

明 細 書

発明の名称：

オクタヒドロチエノキノリン化合物のコハク酸塩及びその結晶

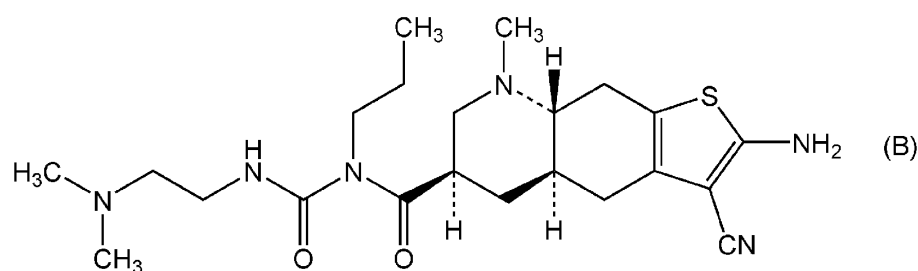
技術分野

[0001] 本発明は、ドパミンD2受容体アゴニスト作用を有し、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群又は高プロラクチン血症等の予防又は治療薬として有用な、1- {[(4aR, 6R, 8aR) -2-アミノ-3-シアノー-8-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル} -3-[2-(ジメチルアミノ) エチル] -1-プロピル尿素のコハク酸塩（以下、「本発明のコハク酸塩」と略称する場合がある）に関するものである。

背景技術

[0002] ドパミンD2受容体アゴニスト作用を有し、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群又は高プロラクチン血症等の予防又は治療薬として有用な、式：

[0003] [化1]



で表される化合物（化学名：1- {[(4aR, 6R, 8aR) -2-アミノ-3-シアノー-8-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル} -3-[2-(ジメチルアミノ) エチル] -1-プロピル尿素；以下、「化合物B」と略称する場合がある）、又はその塩酸塩が特許文献1～3に開示されてい

る。しかし、化合物（Ｂ）のコハク酸塩については、一般的な塩として記載されているのみであり、化合物（Ｂ）のコハク酸塩の特性については何ら報告されていない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献１：国際公開第２０１２／１２４６４９号パンフレット

特許文献２：特開２０１４－０８８３６２号公報

特許文献３：特開２０１４－０７３０１３号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明者が鋭意検討した結果、特許文献１～３記載の化合物（Ｂ）の塩酸塩は、下記の試験例４及び５の安定性試験にて記載の通り、熱に対し不安定な上に高い吸湿性による結晶形転移が認められるため保存安定性が悪く、医薬品原薬として使用するには物性の改良が必要である。

本発明は、高い保存安定性を有し、医薬品原薬としての使用に適する化合物（Ｂ）の別異な形態を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題に鑑み鋭意検討した結果、１－{[(４aR, 6R, 8aR)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9－オクタヒドロチエノ[3, 2-g]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素のコハク酸塩が、極めて優れた保存安定性を備え、しかも極めて良好な結晶性を有し工業的生産に適していることから、医薬品原薬として好適な化合物であることを見出し、本発明を完成するに至った。

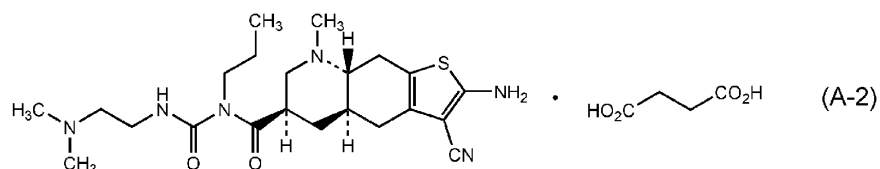
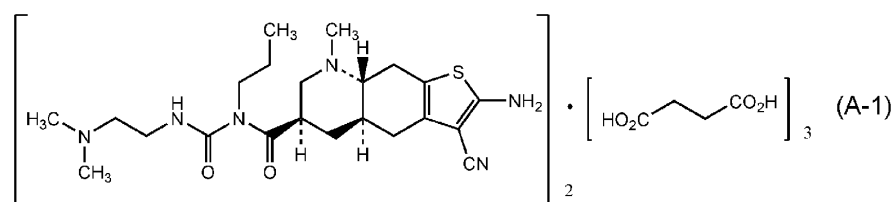
すなわち、本発明は、下記の〔１〕から〔１７〕等に関する。

〔１〕 １－{[(４aR, 6R, 8aR)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9－オクタヒドロチエノ[3,

2-g] キノリン-6-イル] カルボニル} -3- [2- (ジメチルアミノ
) エチル] -1- プロピル尿素のコハク酸塩。

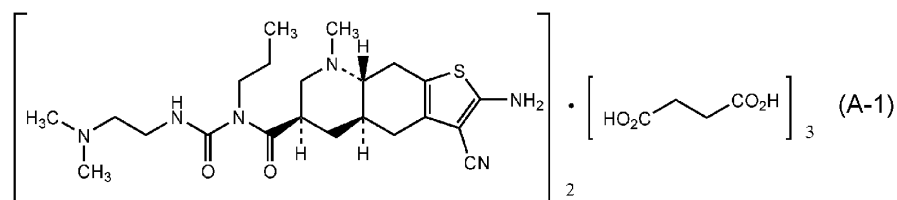
〔２〕以下の式（Ａ－１）又は式（Ａ－２）で表される前記〔１〕記載の塩

[化2]



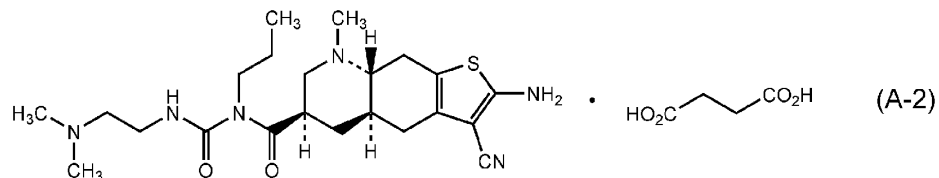
〔３〕以下の式（Ａ－１）で表される前記〔１〕記載の塩。

[化3]



〔４〕以下の式（Ａ－２）で表される前記〔１〕記載の塩。

[化4]



