

【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

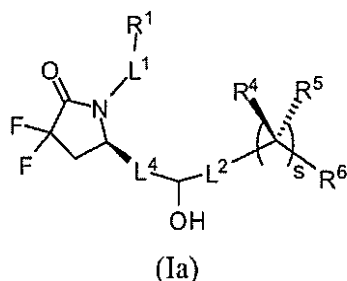
【補正の内容】

【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って、治療有効量の式 (I a) の化合物

【化 1】



又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物

[ 式中 :

L<sup>1</sup> は、

a) C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> アルケニレン、又は C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキニレン (前記 C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキレン、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> アルケニレン、又は C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> 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) ;

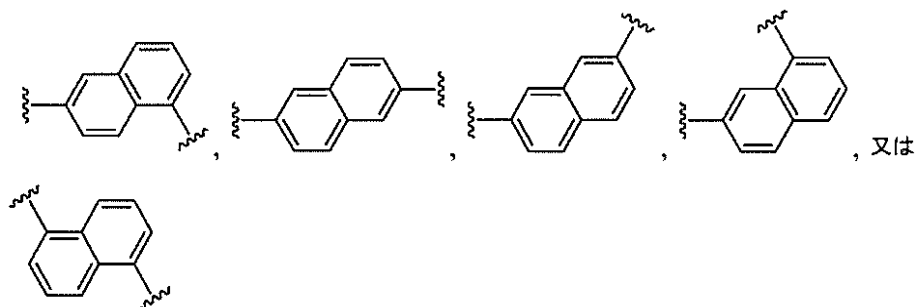
b) - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - G - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - (式中、t は 0、1、又は 2 であり、p は 0、1、2、又は 3 であり、且つ t + p = 0、1、2、3、又は 4 である) ; 又は

c) - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G<sup>1</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - 、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G<sup>2</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -

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

$G$ は、

【化2】

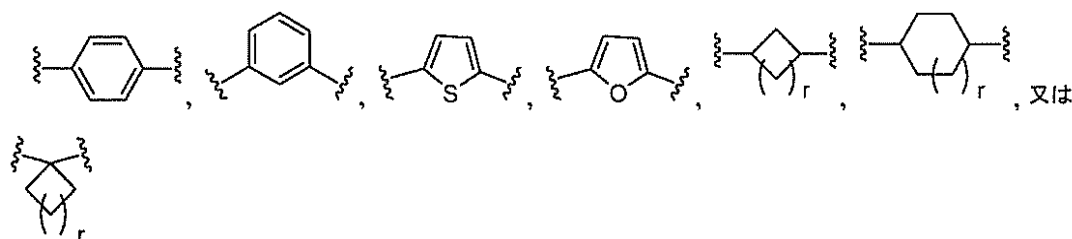


であり；

$G^1$ 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、

【化3】



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、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $CH_2OR^{10}$ 、 $SO_3R^{10}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $PO(OR^{10})_2$ 、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；

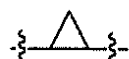
$R^{11}$ は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $COR^{12}$ 、 $OR^{10}$ 、又は $SO_2R^{12}$ であり；

$R^{12}$ 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、 $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$ 、 $-C(R^2)=C(R^3)-$ 、 $-C-C-$ 、又は

【化4】

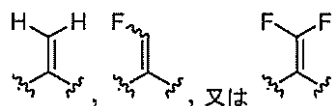


であり；式中、 $R^2$ 及び $R^3$ は各々、 $H$ 、 $CH_3$ 、フルオロ、又はクロロ(chloro)であり；

$L^2$ は、 $-CH_2-$ 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あって、 $C_3 \sim C_5$ 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；

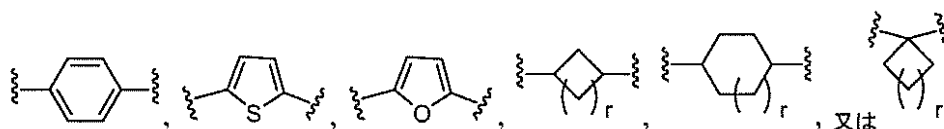
$R^{12'}$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；

