

【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 27 年 4 月 16 日 (2015.4.16)

【公表番号】特表 2014-506602 (P2014-506602A)

【公表日】平成 26 年 3 月 17 日 (2014.3.17)

【年通号数】公開・登録公報 2014-014

【出願番号】特願 2013-555597 (P2013-555597)

【国際特許分類】

C 07 D 403/02 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 19/10 (2006.01)

A 61 K 31/497 (2006.01)

【F I】

C 07 D 403/02 C S P

A 61 P 25/04

A 61 P 19/10

A 61 K 31/497

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 2 月 20 日 (2015.2.20)

【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】

(1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの無水結晶形の調製プロセスであって、

1) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドを結晶化混合物から結晶化させて、前記結晶化混合物中の (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの結晶形を得るステップであって、前記結晶化混合物がアセトニトリルおよび水を含むステップと；

2) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの前記結晶形を前記結晶化混合物から単離して、(1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの前記無水結晶形を得るステップとを含むプロセス。

【請求項 2】

前記結晶化混合物が、

1) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドをアセトニトリルおよび第 1 の量の水に溶解させて第 1 の混合物を形成するステップと、

2) 前記第 1 の混合物に第 2 の量の水を加えて前記結晶化混合物を得るステップとによって調製される、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記溶解ステップの前の (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドが、

1) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドのジクロロメタン溶媒和物、

2) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドのアセトン溶媒和物、

3) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの非選択的溶媒和物、および

4) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの酢酸エチル溶媒和物、および

それらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

(1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記結晶形を乾燥させて、(1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記無水結晶形を得るステップをさらに含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記単離ステップの後に、(1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記無水結晶形が約 98% 以上の化学的純度を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 6】

前記単離ステップの後に、(1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記無水結晶形が約 98% 以上の鏡像体過剰率を有する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 7】

1) 請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの無水結晶形を調製するステップと;

2) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記無水結晶形を薬学的に許容される担体と混合するステップとを含む、医薬組成物の調製プロセス。

【請求項 8】

1) 請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの無水結晶形を調製するステップと;

2) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記無水結晶形を薬学的に許容される担体と混合するステップとを含む、剤形の調製プロセス。

【請求項 9】

(1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの無水非溶媒和結晶形。

【請求項 10】

前記無水結晶形が、2 に換算して  $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  および  $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  のピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のプロセスまたは請求項 9 に記載の無水結晶形。

【請求項 11】

前記無水結晶形が、2 に換算して  $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  および  $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  のピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のプロセスまたは請求項 9 に記載の無水結晶形。

【請求項 12】

前記無水結晶形が、2 に換算して  $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  および  $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  のピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のプロセスまたは請求項 9 に記載の無水結晶形。

【請求項 13】

前記無水結晶形が、2 に換算して  $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  および  $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  のピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のプロセスまたは請求項 9 に記載の無水結晶形。

【請求項 14】

前記無水結晶形が、約 159.6 から約 169.6 の間の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のプロセスまたは請求項 9 から 13 のいずれか一項に記載の無水結晶形。

【請求項 15】

前記無水結晶形が、約 135 未満で約 0.5 % の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のプロセスまたは請求項 9 から 14 のいずれか一項に記載の無水結晶形。

## 【請求項 16】

前記無水結晶形が、

1) 2 に換算して  $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  および  $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  のピークを含む粉末 X 線回折パターン；

2) 約 159.6 から約 169.6 の間の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム；ならびに / または

3) 約 135 未満で約 0.5% の重量損失を示す熱重量分析プロファイル  
を有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のプロセスまたは請求項 9 に記載の無水結晶形。

## 【請求項 17】

請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの無水結晶形を含む組成物。

## 【請求項 18】

請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの無水結晶形、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 19】

請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの無水結晶形、および薬学的に許容される担体を含む剤形。

## 【請求項 20】

請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの無水結晶形を薬学的に許容される担体と混合することを含む、医薬組成物の作製プロセス。

## 【請求項 21】

請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの無水結晶形を薬学的に許容される担体と混合することを含む、剤形の作製プロセス。

## 【請求項 22】

個体における疼痛を処置するための組成物であって、請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の無水結晶形、請求項 18 に記載の医薬組成物、または請求項 19 に記載の剤形を含む組成物。