〔5〕結晶性である、前記〔3〕記載の塩。

〔6〕結晶性である、前記〔4〕記載の塩。

〔7〕粉末X線回折図において、回折角（ 2θ （°））として 11.2 ± 0.3 及び 11.8 ± 0.3 にピークを有する、前記〔5〕記載の塩。

〔8〕熱重量示差熱分析チャートにおいて、 150°C 付近に吸熱ピークを有することを特徴とする、前記〔5〕記載の塩。

〔9〕 ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートにおいて、化学シフト値（ δ （ppm））として 183.6 ± 0.5 、 180.5 ± 0.5 、 174.1 ± 0.5 、 170.0 ± 0.5 、 165.1 ± 0.5 及び 157.3 ± 0.5 にピークを有する、前記〔5〕記載の塩。

〔10〕以下の（a1）～（a3）からなる群から選択される2又は3つの物理的特性によって特徴付けられる、前記〔5〕記載の塩：

（a1）回折角（ 2θ （°））として 11.2 ± 0.3 及び 11.8 ± 0.3 にピークを有する粉末X線回折図；

（a2）化学シフト値（ δ （ppm））として 183.6 ± 0.5 、 180.5 ± 0.5 、 174.1 ± 0.5 、 170.0 ± 0.5 、 165.1 ± 0.5 及び 157.3 ± 0.5 にピークを有する ^{13}C 固体NMRスペクトルチャート；及び

（a3） 150°C 付近に吸熱ピークのオンセット温度を有する熱重量示差熱分析チャート。

〔11〕粉末X線回折図において、回折角（ 2θ （°））として 8.3 ± 0.3 、 12.4 ± 0.3 、 15.6 ± 0.3 及び 23.2 ± 0.3 にピークを有する、前記〔6〕記載の塩。

〔12〕 ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートにおいて、化学シフト値（ δ （ppm））として 177.7 、 176.4 、 166.2 、 160.4 、 154.0 及び 152.4 にピークを有する、前記〔6〕記載の塩。

〔13〕前記〔1〕～〔12〕のいずれかに記載の塩を含有する医薬組成物。

〔１４〕パーキンソン病、レストレスレッグス症候群または高プロラクチン血症の治療または予防用である、前記〔１３〕記載の医薬組成物。

〔１５〕パーキンソン病、レストレスレッグス症候群または高プロラクチン血症の治療または予防剤を製造するための、前記〔１〕～〔１２〕のいずれかに記載の塩の使用。

〔１６〕前記〔１〕～〔１２〕のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群または高プロラクチン血症の治療または予防方法。

〔１７〕医薬組成物の粉末Ｘ線回折図において、回折角（ 2θ （°））として 11.2 ± 0.3 及び 11.9 ± 0.3 にピークを有する、前記〔１〕記載の塩及び少なくとも一つの追加的な賦形剤を含む医薬組成物。

〔１８〕医薬組成物の ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートにおいて、化学シフト値（ δ （ppm））として 183.5 ± 0.5 及び 180.4 ± 0.5 にピークを有する、前記〔１〕記載の塩及び少なくとも一つの追加的な賦形剤を含む医薬組成物。

発明の効果

[0007] 本発明のコハク酸塩は、長期保存において吸湿することなく、また純度低下がほとんど認められないため保存安定性に優れている。また、極めて良好な溶解性、結晶性を有し、流動性にも優れているので、例えば、製剤化において取扱い易い化合物である。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]塩（A-1）のⅠ形結晶の粉末Ｘ線回折図である。縦軸はＸ線の回折強度（Counts）を示し、横軸は回折角（ 2θ （°））を示す。

[図2]塩（A-1）のⅡ形結晶の粉末Ｘ線回折図である。縦軸はＸ線の回折強度（Counts）を示し、横軸は回折角（ 2θ （°））を示す。

[図3]塩（A-2）のⅠ形結晶の粉末Ｘ線回折図である。縦軸はＸ線の回折強度（Counts）を示し、横軸は回折角（ 2θ （°））を示す。

[図4]塩（A-1）のⅠ形結晶の熱重量示差熱分析チャート（TG-DTA測

定図)である。縦軸(左)は熱重量(TG)曲線における重量(%)を示し、縦軸(右)は示差熱分析(DTA)曲線における熱流束(μV)を示し、横軸は温度($^{\circ}C$)を示す。

[図5]塩(A-1)のI形結晶のDSC測定図である。縦軸(左)は熱重量(TG)曲線における重量(%)を示し、縦軸(右)は示差熱分析(DTA)曲線における熱流束(μV)を示し、横軸は温度($^{\circ}C$)を示す。

[図6]塩(A-1)のI形結晶の ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートである。縦軸は強度を示し、横軸は化学シフト値(δ (ppm))を示す。

[図7]塩(A-2)のI形結晶の ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートである。縦軸は強度を示し、横軸は化学シフト値(δ (ppm))を示す。

[図8]比較例1で得られた塩酸塩の粉末X線回折図である。縦軸はX線の回折強度(Counts)を示し、横軸は回折角(2θ ($^{\circ}$))を示す。

[図9]比較例2で得られたセバシン酸塩の結晶の粉末X線回折図である。縦軸はX線の回折強度(Counts)を示し、横軸は回折角(2θ ($^{\circ}$))を示す。

[図10]比較例3で得られたアジピン酸塩の結晶の粉末X線回折図である。縦軸はX線の回折強度(Counts)を示し、横軸は回折角(2θ ($^{\circ}$))を示す。

[図11]塩(A-1)のI形結晶の水分吸脱着等温線である。実線は吸着等温線を示し、破線は脱着等温線を示す。縦軸は質量変化(%)を示し、横軸は相対湿度(%RH)を示す。

[図12]比較例1で得られた塩酸塩の水分吸脱着等温線である。実線は吸着等温線を示し、破線は脱着等温線を示す。縦軸は質量変化(%)を示し、横軸は相対湿度(%RH)を示す。

[図13]比較例2で得られたセバシン酸塩の結晶の水分吸脱着等温線である。実線は吸着等温線を示し、破線は脱着等温線を示す。縦軸は質量変化(%)を示し、横軸は相対湿度(%RH)を示す。