$L^3$  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  $-G^5-C-C-$  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

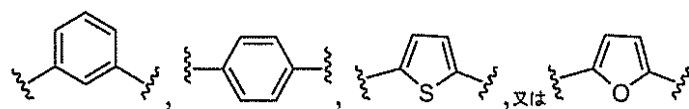
【化 6】



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、

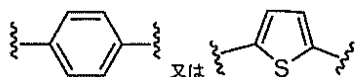
$L^1$  が

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)  $-(CH_2)_n - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_n - C \equiv C - G^2 -$ 、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 ;

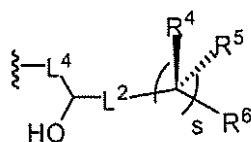
$R^1$  が  $COOR^{10}$  であり ; 及び

$R^{10}$  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】

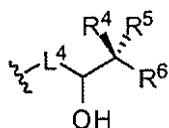
請求項 1 に記載の医薬組成物であって、

【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 ;

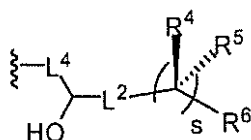
$L^3$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキレン又は  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンであり ; 前記  $C_1 \sim C_6$  アルキレン及び  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンは、1、2、3、又は 4 個のフルオロ置換基で場合により置換されており ; 及び

$R^7$  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】

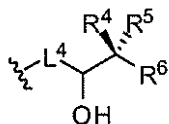
請求項 2 に記載の医薬組成物であって、

## 【化 1 1】



が

## 【化 1 2】



であり；

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

## 【化 1 3】



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 1 4】



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  $CH_3$  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

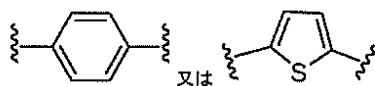
a)  $C_3 \sim C_7$  アルキレン；又は

c)  $-(CH_2)_n - G^2 -$  (式中、 $n$  は 2 又は 3 である)

であり；

$G^2$  が、

【化 15】



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

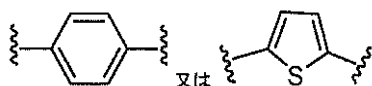
a)  $n$  - ヘキシレン；又は

c)  $-(CH_2)_n - G^2 -$  (式中、 $n$  は 2 又は 3 である)

であり；

$G^2$  が、

【化 16】



であり；

$R^1$  が  $COOR^{10}$  であり；

$R^{10}$  が H 又は  $CH_3$  であり；

$R^6$  が、 $n$  - 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、 $n$  - プロピレン、 $n$  - ブチレン、 $n$  - ペンチレン、又は  $-CH_2 - C \equiv C -$  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。

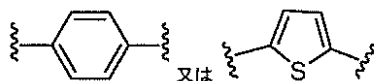
【請求項 12】

請求項 5 に記載の医薬組成物であって、

$L^1$  が、 $-(CH_2)_n - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_n - C \equiv C - G^2 -$ 、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。

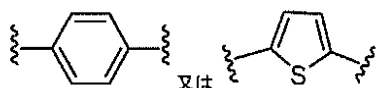
【請求項 14】

請求項 9 に記載の医薬組成物であって、

$L^1$  が、 $-(CH_2)_n - G^2 - (CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_n - C \equiv C - G^2 -$ 、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。

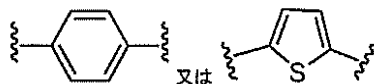
【請求項 16】

請求項 10 に記載の医薬組成物であって、

$L^1$  が、 $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n-C \equiv C-G^2-$ 、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】



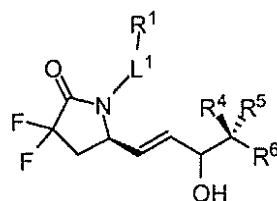
であり、ここで  $G^2$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシからなる群から選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合により置換されている、医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の医薬組成物であって、

式 (I a) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩が、式 (I I) 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

