン酸 ;
7 - ((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) ヘプタン酸 ;
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 ;
4 - (2 - ((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) エチル) 安息香酸 ;
3 - (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) 安息香酸 ;
4 - ((2 - ((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) エチル) チオ) ブタン酸 ;
7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3 S , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘプタ - 1 - 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 - 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) ヘプタン酸 ;
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 - 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) ヘプタン酸 ;
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 - 6 - フェニルヘキサ - 1 - エン - 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 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) - 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 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) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;
7 - ((R) - 5 - ((3S, 4S, E) - 7 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 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, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - (ナフタレン - 2 - イル) ヘプタ - 1 - エン - 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, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) ヘプタ - 1 - エン - 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, 4S, E) - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルヘプタ - 1 - エン - 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, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - (m - トリル) ヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;
7 - ((R) - 5 - ((3S, 4S, E) - 7 - (3 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 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, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 7 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - メチルヘプタ - 1 - エン - 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, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 7 - (3 - (メトキシメチル) フェニル) - 4 - メチルヘプタ - 1 - エン - 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, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - (フェニルチオ) ヘキサ - 1 - エン - 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, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - フエノキシヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;
7 - ((R) - 5 - ((3S, 4S, E) - 4 - エチル - 3 - ヒドロキシ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 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 - イソプロピル - 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) ヘプタン酸 ;
7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 7 - フェニル - 4 - (トリフルオロメチル) ヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ;
7 - ((R) - 5 - ((R, E) - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 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 - ((R, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチレン - 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) ヘプタン酸 ;
7 - ((R) - 5 - ((R, E) - 4 - (ジフルオロメチレン) - 3 - ヒドロキシ - 7 - フェニルヘプタ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸 ; 及び

7 - ((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 5 - ((R, E) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - (3 - フェニルプロピル) シクロブチル) プロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘプタン酸

からなる群から選択される化合物；又は

その薬学的に許容可能な塩である医薬組成物。

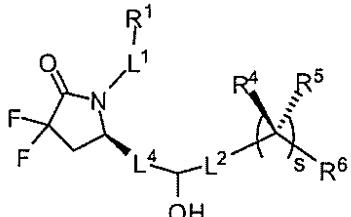
【請求項 19】

さらに薬学的に許容可能な担体を含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

式(Ia)の化合物

【化 26】



(Ia)

又はその薬学的に許容可能な塩とを含む医薬組成物

[式中：

L¹ は

a) C₃ ~ C₇ アルキレン、C₃ ~ C₇ アルケニレン、又はC₃ ~ C₇ アルキニレン（前記C₃ ~ C₇ アルキレン、C₃ ~ C₇ アルケニレン、又はC₃ ~ C₇ アルキニレンは、各々、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で場合により置換されている）；

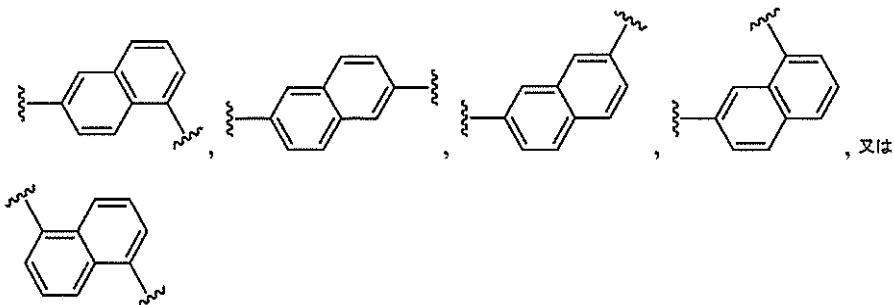
b) -(CH₂)_t-G-(CH₂)_p-（式中、t は 0、1、又は 2 であり、p は 0、1、2、又は 3 であり、且つ t + p = 0、1、2、3、又は 4 である）；又は

c) -(CH₂)_n-G¹-(CH₂)_p-、-(CH₂)_n-G²-(CH₂)_p-、-(CH₂)_n-C(C¹₃)-G²-、又は-(CH₂)_n-C(R¹₃)=C(R¹₃)-G²-（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、且つ n + p = 1、2、3、4、5、又は 6 である）