[図14]実施例4で得られた医薬組成物の粉末X線回折図である。縦軸はX線

の回折強度 (Counts) を示し、横軸は回折角 (2θ (°)) を示す。

[図15]実施例4 で得られた医薬組成物の ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートである。縦軸は強度を示し、横軸は化学シフト値 (δ (ppm)) を示す。

発明を実施するための形態

[0009] 以下、本発明の実施形態についてより詳細に説明する。

本発明のコハク酸塩は、例えば、以下の方法により製造することができる。すなわち、例えば、特許文献1に記載の方法又はそれに準拠した方法に従い製造できる化合物(B)と、0.5～2当量のコハク酸とを適当な溶媒中で混合し、加熱下に溶解後、必要に応じて適宜溶媒を濃縮又は添加し、冷却することにより析出したコハク酸塩を単離することにより製造することができる。更に、同様の溶媒を用いてコハク酸塩を再結晶により精製することもできる。

良溶媒としては、塩形成を妨害しない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどを用いることができる。また、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどの溶媒と水の二種類以上の良溶媒を組み合わせてもよい。

塩形成後に良溶媒に適宜添加することができる貧溶媒としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのカルボン酸エステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリル、トルエンなどを用いることができる。また、二種類以上の貧溶媒を組み合わせてもよい。

本発明のコハク酸塩は、上記の方法等に従い製造したコハク酸塩を、必要に応じて、例えば、アセトン-水混合溶媒、メタノール-水混合溶媒、エタノール-水混合溶媒、ジメチルスルホキシドなど適当な再結晶溶媒を用いて再結晶を行い精製することができる。

[0010] 本発明のコハク酸塩には、コハク酸との塩共結晶、コハク酸との共結晶、水和物、又はエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

[0011] 本発明のコハク酸塩は、ドパミンD₂受容体アゴニスト作用を有し、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群又は高プロラクチン血症等の予防又は治療薬として有用である。

[0012] 本発明の医薬組成物は、本発明のコハク酸塩を有効成分として含む。

これらの医薬組成物は、通常の調剤学的手法に従い、その剤形に応じ適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などの医薬品添加物を適宜混合し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

例えば、散剤は、有効成分に必要な応じ、適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和して散剤とすることができる。例えば、錠剤は、有効成分に、適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などを加え、常法に従い打錠して錠剤とすることができる。さらに必要な応じ、適宜コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠などにすることができる。例えば、カプセル剤は、有効成分に、適当な賦形剤、滑沢剤などを加え、よく混和した後、又は常法に従い顆粒又は細粒とした後、適当なカプセルに充填してカプセル剤とすることができる。さらに、このような経口投与製剤の場合は予防又は治療方法に応じて、速放性もしくは徐放性製剤とすることもできる。

[0013] 本発明の医薬組成物を実際の予防又は治療に用いる場合、その有効成分である本発明のコハク酸塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患及び治療の程度等により適宜決定されるが、例えば、経口投与の場合は成人1日当たり概ね0.1～300mgの範囲で、一回又は数回に分けて投与することができる。本発明のコハク酸塩が、成人1日当たり、経口投与剤では0.1

～300mgの範囲で投与されるように、上記医薬組成物を製造するのが好ましい。

[0014] 粉末X線回折パターンにおける各ピークの相対強度（相対的なピークの高さ）が、試料条件、測定条件又は測定装置によって変動しうことは公知である。そのため、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件等によって僅かに変わり得るものであるから、厳密に解されるべきではない。

また、粉末X線回折における各ピークの 2θ 値は、試料条件や測定条件によって僅かに変動することも公知である。本発明は、粉末X線回折におけるピークの回折角($2\theta(^{\circ})$)が完全に一致する結晶だけでなく、全部又は一部のピークの回折角($2\theta(^{\circ})$)が $\pm 0.3^{\circ}$ の範囲で一致する結晶も含む。

[0015] 熱重量示差熱分析チャートにおいて、DTA曲線における「吸熱ピーク」はピークの頂点の温度（ピークトップ）又は「外挿開始温度」で示される。「外挿開始温度」とは、DTA曲線の立ち上がり部又は立ち下り部と基線の外挿が交わる交点のことを言い、「補外開始温度」とも言う。

「外挿開始温度」は、ピークの開始点の温度であり、外挿により求めた発熱又は吸熱開始温度をいう。熱重量示差熱分析チャートにおけるピークトップ及び外挿開始温度も測定条件によって多少変動しうる。一般的な温度の変動としては、例えば、 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ の範囲が考えられる。すなわち、上記ピークで特定される結晶は、 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ の範囲で一致するものも含まれる。

本発明において、熱分析で用いる「付近」とは、 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ の範囲を意味する。

[0016] ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートにおいて、化学シフト値($\delta(\text{ppm})$)は測定条件によって多少変動しうるものであるため、化学シフト値がわずかに異なる場合であっても結晶形の同一性は認定されるべきであり、かかる誤差の範囲の結晶も本発明に含まれる。化学シフト値の誤差としては、例えば、 $\pm 0.5\text{ppm}$ が考えられる。すなわち、化学シフト値($\delta(\text{ppm})$)で特定される結晶には、 $\pm 0.5\text{ppm}$ の範囲で一致するものも含まれる。また、回転周波数や測定機器の相違により、ピーク強度が変化したり、ピ

ークが出現又は消滅することがある。

実施例

[0017] 本発明の内容を以下の実施例及び試験例を用いてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

[0018] (実施例 1)

1- { [(4 a R, 6 R, 8 a R) - 2-アミノ-3-シアノ-8-メチル-4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル} - 3- [2- (ジメチルアミノ) エチル] - 1-プロピル尿素・セスキコハク酸塩一水和物 (塩 (A-1) の 1 形結晶)