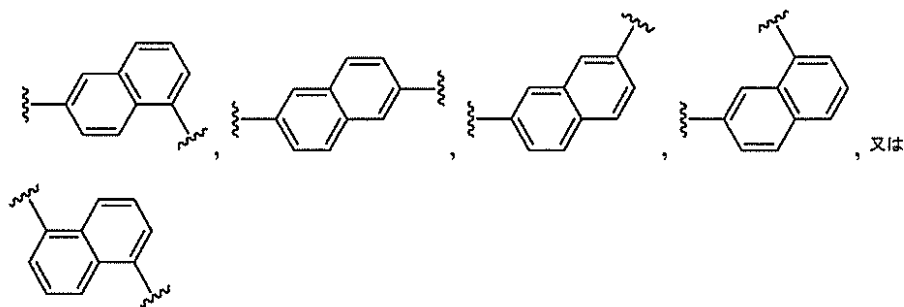
c)  $-(CH_2)_n-G^1-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_n-C \equiv C-G^2-$ 、又は  $-(CH_2)_n-C(R^{13})=C(R^{13})-G^2-$  (式中、 $n$  は 1、2、3、4、又は 5 であり、 $p$  は 0、1、2、又は 3 であり、且つ  $n+p=1、2、3、4、5、$  又は 6 である)

であり；

$G$  は、



## 【化 2 1】

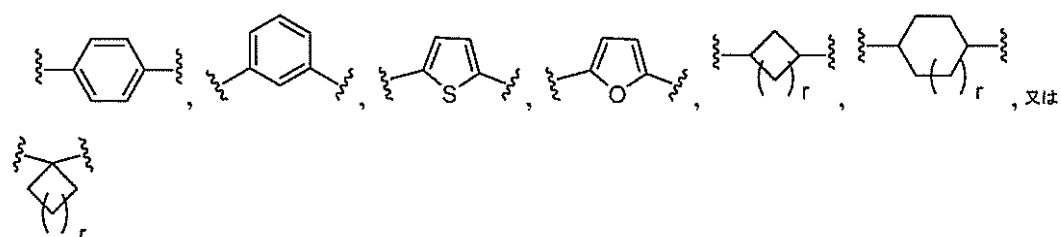


であり；

$G^1$  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、

## 【化 2 2】



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、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $CH_2OR^{10}$ 、 $SO_3R^{10}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $PO(OR^{10})_2$ 、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；

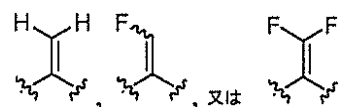
$R^{11}$  は、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $COR^{12}$ 、 $OR^{10}$ 、又は  $SO_2R^{12}$  であり；

$R^{12}$  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；

$R^4$  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あって、 $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル、

## 【化 2 3】



を形成し；

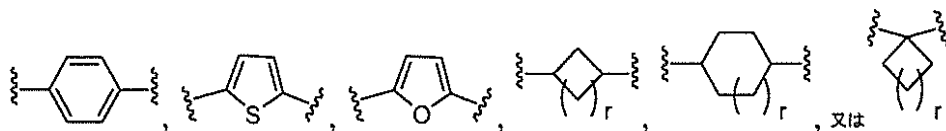
$R^6$  は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$  ハロアルキニル、又は  $L^3 \sim R^7$  であり；前記アリール及びヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$  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；

$L^3$  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

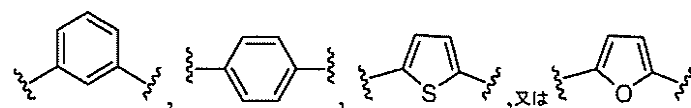
【化24】



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25】



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；及び

$r$  は0又は1である】。

【請求項18】

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、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 - ( ( 5 R ) - 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 ;

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

[illegible]

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 ) 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 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

[illegible]



[illegible]