であり；

G は、

【化 27】

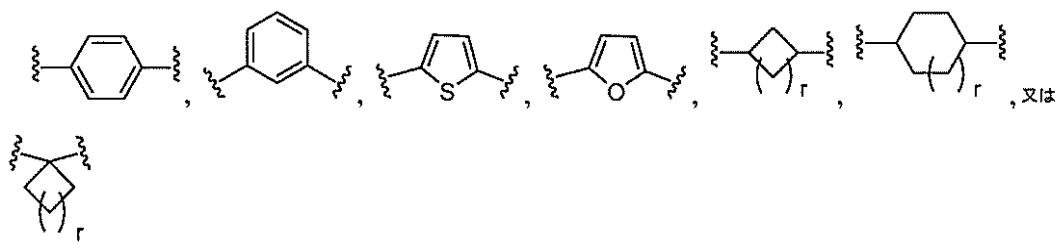


であり；

G¹ は、O、C(O)、S、S(O)、S(O)₂、又はNR⁸ であり；式中、R⁸ は、H、C₁ ~ C₄ アルキル、又はC₁ ~ C₄ アルキルカルボニルであり；

G² は、

【化 2 8】



であり；ここで G^2 は、 $C_1 \sim C_4$ 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 個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 CH_2OR^{10} 、 SO_3R^{10} 、 SO_2N

$R^{10}R^{11}$ 、 $PO(OR^{10})_2$ 、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、 $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$ 、 $-C(R^2)=C(R^3)-$ 、 $-C-C-$ 、

又は

【化 2 9】

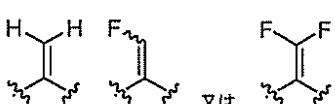


であり；式中、 R^2 及び R^3 は各々、H、 CH_3 、フルオロ、又はクロロ (chloro) であり；

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 $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；又は R^4 及び R^5 は、それらが結合する炭素と一緒にになって、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、

【化 3 0】



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 $L^3 \sim R^7$ であり；前記アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_4$ 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 個の置換基で場合により置換されており；及び前記 $C_3 \sim C_{10}$ 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、 $COOR^{10}'$ 、 $CONR^{10}'R^{11}'$ 、 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場合により置換されており；

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；

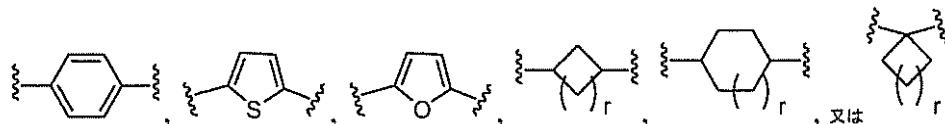
L^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、 $- (CH_2)_m - G^3 - (CH_2)_q -$ 、 $- (CH_2)_m - G^4 - (CH_2)_q -$ 、又は $-$

$G^5 - C - C -$ であり；前記 $C_1 \sim C_6$ 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、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で場合により置換されており；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NR⁹であり；式中、R⁹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

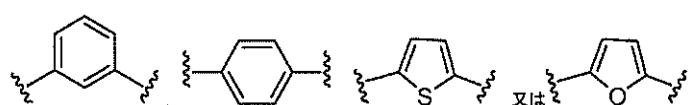
【化31】



であり；ここで G^4 は、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；

G^5 は

【化32】



であり、ここで G^5 は、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；

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、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；

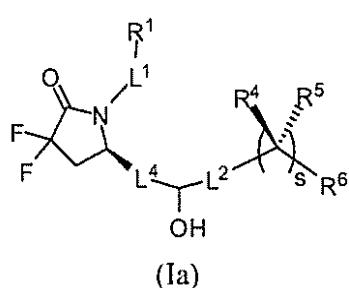
rは、0又は1であり；及び

sは、0又は1である]。

【請求項21】

薬学的に許容可能な担体と、式(Ia)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩

【化33】



とを含む医薬組成物の、骨粗鬆症、骨折、若しくは骨量減少の治療用、又は骨密度の増強用医薬を製造するための使用

[式中：

L¹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（前記 $C_3 \sim C_7$ 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、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で場合により置換されている）；