## 【請求項 23】

個体における疼痛を処置するための組成物であって、請求項 9 から 16 のいずれか一項に記載の無水結晶形、請求項 18 に記載の医薬組成物、または請求項 19 に記載の剤形を含み、前記疼痛が、骨痛、関節痛、筋肉痛、歯痛、片頭痛、頭痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、治療の有害作用として生じる疼痛、変形性関節症疼痛、癌疼痛、多発性硬化症疼痛、アレルギー反応、腎炎症候群、強皮症、甲状腺炎、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、H I V 関連神経障害、坐骨神経痛および自己免疫状態からなる群から選択される 1 つまたは複数の障害に関連する組成物。

## 【請求項 2 4】

個体における骨粗鬆症を処置するための組成物であって、請求項 9 から 1 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形、請求項 1 8 に記載の医薬組成物、または請求項 1 9 に記載の剤形を含む組成物。

## 【請求項 2 5】

疼痛を処置するための医薬の製造における、請求項 9 から 1 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形の使用。

## 【請求項 2 6】

疼痛を処置するための医薬の製造における、請求項 9 から 1 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形の使用であって、前記疼痛が、骨痛、関節痛、筋肉痛、歯痛、片頭痛、頭痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、治療の有害作用として生じる疼痛、変形性関節症疼痛、癌疼痛、多発性硬化症疼痛、アレルギー反応、腎炎症候群、強皮症、甲状腺炎、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、H I V 関連神経障害、坐骨神経痛および自己免疫状態からなる群から選択される 1 つまたは複数の障害に関連する使用。

## 【請求項 2 7】

骨粗鬆症を処置するための医薬の製造における、請求項 9 から 1 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形の使用。

## 【請求項 2 8】

療法によってヒトまたは動物の体を処置する方法で使用するための組成物であって、請求項 9 から 1 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形を含む組成物。

## 【請求項 2 9】

疼痛を処置する方法で使用するための組成物であって、請求項 9 から 1 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形を含む組成物。

## 【請求項 3 0】

疼痛を処置する方法で使用するための組成物であって、請求項 9 から 1 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形を含み、前記疼痛が、骨痛、関節痛、筋肉痛、歯痛、片頭痛、頭痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、治療の有害作用として生じる疼痛、変形性関節症疼痛、癌疼痛、多発性硬化症疼痛、アレルギー反応、腎炎症候群、強皮症、甲状腺炎、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、H I V 関連神経障害、坐骨神経痛および自己免疫状態からなる群から選択される 1 つまたは複数の障害に関連する組成物。

## 【請求項 3 1】

骨粗鬆症を処置する方法で使用するための組成物であって、請求項 9 から 1 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形を含む組成物。

## 【請求項 3 2】

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドのアセトン溶媒和物、

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの非選択的溶媒和物、および

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの酢酸エチル溶媒和物

からなる群から選択される溶媒和物。

## 【請求項 3 3】

請求項 3 2 に記載の溶媒和物を含む組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの無水結晶形の調製プロセスであって、

1) (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドを結晶化混合物から結晶化させて、前記結晶化混合物中の (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの結晶形を得るステップであって、前記結晶化混合物がアセトニトリルおよび水を含むステップと；

2) (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記結晶形を前記結晶化混合物から単離して、(1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記無水結晶形を得るステップとを含むプロセス。

(項目2)

前記結晶化ステップが約 - 5 から約 5 の温度で実行される、項目1に記載のプロセス。

(項目3)

前記結晶化混合物が、

1) (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドをアセトニトリルおよび第1の量の水に溶解させて第1の混合物を形成するステップと、

2) 前記第1の混合物に第2の量の水を加えて前記結晶化混合物を得るステップとによって調製される、項目1または2に記載のプロセス。

(項目4)

前記溶解ステップが約 58 から約 62 の温度で実行される、項目3に記載のプロセス。

(項目5)

前記第1の混合物中に存在する (1aS, 5aS) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1a, 2, 5, 5a - テトラヒドロ - 1H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [a] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド、アセトニトリル、および第1の量の水の間のモル比が、約 1.0 : 9.2 : 37.0 から約 1.0 : 10.2 : 41.7 である、項目3または4に記載のプロセス。

(項目6)

前記第1の混合物に前記第2の量の水を加える前記ステップが、前記第2の量の水と前

記第 1 の混合物との混合物の温度が約 25 から約 80 である速度で実行される、項目 3 から 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 7)