ル - 7 - フェニルヘブチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘブタン酸;  
 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) ヘブタノエート;  
 ;  
 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) ヘブタノエート;  
 ;  
 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) ヘブタン酸;  
 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) ヘブタン酸;  
 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 - 9 - フェニルノニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ヘブタノエート;  
 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) ヘブタノエート;  
 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) ヘブタン酸;  
 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) ヘブタン酸;  
 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) チオフエン - 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) チオフエン - 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) チオフエン - 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 - 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) チオフエン - 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) チオフエン - 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) チオフエン - 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) チオフエン - 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) チオフエン - 2 - カルボン酸;  
 (R) - 1 - (6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ヘキシル) - 3, 3 - ジフルオロ  
 - 5 - ((3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - フェニルヘブタ - 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 - フェニルヘブタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル  
 ) - N - エチルヘブタンアミド;  
 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 - ((3S, 4S, 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 - ((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)プロピル)安息香酸;

7 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ - 4 -  
メチル - 7 - 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 - ((3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ  
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 - ((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)プロパ - 1 - イン - 1 - イル)チオフエン - 2 - カルボン酸;

4 - ((2 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3S, 4S, E) - 3 - ヒドロキシ  
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 - ((3R, 4S) - 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 - ((3R, 4S) - 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  
フエン - 2 - カルボン酸;

4 - (2 - ((S) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - ((3R, 4S) - 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 - ((3R, 4S) - 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 - ((3R, 4S) - 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 - ((3S, 4S) - 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 - ((3R, 4S, 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 - ((3S, 4S, 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 - ((3S, 4S, 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 - ((3S, 4S, 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 - ((3S, 4S, 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 - ( ( 3 S , 4 S , 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 - ( ( 3 S , 4 S , 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 - ( ( 3 S , 4 S , 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 - ( ( 3 S , 4 S , 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 - ( ( 3 S , 4 S , 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 - ( ( 3 S , 4 S , 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 - ( ( 3 S , 4 S , 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 - ( ( 3 S , 4 S , 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 - ( ( 3 S , 4 S , 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 - ( ( 3 S , 4 S , E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - フェノキシヘキサ - 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 - ( ( 3 S , 4 S , 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 - ( ( 3 R , 4 R , 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 - ( ( 3 R , 4 S , 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。

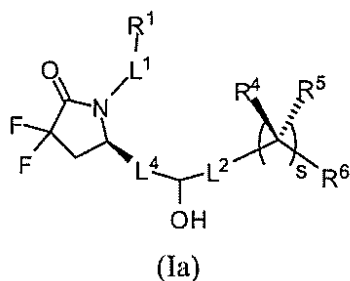
【請求項 19】

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 ( I a ) の化合物

【化 26】



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 :

$L^1$  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 ( 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 ) ;

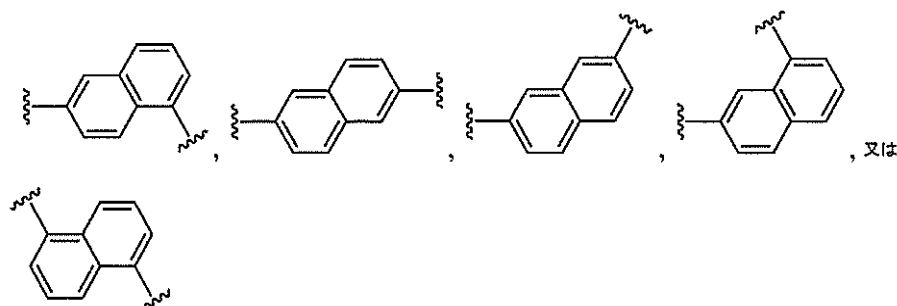
b)  $-(CH_2)_t-G-(CH_2)_p-$  ( 式中、 $t$  は 0、1、又は 2 であり、 $p$  は 0、1、2、又は 3 であり、且つ  $t+p=0、1、2、3、$  又は 4 である ) ; 又は

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

であり ;