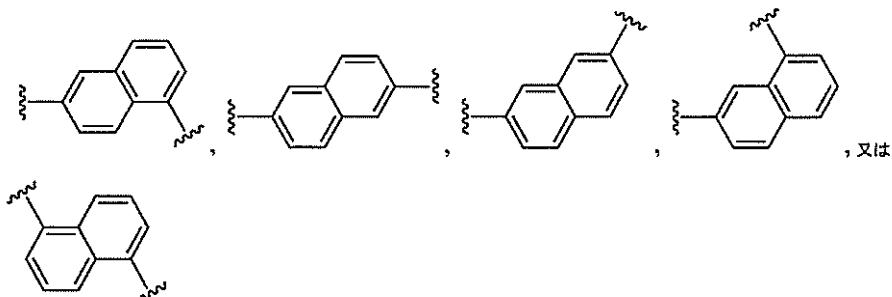
b) -(CH₂)_t-G-(CH₂)_p-（式中、tは0、1、又は2であり、pは0

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

であり;

G は、

【化 3 4】

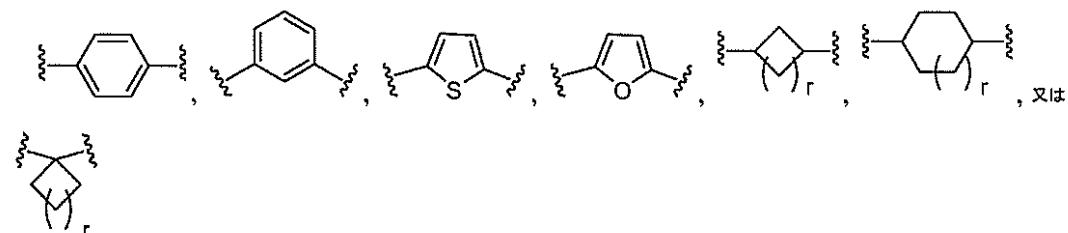


であり;

G^1 は、 O、 C(O)、 S、 S(O)、 S(O)₂、 又は NR⁸ であり； 式中、 R⁸ は、 H、 C₁ ~ C₄ アルキル、 又は C₁ ~ C₄ アルキルカルボニルであり

G^2 は、

【化 3 5】



であり； ここで G^2 は、 C₁ ~ C₄ アルキル、 C₁ ~ C₃ ハロアルキル、 シアノ、 ハロゲン、 C₁ ~ C₃ アルコキシ、 及び C₁ ~ C₃ ハロアルコキシからなる群から選択される 1、 2、 又は 3 個の置換基で場合により置換されており；

R¹ は、 COOR¹⁻⁰、 CONR¹⁻⁰R¹⁻¹、 CH₂OR¹⁻⁰、 SO₃R¹⁻⁰、 SO₂NR¹⁻⁰R¹⁻¹、 PO(OR¹⁻⁰)₂、 又はテトラゾール-5-イルであり；

R¹⁻⁰ は、 H、 C₁ ~ C₄ アルキル、 又はアリールであり；

R¹⁻¹ は、 H、 C₁ ~ C₄ アルキル、 COR¹⁻²、 OR¹⁻⁰、 又は SO₂R¹⁻² であり；

R¹⁻² は、 C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R¹⁻³ は、 存在する毎に、 独立して H 又は C₁ ~ C₄ アルキルであり；