1- { [(4 a R, 6 R, 8 a R) - 2-アミノ-3-シアノ-8-メチル-4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル} - 3- [2- (ジメチルアミノ) エチル] - 1-プロピル尿素 (22.00 g) にアセトン 102.8 g を加え、懸濁し、外温 52℃ で加熱攪拌し、溶解させた。この溶液に活性炭 (2.2 g) を加え、10 分間攪拌した。この懸濁液を熱時ろ過し、アセトン 35.2 g で洗いこんだ。さらに、アセトン 220.0 g 加え、反応液を外温 52℃ に加熱し攪拌した。次いで、反応液に水を 44.0 g 加えた。別に、コハク酸 8.73 g をアセトン 156.1 g と水 19.8 g の混合溶液に溶解した。このコハク酸溶液を反応液に約 10 分間かけて滴下した。滴下ロートをアセトン 17.4 g と水 2.2 g の混合溶液で洗いこみ反応液に滴下した。反応液を内温 50℃ で 1 時間攪拌し、30 分かけて 15℃ まで冷却した。反応液を外温 10℃ で 2 時間攪拌し、結晶をろ取した。結晶をアセトン 52.8 g で 2 回洗浄した。得られた湿晶を減圧下 50℃ で 37 時間乾燥し、減圧下 3 時間かけて室温に戻した。結晶を大気下に 24 時間保存し、標題化合物の結晶 (27.75 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) (δ (ppm)) : 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz)

z), 1.32 (1H, ddd, J = 12.2 Hz, 12.2 Hz, 12.2 Hz), 1.42 - 1.57 (2H, m), 1.57 - 1.70 (1H, m), 1.89 - 2.00 (2H, m), 2.20 - 2.13 (1H, m), 2.13 - 2.28 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.35 - 2.48 (1H, m), 2.40 (6H, s), 2.46 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.81 - 2.96 (2H, m), 3.00 - 3.12 (1H, m), 3.21 - 3.33 (2H, m), 3.47 - 3.66 (2H, m), 6.99 (2H, s), 8.50 - 8.90 (1H, br).

[0019] 単結晶X線構造解析

1 - { [(4aR, 6R, 8aR) - 2-アミノ-3-シアノ-8-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル} - 3 - [2-(ジメチルアミノ)エチル] - 1-プロピル尿素・セスキコハク酸塩一水和物 (塩 (A-1)) のI形の単結晶を調製し、X線構造解析を実施した。

(単結晶調製及び測定準備)

1 - { [(4aR, 6R, 8aR) - 2-アミノ-3-シアノ-8-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル} - 3 - [2-(ジメチルアミノ)エチル] - 1-プロピル尿素 (30g) をアセトン84g、水110gの混合溶液に懸濁し、コハク酸11.9gを添加し、内温51℃に加熱し溶解させた。この溶液をろ紙に通しながら、50℃のアセトン720mLに攪拌下加えた。アセトン110gで容器及びろ紙を洗浄した。ろ液と洗液の混合液に塩 (A-1) のI形結晶 6mgを添加し、結晶化を開始させた。内温50℃で1時間攪拌し、氷冷しながら2時間30分間攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、ろ紙上の固体をアセトン72gで2回かけ洗浄した。得られた湿晶を50℃で18時間減圧乾燥し、標題化合物の結晶 (43.2g) を得た。得られた結晶の粉末X線回折を試験例1の方法で測定し、実施例1で得られ

た結晶の結晶形と同一であることを確認した。粉末の中から単結晶を採取し、カミソリで切断・整形し、グリースを用いてマイクロループにマウントし、低温装置のガス流にて急速凍結した。

[0020] X線回折データは、X t a L A B P 2 0 0 M M 0 0 7（株式会社リガク）を用いて下記の測定条件で測定し取得した。

（測定条件）

X線源：C u K α

波長：1. 5 4 1 8 7 Å

管電圧・管電流：4 0 k V、3 0 m A

測定温度：- 1 0 0 °C

結晶サイズ：0. 1 5 × 0. 0 8 × 0. 0 4 m m

振動角：1 °

露光時間：2 秒／枚

全測定枚数：1 6 3 7 枚

全測定時間：5 5 分

（データ解析プログラム）

データ測定、回折データ処理：C r y s t a l C l e a r

構造解析・精密化手法：C r y s t a l S t r u c t u r e、S I R 2 0

1 1、S H E L X L 2 0 1 3

（測定結果）

得られた測定結果を表 1 に示す。

[0021]

[表1]

結晶形	I 形
晶系	Monoclinic
空間群	C 2 (# 5)
a	16.096 Å
b	8.946 Å
c	22.293 Å
α	90°
β	92.557°
γ	90°
z 値	4
密度 (計算値)	1.329 g/cm ³
体積	3206.88026 Å ³
$2\theta_{max}$	135.3°
No. of Reflections Measured	Total: 19111 Unique: 5635 (R _{int} = 0.0656)
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
$2\theta_{max\ cutoff}$	135.3°
No. Observations (All reflections)	5635
No. Variables	506
Reflection / Parameter Ratio	11.14
Residuals: R1 (I > 2.00 σ (I))	0.0601
Residuals: R (All reflections)	0.0678
Residuals: wR (All reflections)	0.1599
Goodness of Fit Indicator	0.991
Flack Parameter	0.053 (18)
Max Shift / Error in Final Cycle	0.001

a 、 b 、 c = 単位格子長さ

α 、 β 、 γ = 単位格子角度

Z = 単位格子中の分子の数

[0022] 元素分析は、CHN自動分析装置 *vario EL* (エレメンタール社) を用いて測定した。

(元素分析結果 (C、H、N))

理論値 : 52.40%、7.07%、13.10%

実測値 : 52.25%、7.07%、12.98%

[0023] 上記の測定結果より、塩 (A-1) の I 形結晶は、晶系は *Monoclinic*、空間群は $C2$ 、 z 値は 4 であり、非対称単位中に 1 - { [(4aR, 6R, 8aR) - 2-アミノ-3-シアノ-8-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル } - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1-プロピル尿素が 2 分子、コハク酸が 3 分子、及び水が 2 分子存在する結晶である。

[0024] (実施例 2)

1 - { [(4aR, 6R, 8aR) - 2-アミノ-3-シアノ-8-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル } - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1-プロピル尿素・セスキコハク酸塩 (塩 (A-1) の II 形結晶)