$G$  は、

【化 27】

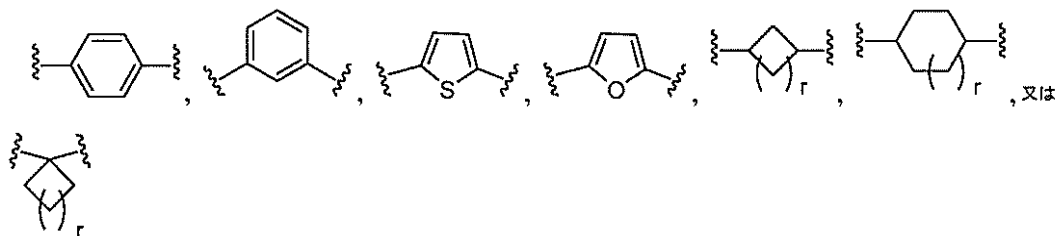


であり ;

$G^1$  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、

## 【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、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $CH_2OR^{10}$ 、 $SO_3R^{10}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $PO(OR^{10})_2$ 、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、 $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$ 、 $-C(R^2)=C(R^3)-$ 、 $-C-C-$ 、又は

## 【化 2 9】

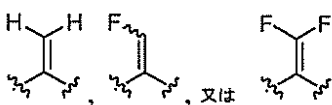


であり；式中、 $R^2$  及び  $R^3$  は各々、H、 $CH_3$ 、フルオロ、又はクロロ (chloro) であり；

$L^2$  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あって、 $C_3 \sim C_5$  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；

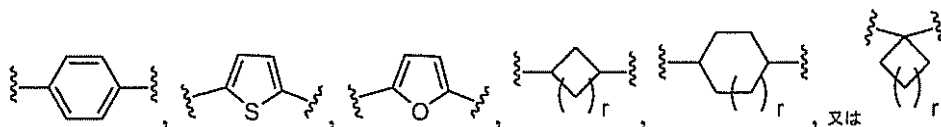
$L^3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、 $C_2 \sim C_6$  アルキニレン、 $-(CH_2)_m-G^3-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_m-G^4-(CH_2)_q-$ 、又は -

$G^5$  - 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)<sub>2</sub>、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

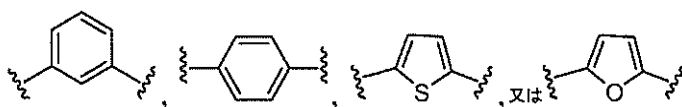
【化31】



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；

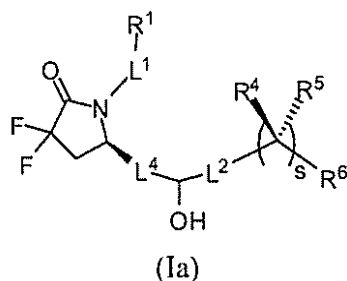
$r$  は、0又は1であり；及び

$s$  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：

$L^1$  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（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）；

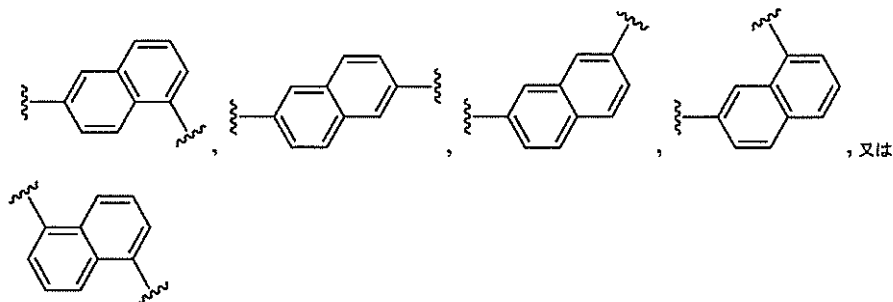
b) - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - G - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - (式中、 $t$  は0、1、又は2であり、 $p$  は0

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

であり ;