L⁴ は、 -C(R²)₂-C(R³)₂-、 -C(R²)=C(R³)-、 -C-C-、 又は

【化 3 6】

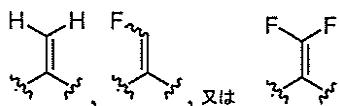


であり； 式中、 R² 及び R³ は各々、 H、 CH₃、 フルオロ、 又はクロロ(chloro) であり；

L² は、 -CH₂- 又は結合であり；

R⁴ 及び R⁵ は、 各々独立して、 H、 F、 CF₃、 又は C₁ ~ C₄ アルキルであるか； 又は R⁴ 及び R⁵ は、 それらが結合する炭素と一緒にになって、 C₃ ~ C₅ シクロアルキル、

【化37】



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 $L^3 \sim R^7$ であり；前記アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；及び前記 $C_3 \sim C_{10}$ 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、 $COOR^{10}'$ 、 $CONR^{10}'R^{11}'$ 、 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場合により置換されており；

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；

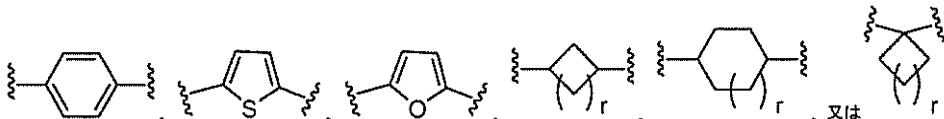
R^{12}' は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

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；前記 $C_1 \sim C_6$ 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、1、2、3、又は4個のフルオロ置換基で場合により置換されており；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

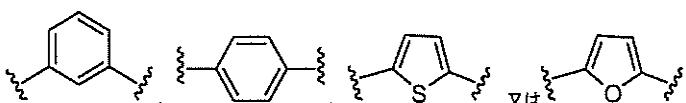
【化38】



であり；ここで G^4 は、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；

G^5 は

【化39】



であり、ここで G^5 は、 $C_1 \sim C_4$ 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個の置換基で場合により置換されており；

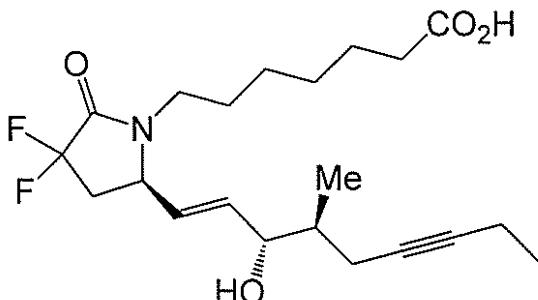
R^7 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；ここで R^7 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、及び $-C_1 \sim C_3$ アルキレン $-C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2、3、又は4個の置換基で場合によ

り置換されており；
 r は、0 又は 1 であり；及び
 s は、0 又は 1 である]。

【請求項 22】

下記式の化合物

【化 40】

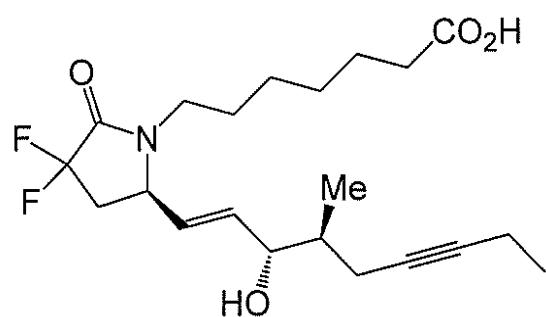


又はその薬学的に許容可能な塩と、リン酸カルシウムセメントとを含む医薬組成物。

【請求項 23】

下記式の化合物

【化 41】



又はその薬学的に許容可能な塩と、リン酸カルシウムセメントと、脱灰骨基質とを含む医薬組成物。

【請求項 24】

リン酸カルシウムセメントが、-トリリン酸カルシウム、-トリリン酸カルシウム及びヒドロキシアパタイトの組み合わせ；リン酸二カルシウム及びリン酸テトラカルシウムの組み合わせ；又は市販のリン酸カルシウムセメントである、請求項 22 または 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

骨欠損の治癒のために用いられる請求項 22 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

頭蓋冠骨欠損の治癒のために用いられる請求項 25 に記載の医薬組成物。