前記結晶化混合物中の、前記結晶化混合物中に存在する (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド、アセトニトリルおよび水の間のモル比が、約 1.0 : 9.2 : 414.7 から約 1.0 : 10.2 : 458.3 である、項目 3 から 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 8)

前記溶解ステップの前の (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドが、

1) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドのジクロロメタン溶媒和物、

2) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドのアセトン溶媒和物、

3) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの非選択的溶媒和物、および

4) (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの酢酸エチル溶媒和物、および

それらの混合物からなる群から選択される、項目 3 から 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 9)

前記単離ステップが、前記結晶化混合物から (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記結晶形を濾過することを含む、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 10)

前記単離ステップが、前記結晶化混合物から (1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記結晶形を取り出すことを含む、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目 11)

(1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの前記結晶形を乾燥させて、(1 a S, 5 a S) - 2 - (4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a, 2, 5, 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2, 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン

- 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの前記無水結晶形を得るステップをさらに含む、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載のプロセス。

( 項目 1 2 )

前記乾燥ステップが約 15 から約 80 の温度で実行される、項目 11 に記載のプロセス。

( 項目 1 3 )

前記乾燥ステップが 760 mmHg 未満の圧力および約 55 から約 65 の温度で実行される、項目 11 に記載のプロセス。

( 項目 1 4 )

前記単離ステップの後に、( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの前記無水結晶形が約 98 % 以上の化学的純度を有する、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載のプロセス。

( 項目 1 5 )

前記単離ステップの後に、( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの前記無水結晶形が約 98 % 以上の鏡像体過剰率を有する、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載のプロセス。

( 項目 1 6 )

前記単離ステップの後に、( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの前記無水結晶形が約 99 % 以上の化学的純度および約 99 % 以上の鏡像体過剰率を有する、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載のプロセス。

( 項目 1 7 )

1 ) 項目 1 から 16 のいずれか一項に記載の ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの無水結晶形を調製するステップと ;

2 ) ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの前記無水結晶形を薬学的に許容される担体と混合するステップと

を含む、医薬組成物の調製プロセス。

( 項目 1 8 )

1 ) 項目 1 から 16 のいずれか一項に記載の ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの無水結晶形を調製するステップと ;

2 ) ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの前記無水結晶形を薬学的に許容される担体と混合するステップと

を含む、剤形の調製プロセス。

( 項目 1 9 )

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン



酸（（S）-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル）-アミドの無水結晶形。

（項目20）

前記無水結晶形が、2 に換算して  $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  および  $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  のピークを含む粉末X線回折パターンを有する、項目1から18のいずれか一項に記載のプロセスまたは項目19に記載の無水結晶形。

（項目21）

前記無水結晶形が、2 に換算して  $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  および  $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  のピークを含む粉末X線回折パターンを有する、項目1から18のいずれか一項に記載のプロセスまたは項目19に記載の無水結晶形。

（項目22）

前記無水結晶形が、2 に換算して  $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  および  $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  のピークを含む粉末X線回折パターンを有する、項目1から18のいずれか一項に記載のプロセスまたは項目19に記載の無水結晶形。

（項目23）

前記無水結晶形が、2 に換算して  $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  および  $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  のピークを含む粉末X線回折パターンを有する、項目1から18のいずれか一項に記載のプロセスまたは項目19に記載の無水結晶形。

（項目24）

前記無水結晶形が、約159.6 から約169.6 の間の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラムを有する、項目1から18のいずれか一項に記載のプロセスまたは項目19から23のいずれか一項に記載の無水結晶形。

（項目25）

前記無水結晶形が、約135 未満で約0.5%の重量損失を示す熱重量分析プロファイルを有する、項目1から18のいずれか一項に記載のプロセスまたは項目19から24のいずれか一項に記載の無水結晶形。

（項目26）

前記無水結晶形が、  
1) 2 に換算して  $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  および  $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  のピークを含む粉末X線回折パターン；

2) 約159.6 から約169.6 の間の外挿開始温度を有する吸熱を含む示差走査熱分析サーモグラム；ならびに/または

3) 約135 未満で約0.5%の重量損失を示す熱重量分析プロファイル  
を有する、項目1から18のいずれか一項に記載のプロセスまたは項目19に記載の無水結晶形。