1 - { [(4aR, 6R, 8aR) - 2-アミノ-3-シアノ-8-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル } - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 1-プロピル尿素・セスキコハク酸塩 121mg を 1, 4-ジオキサン/水 (体積比 1 : 1) 混合溶媒 (3mL) に 60℃ に加熱し、溶解し、ろ過した。得られたろ液を凍結乾燥した。得られた粉末に *n*-ヘプタン 2.5 mL を添加し、懸濁状態で 60℃ に加熱し、1 時間攪拌した。室温で 1 日間攪拌した後、固体をろ取し、40℃ で減圧乾燥して、標題化合物の結晶 (92mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) (δ (ppm)) : 0.96 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.50 (1H, ddd, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 12.4 Hz , 12.4 Hz), 1.57 - 1.70 (2H, m), 1.75 - 1.88 (1H, m), 2.03 - 2.26 (3H, m), 2.31 - 2.46 (4H, m), 2.46 - 2.56 (7H, m), 2.58 - 2.66 (1H, m), 2.71 (6H, s), 2.98 - 3.10 (4H, m), 3.15 - 3.25 (1H, m), 3.52 - 3.59 (2H, m), 3.62 - 3.72 (2H, m).

[0025] (実施例3)

1 - { [(4aR, 6R, 8aR) - 2-アミノ-3-シアノ-8-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル} - 3 - [2- (ジメチルアミノ) エチル] - 1-プロピル尿素・モノコハク酸塩 (塩 (A-2) のI形結晶)

1 - { [(4aR, 6R, 8aR) - 2-アミノ-3-シアノ-8-メチル-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル} - 3 - [2- (ジメチルアミノ) エチル] - 1-プロピル尿素 (357 mg) をアセトン 3.5 mL に内温 50 ~ 55 °C で加熱下溶解した後、氷浴につけ内温 4 °C に冷却し反応液とした。別に、コハク酸 (94 mg) をアセトン／水 (体積比 1 : 1) 混合溶媒 (0.3 mL) に内温 55 °C で加熱下溶解した。冷却した反応液にコハク酸溶液を滴下し減圧下濃縮乾固した。残渣にアセトン／水 (体積比 1 : 1) 混合溶媒 (1.35 mL) を加え、内温 55 °C で加熱下溶解した。室温で攪拌し結晶を析出させた。10分間攪拌後、懸濁液に、さらに、アセトン／水 (体積比 1 : 1) 混合溶媒 (0.45 mL) を加え室温で10分間攪拌した。さらに、アセトン 7.2 mL を2時間のうちに3回に分けて添加し室温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、少量のアセトンで洗浄し減圧下室温で1時間乾燥し標題化合物の結晶 (393 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) (δ (ppm)) : 0.96 (3H, t, J

= 7.6 Hz), 1.50 (1H, ddd, J = 12.4, 12.4, 12.4 Hz), 1.59 - 1.69 (2H, m), 1.73 - 1.86 (1H, m), 2.03 - 2.21 (3H, m), 2.30 - 2.42 (4H, m), 2.43 - 2.55 (5H, m), 2.57 - 2.70 (7H, m), 2.92 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.97 - 3.07 (2H, m), 3.49 - 3.55 (2H, m), 3.63 - 3.82 (2H, m).

[0026] (実施例4)

塩 (A-1) の I 形結晶を含有する医薬組成物

マンニトール (49部)、結晶セルロース (50部)、フマル酸ステアリルナトリウム (1部) の混合物 (78.1mg) に、実施例1の塩 (A-1) の I 形結晶 (8.7mg) を加え室温下でよく混合し、塩 (A-1) を 10%含有する医薬組成物を得た。

[0027] (試験例1) 粉末X線回折の測定

塩 (A-1) の I 形結晶及び塩 (A-2) の I 形結晶の粉末X線回折は、結晶を軽く乳鉢粉碎して粗大な粒子を粉碎した後、粉末X線回折装置 X'Pert Pro MPD (スペクトリス株式会社パナリティカル事業部) を用いて以下の測定条件で測定した。

(測定条件)

放射線源: CuK α 線 (CuK α 1 及び CuK α 2)、1.5418 Å

管電圧: 45 kV

管電流: 40 mA

データ解析ソフト: X'Pert HighScore (スペクトリス株式会社パナリティカル事業部)

データ解析方法 (ピークサーチ): 最小有意度 (1.00)、最小ピークチップ (0.01、 2θ (°))、最大ピークチップ (1.00、 2θ (°))、ピークベース (2.00、 2θ (°))、方法 (スムージングしたピークトップ) (2θ (°))

[0028] 塩 (A-1) の II 形結晶の粉末X線回折は、結晶を軽く乳鉢粉碎して粗

大な粒子を粉碎した後、粉末X線回折装置SmartLab（株式会社リガク）を用いて以下の測定条件で測定した。

（測定条件）

放射線源、波長：CuK α 線（CuK α 1及びCuK α 2）、1.5418 Å

管電圧：40 kV

管電流：50 mA

データ解析ソフト：SmartLabStudioII（株式会社リガク）

データ解析方法（ピーク定義）：ピーク位置（ピークトップ位置、CuK α 1及びCuK α 2照射時の回折角）、ピーク高さ（バックグラウンドを含めない）

[0029] 塩（A-1）のI形結晶の回折図を図1に示し、代表的な回折ピークの回折角（2 θ （°））及び回折ピークの相対強度（%）を表2に示した。また、塩（A-1）のII形結晶の回折図を図2に示し、代表的な回折ピークの回折角（2 θ （°））及び回折ピークの相対強度（%）を表3に示した。また、塩（A-2）のI形結晶の回折図を図3に示し、代表的な回折ピークの回折角（2 θ （°））及び回折ピークの相対強度（%）を表4に示した。

[0030] [表2]

回折角（2 θ （°））	相対強度（%）
11.2	41
11.8	42
16.2	31
19.7	50
22.3	51
22.4	44
23.0	33
23.6	100
25.4	39

[0031]

[表3]

回折角 (2θ (°))	相対強度 (%)
5. 8	9.8
11. 7	8.8
11. 9	9.8
16. 0	10.0
19. 7	4.6
20. 4	7.5
24. 4	5.7

[0032] [表4]