G は、

【化34】

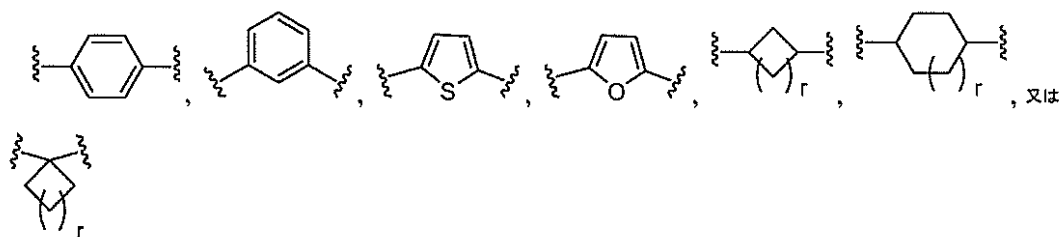


であり ;

$G^1$  は、O、C(O)、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、又はNR<sup>8</sup>であり ; 式中、R<sup>8</sup> は、  
 H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルカルボニルであり

$G^2$  は、

【化35】



であり ; ここで  $G^2$  は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、  
 C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ、及びC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> 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<sup>1</sup> は、COOR<sup>10</sup>、CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>10</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、  
 PO(OR<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、又はテトラゾール-5-イルであり ;

R<sup>10</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、又はアリールであり ;

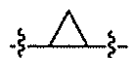
R<sup>11</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、COR<sup>12</sup>、OR<sup>10</sup>、又はSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>であり ;

R<sup>12</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり ;

R<sup>13</sup> は、存在する毎に、独立してH又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり ;

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

【化36】



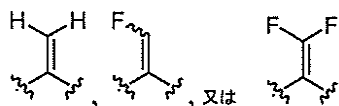
であり ; 式中、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は各々、H、CH<sub>3</sub>、フルオロ、又はクロロ(chloro)  
 であり ;

L<sup>2</sup> は、 $-CH_2 -$  又は結合であり ;

R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は、各々独立して、H、F、CF<sub>3</sub>、又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであるか ; 又  
 はR<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は、それらが結合する炭素と一緒にあって、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> シクロアルキル、



## 【化 3 7】



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；

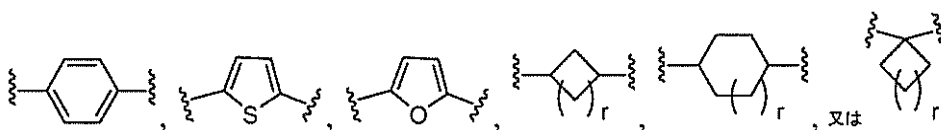
$R^{12'}$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；

$L^3$  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

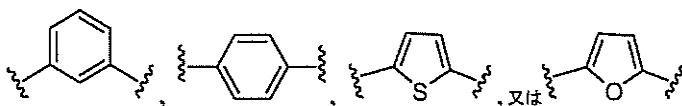
## 【化 3 8】



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

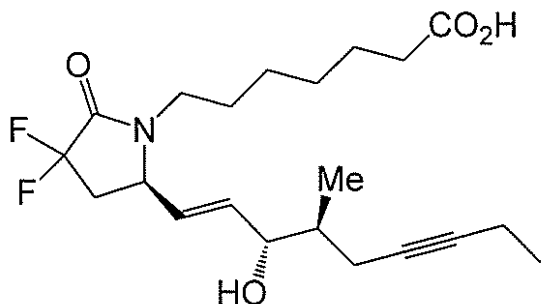
## 【化 3 9】



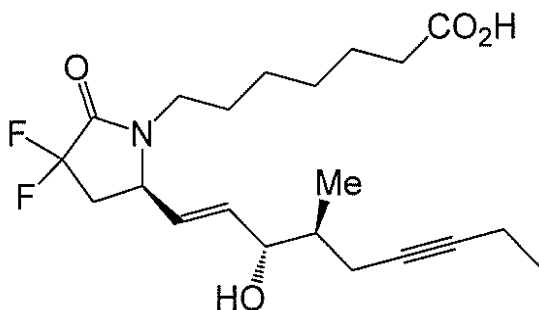
であり、ここで  $G^5$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシからなる群から選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合により置換されており；

$R^7$  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

【化 4 0】



【化 4 1】



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。