（項目27）

項目19から26のいずれか一項に記載の（1aS, 5aS）-2-（4-オキシ-ピラジン-2-イル）-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸（（S）-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル）-アミドの無水結晶形を含む組成物。

（項目28）

項目19から26のいずれか一項に記載の（1aS, 5aS）-2-（4-オキシ-ピラジン-2-イル）-1a, 2, 5, 5a-テトラヒドロ-1H-2,3-ジアザ-シクロプロパ[a]ペンタレン-4-カルボン酸（（S）-1-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-プロピル）-アミドの無水結晶形、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

（項目29）

項目19から26のいずれか一項に記載の（1aS, 5aS）-2-（4-オキシ-ピ

ラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの無水結晶形、および薬学的に許容される担体を含む剤形

。

( 項目 3 0 )

項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの無水結晶形を薬学的に許容される担体と混合することを  
含む、医薬組成物の作製プロセス。

( 項目 3 1 )

項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の ( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミドの無水結晶形を薬学的に許容される担体と混合することを  
含む、剤形の作製プロセス。

( 項目 3 2 )

個体における疼痛を処置する方法であって、それを必要とする前記個体に、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形、項目 2 8 に記載の医薬組成物、または項目 2 9 に記載の剤形の治療的有効量を投与することを含む方法。

( 項目 3 3 )

個体における疼痛を処置する方法であって、それを必要とする前記個体に、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形、項目 2 8 に記載の医薬組成物、または項目 2 9 に記載の剤形の治療的有効量を投与することを含み、前記疼痛が、骨痛、関節痛、筋肉痛、歯痛、片頭痛、頭痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、治療の有害作用として生じる疼痛、変形性関節症疼痛、癌疼痛、多発性硬化症疼痛、アレルギー反応、腎炎症候群、強皮症、甲状腺炎、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、H I V 関連神経障害、坐骨神経痛および自己免疫状態からなる群から選択される 1 つまたは複数の障害に関連する方法。

( 項目 3 4 )

個体における骨粗鬆症を処置する方法であって、それを必要とする前記個体に、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形、項目 2 8 に記載の医薬組成物、または項目 2 9 に記載の剤形の治療的有効量を投与することを含む方法。

( 項目 3 5 )

疼痛を処置するための医薬の製造における、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形の使用。

( 項目 3 6 )

疼痛を処置するための医薬の製造における、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形の使用であって、前記疼痛が、骨痛、関節痛、筋肉痛、歯痛、片頭痛、頭痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、治療の有害作用として生じる疼痛、変形性関節症疼痛、癌疼痛、多発性硬化症疼痛、アレルギー反応、腎炎症候群、強皮症、甲状腺炎、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、H I V 関連神経障害、坐骨神経痛および自己免疫状態からなる群から選択される 1 つまたは複数の障害に関連する使用。

( 項目 3 7 )

骨粗鬆症を処置するための医薬の製造における、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形の使用。

( 項目 3 8 )

療法によってヒトまたは動物の体を処置する方法で使用するための、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形。

( 項目 3 9 )

疼痛を処置する方法で使用するための、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の無水

結晶形。

(項目 4 0 )

疼痛を処置する方法で使用するための、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形であって、前記疼痛が、骨痛、関節痛、筋肉痛、歯痛、片頭痛、頭痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、治療の有害作用として生じる疼痛、変形性関節症疼痛、癌疼痛、多発性硬化症疼痛、アレルギー反応、腎炎症候群、強皮症、甲状腺炎、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、H I V 関連神経障害、坐骨神経痛および自己免疫状態からなる群から選択される 1 つまたは複数の障害に関連する無水結晶形。

(項目 4 1 )

骨粗鬆症を処置する方法で使用するための、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の無水結晶形。

(項目 4 2 )

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドのアセトン溶媒和物、

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの非選択的溶媒和物、および

( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミドの酢酸エチル溶媒和物

からなる群から選択される溶媒和物。

(項目 4 3 )

項目 4 2 に記載の溶媒和物を含む組成物。

本発明の一態様は、( 1 a S , 5 a S ) - 2 - ( 4 - オキシ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 a , 2 , 5 , 5 a - テトラヒドロ - 1 H - 2 , 3 - ジアザ - シクロプロパ [ a ] ペンタレン - 4 - カルボン酸 ( ( S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - アミド ( 化合物 1 ) :