回折角 (2θ (°))	相対強度 (%)
8. 3	2.6
11. 5	3.4
12. 4	10.0
15. 6	2.8
22. 1	3.4
22. 7	2.8
23. 2	6.9
24. 1	2.5
24. 7	4.2

[0033] 塩 (A-1) のⅠ形結晶の同定は、例えば、以下の回折角 (2θ (°)) のピークセットを使用することができる。一つのピークセットとしては、 11.2 ± 0.3 及び 11.8 ± 0.3 である。さらに別のピークセットとしては、 11.2 ± 0.3 、 11.8 ± 0.3 及び 16.2 ± 0.3 である。さらに別のピークセットとしては、 11.2 ± 0.3 、 11.8 ± 0.3 及び 23.6 ± 0.3 である。さらに別のピークセットとしては、 11.2 ± 0.3 、 11.8 ± 0.3 、 23.6 ± 0.3 及び 25.4 ± 0.3 である。さらに別のピークセットとしては、 11.2 ± 0.3 、 11.8 ± 0.3 、 16.2 ± 0.3 、 19.7 ± 0.3 、 22.3 ± 0.3 、 22.4 ± 0.3 、 23.0 ± 0.3 、 23.6 ± 0.3 及び 25.4 ± 0.3 である。

[0034] 塩 (A-1) のⅠⅠ形結晶の同定は、例えば、以下の回折角 (2θ (°))

）のピークセットを使用することができる。一つのピークセットとしては、 5.8 ± 0.3 、 20.4 ± 0.3 及び 24.4 ± 0.3 である。さらに別のピークセットとしては、 5.8 ± 0.3 、 11.7 ± 0.3 、 11.9 ± 0.3 、 16.0 ± 0.3 、 20.4 ± 0.3 及び 24.4 ± 0.3 である。

[0035] 塩（A-2）のI形結晶の同定は、例えば、以下の回折角（ 2θ （°））のピークセットを使用することができる。一つのピークセットとしては、 8.3 ± 0.3 、 12.4 ± 0.3 、 15.6 ± 0.3 及び 23.2 ± 0.3 である。さらに別のピークセットとしては、 8.3 ± 0.3 、 11.5 ± 0.3 、 12.4 ± 0.3 、 15.6 ± 0.3 、 22.1 ± 0.3 、 22.7 ± 0.3 、 23.2 ± 0.3 、 24.1 ± 0.3 及び 24.7 ± 0.3 である。

[0036] （試験例2）熱分析の測定

熱分析は、差動型示差熱天秤TG-DTA TG8120（株式会社リガク）を用いて窒素ガス雰囲気下にて以下の測定条件で測定した。

（測定条件）

昇温速度： $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$

基準物質：酸化アルミニウム

雰囲気：窒素気流下

[0037] 塩（A-1）のI形結晶のTG-DTA測定図を図4に示す。

塩（A-1）のI形結晶の吸熱ピーク： $80\sim 130^{\circ}\text{C}$ の幅広い吸熱ピーク、 150°C 付近（ピークトップ（外挿開始温度 142°C 付近（融解））

質量減少（ $23^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 付近）： 2.7%

[0038] 塩（A-1）のI形結晶のDSCチャートを図5に示す。

塩（A-1）のI形結晶の吸熱ピーク： $80\sim 130^{\circ}\text{C}$ の幅広い吸熱ピーク、 153°C 付近（ピークトップ）（外挿開始温度 145°C 付近）

[0039] （試験例3） ^{13}C 固体NMRスペクトルの測定

塩（A-1）のI形結晶及び塩（A-2）のI形結晶の ^{13}C 固体NMRス

ペクトルは、検体を内径 3.2 mm の固体 NMR スペクトル測定用ローターに充填し、以下の測定条件で測定し NMR チャートを得た。

(測定条件)

NMR 装置 : 600 MHz AVANCE III (ブルカー)

プローブ : 交差分極マジック角回転 (CP/MAS) アクセサリー

接触時間 : 3 ミリ秒

リサイクル遅れ : 5 秒

1 H パルス : 3 マイクロ秒

回転速度 : 15 kHz

積算回数 : 2048

化学シフト補正 : グリシンを参照とした。(C=O 共鳴に対し、 $\delta = 176.46$ ppm)

[0040] 実施例 1 で得られた塩 (A-1) の I 形結晶の固体 NMR スペクトルを図 6 に示し、化学シフト (ppm) を表 5 に示した。また、実施例 3 で得られた塩 (A-2) の I 形結晶の固体 NMR スペクトルを図 7 に示し、化学シフト (ppm) を表 6 に示した。

[0041] [表 5]

化学シフト値 (δ (ppm))	
183.6	44.7
180.5	41.7
174.1	41.1
170.0	37.6
165.1	36.9
157.3	36.5
129.7	35.0
118.7	33.4
115.7	32.1
81.7	31.8
66.7	29.8
58.9	27.6
57.0	22.7
50.1	11.1

[0042] [表6]

化学シフト値 (δ (ppm))	
177.7	39.1
177.2	37.0
176.4	36.4
175.9	33.8
168.8	33.2
168.2	32.6
167.3	31.8
166.2	29.3
160.4	28.7
154.0	27.5
152.4	27.3
125.2	25.3
114.4	23.1
110.9	17.9
77.1	17.5
62.2	16.9
54.6	16.5
53.6	10.2
44.3	9.0
43.5	7.5
41.0	6.6

[0043] 塩 (A-1) のI形結晶の同定は、例えば、以下の ^{13}C 固体NMRスペクトルの化学シフト値 (δ (ppm)) のセットを使用することができる。一つのセットとしては、 183.6 ± 0.5 、 180.5 ± 0.5 、 174.1 ± 0.5 、 170.0 ± 0.5 、 165.1 ± 0.5 及び 157.3 ± 0.5 である。別のセットとしては、 183.6 ± 0.5 、 180.5 ± 0.5 、 174.1 ± 0.5 、 170.0 ± 0.5 、 165.1 ± 0.5 、 157.3 ± 0.5 、 129.7 ± 0.5 、 115.7 ± 0.5 、 81.7 ± 0.5 、 66.7 ± 0.5 、 58.9 ± 0.5 、 22.7 ± 0.5 及び 11.1 ± 0.5 である。別のセットとしては、 183.6 ± 0.5 、 180.5 ± 0.5 、 174.1 ± 0.5 、 170.0 ± 0.5 、 165.1 ± 0.5 、 157.3 ± 0.5 、 129.7 ± 0.5 、 115.7 ± 0.5 、 58.9 ± 0.5 、 22.7 ± 0.5 及び 11.1 ± 0.5 である。さらに

別のセットとしては、183.6 $\pm$ 0.5、180.5 $\pm$ 0.5、174.1 $\pm$ 0.5、170.0 $\pm$ 0.5、165.1 $\pm$ 0.5、157.3 $\pm$ 0.5、129.7 $\pm$ 0.5、118.7 $\pm$ 0.5、115.7 $\pm$ 0.5、81.7 $\pm$ 0.5、66.7 $\pm$ 0.5、58.9 $\pm$ 0.5、57.0 $\pm$ 0.5、50.1 $\pm$ 0.5、44.7 $\pm$ 0.5、41.7 $\pm$ 0.5、41.1 $\pm$ 0.5、37.6 $\pm$ 0.5、36.9 $\pm$ 0.5、36.5 $\pm$ 0.5、35.0 $\pm$ 0.5、33.4 $\pm$ 0.5、32.1 $\pm$ 0.5、31.8 $\pm$ 0.5、29.8 $\pm$ 0.5、27.6 $\pm$ 0.5、22.7 $\pm$ 0.5及び11.1 $\pm$ 0.5である。

[0044] 塩(A-2)のI形結晶の同定は、例えば、以下の化学シフト値(δ (ppm))のセットを使用することができる。一つのセットとしては、177.7、176.4、166.2、160.4、154.0及び152.4である。別のセットとしては、177.7、177.2、176.4、175.9、166.2、160.4、154.0及び152.4である。別のセットとしては、177.7、177.2、176.4、175.9、168.8、168.2、167.3、166.2、160.4、154.0及び152.4である。別のセットとしては、177.7、176.4、166.2、160.4、154.0、152.4、125.2、114.4、110.9、77.1、62.2、54.6及び7.5である。さらに別のセットとしては、177.7、177.2、176.4、175.9、168.8、168.2、167.3、166.2、160.4、154.0、152.4、125.2、114.4、110.9、77.1、62.2、54.6、53.6、44.3、43.5、41.0、39.1、37.0、36.4、33.8、33.2、32.6、31.8、29.3、28.7、27.5、27.3、25.3、23.1、17.9、17.5、16.9、16.5、10.2、9.0、7.5及び6.6である。

[0045] 本発明において、塩(A-1)のI形結晶は、粉末X線回折、 ^{13}C 固体NMRスペクトル及び熱重量示差熱分析チャートの上記ピークを組み合わせ

、同定することもできる。

[0046] 塩（A-1）のI形結晶を同定する態様として、例えば、以下の（c1）～（c4）の態様が挙げられる。

（c1）回折角（ 2θ （°））として 11.2 ± 0.3 及び 11.8 ± 0.3 にピークを有する粉末X線回折図；及び化学シフト値（ δ （ppm））として 183.6 ± 0.5 、 180.5 ± 0.5 、 174.1 ± 0.5 、 170.0 ± 0.5 、 165.1 ± 0.5 及び 157.3 ± 0.5 にピークを有する ^{13}C 固体NMRスペクトルチャート。

（c2）回折角（ 2θ （°））として 11.2 ± 0.3 及び 11.8 ± 0.3 にピークを有する粉末X線回折図；及び 150°C 付近に吸熱ピークの外挿開始温度（以下、「外挿開始温度」を「オンセット温度」と称する）を有する熱重量示差熱分析チャート。

（c3）化学シフト値（ δ （ppm））として 183.6 ± 0.5 、 180.5 ± 0.5 、 174.1 ± 0.5 、 170.0 ± 0.5 、 165.1 ± 0.5 及び 157.3 ± 0.5 にピークを有する ^{13}C 固体NMRスペクトルチャート；及び 150°C 付近に吸熱ピークのオンセット温度を有する熱重量示差熱分析チャート。

（c4）回折角（ 2θ （°））として 11.2 ± 0.3 及び 11.8 ± 0.3 にピークを有する粉末X線回折図；化学シフト値（ δ （ppm））として 183.6 ± 0.5 、 180.5 ± 0.5 、 174.1 ± 0.5 、 170.0 ± 0.5 、 165.1 ± 0.5 及び 157.3 ± 0.5 にピークを有する ^{13}C 固体NMRスペクトルチャート；及び 150°C 付近に吸熱ピークのオンセット温度を有する熱重量示差熱分析チャート。

[0047]（比較例1）

化合物（B）の塩酸塩の結晶

特許文献1の実施例4-1に記載の方法で得られた化合物（B）の塩酸塩の結晶の粉末X線回折を試験例1と同様に測定した。得られた回折図を図8

に示す。

[0048] (比較例2)

化合物(B)のセバシン酸塩の結晶

化合物(B) (500mg)とセバシン酸(226mg)をエタノール(3mL)に加え50℃に加熱し溶解した。得られた溶液を室温下で1時間攪拌した後、ジイソプロピルエーテル(3mL)を加え、さらに室温下にて3日間攪拌した。析出した固体をろ取りエタノールおよびジイソプロピルエーテルの混液(1:1)で洗浄した後、室温下にて3時間風乾し、さらに60℃で3時間減圧乾燥し、標題の化合物(0.4938g)を得た。¹H-NMR (MeOH-d₄) (δ (ppm)) : 0.95 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.33 (6H, br), 1.52 (1H, q, J=12.4 Hz), 1.55 - 1.70 (5H, m), 1.72 - 1.85 (1H, m), 2.04 - 2.10 (1H, m), 2.10 - 2.21 (2H, m), 2.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.29 - 2.40 (4H, m), 2.45 (1H, t, J=11.2 Hz), 2.51 (6H, s), 2.57 - 2.65 (1H, m), 2.78 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.95 - 3.06 (2H, m), 3.13 - 3.23 (1H, m), 3.45 - 3.52 (2H, m), 3.63 - 3.81 (2H, m)。

[0049] 得られた化合物(B)のセバシン酸塩の結晶の粉末X線回折を試験例1と同様に測定し、得られた回折図を図9に示す。

[0050] (比較例3)

化合物(B)のアジピン酸塩の結晶

化合物(B) (500mg)とアジピン酸(164mg)とエタノール3mLを加え、50℃に加熱し溶解した。得られた溶液を室温下で1時間攪拌した後、ジイソプロピルエーテル3mLを加え、さらに室温下にて1時間攪拌した。混合物を50℃で10分加熱した後、室温下で1時間攪拌した。析出した固体を取り出し、エタノール1mLで洗浄した。得られた固体を実験室雰囲気下にて終夜風乾した後、60℃で3時間減圧乾燥し、標題の化合物

(0.3854 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) (δ (ppm)) : 0.95 (3H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 1.49 (1H, q, $J = 12.4\text{ Hz}$), 1.58 - 1.69 (4H, m), 1.71 - 1.85 (1H, m), 2.03 - 2.22 (3H, m), 2.23 - 2.40 (6H, m), 2.40 - 2.54 (7H, m), 2.56 - 2.66 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 2.96 - 3.05 (2H, m), 3.10 - 3.23 (1H, m), 3.45 - 3.52 (2H, m), 3.62 - 3.81 (2H, m) .

[0051] 得られた化合物 (B) のアジピン酸塩の結晶の粉末X線回折を試験例 1 と同様に測定し、得られた回折図を図 10 に示す。

[0052] (試験例 4) 安定性試験 1

塩 (A-1) の I 形結晶、塩 (A-2) の I 形結晶、化合物 (B) の塩酸の結晶、化合物 (B) のセバシン酸塩の結晶及びアジピン酸塩の結晶を 60℃開放下で保存し、それぞれの結晶形の物理的安定性及び化学的安定性を調べた。検体の開始時と2箇月後の試料の粉末X線回折を試験例 1 と同様に測定して結晶形の物理的安定性、類縁物質の量を下記の HPLC 測定条件を用いて測定して化学的安定性を確認した。また同時に外観の変化も観察した。結果を表 7 に示す。

60℃開放下での保存において、塩 (A-1) の I 形結晶及び塩 (A-2) の I 形結晶の結晶形の変化は認められなかった。また、塩 (A-1) の I 形結晶及び塩 (A-2) の I 形結晶は化学的に安定で、外観の変化もほとんど無かった。一方、化合物 (B) の塩酸塩及び化合物 (B) のセバシン酸塩は結晶形が変化し、化学的にも不安定であった。また、化合物 (B) の塩酸塩、化合物 (B) のセバシン酸塩及び化合物 (B) のアジピン酸塩は着色してしまった。

(HPLC 条件)

検出器 : 紫外可視吸光光度計 / 波長 : 225 nm

カラム：L-column 2 ODS、 $3\ \mu\text{m}$ 、 $4.6 \times 150\text{ mm}$ （一般財団法人化学物質評価研究機構製）

カラム温度： 30°C 付近一定温度

流量： $1.0\text{ mL}/\text{分}$

移動相A：水にリン酸二水素カリウム及びリン酸水素二カリウムをそれぞれ $10\text{ mmol}/\text{L}$ となるように混合した溶液（ $\text{pH } 6.9$ ）

移動相B：アセトニトリル

移動相比率

0～25分：移動相A／移動相B = 79／21

25～45分：移動相A／移動相B = 79／21～25／75（グラジエント）

45～50分：移動相A／移動相B = 25／75

注入量： $5\ \mu\text{L}$

サンプルクーラー： 4°C

溶解溶媒： $\text{pH } 3$ に調整した $20\text{ mmol}/\text{L}$ リン酸二水素カリウム水溶液 80部にアセトニトリル 20部を加えて調製した混液。

試料溶液：検体を溶解溶媒に溶解し、化合物（B）として約 $1.0\text{ mg}/\text{mL}$ に調製した液。

ブランクに由来するピークを除き、各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの値を求めた。

[0053]

[表7]

	類縁物質の 増加量	結晶形の変化	外観
塩（A－1）のⅠ形結晶	増加なし	変化なし	白色のまま（僅かな着色あり）
塩（A－2）のⅠ形結晶	+ 0. 0 5 %	変化なし	白色のまま（僅かな着色あり）
化合物（B）の塩酸塩の結晶	+ 1 2. 6 %	変化した	白色が褐色に変化した
化合物（B）のセバシン酸塩の結晶	+ 2. 2 0 %	変化した	白色が濃灰色に変化した
化合物（B）のアジピン酸塩の結晶	+ 0. 5 4 %	変化なし	微褐色が褐色に変化した

[0054] （試験例5）安定性試験2

塩（A－1）のⅠ形結晶、塩（A－2）のⅠ形結晶、化合物（B）の塩酸塩の結晶、化合物（B）のセバシン酸塩の結晶及びアジピン酸塩の結晶を40℃75%相対湿度開放下で保存し、それぞれの結晶形の物理的安定性及び化学的安定性を調べた。検体の開始時と2箇月後の試料の粉末X線回折を試験例1と同様に測定して結晶形の物理的安定性を、類縁物質の量を下記のHPLC測定条件を用いて測定して化学的安定性を確認した。また、同時に外観の変化も観察した。結果を表8に示す。

40℃75%相対湿度開放下での保存において、塩（A－1）のⅠ形結晶及び塩（A－2）のⅠ形結晶の結晶形の変化は認められなかった。また、塩（A－1）のⅠ形結晶及び塩（A－2）のⅠ形結晶は化学的に安定であり、外観の変化もなかった。一方、化合物（B）の塩酸塩及び化合物（B）のセバシン酸塩の結晶形は変化した。また、化合物（B）のセバシン酸塩は化学的にも不安定で、化合物（B）のアジピン酸塩は化学的に不安定であり、外観も着色してしまった。

（HPLC条件）

検出器：紫外可視吸光度計／波長：225 nm

カラム：L-column2 ODS、3 μ m、4.6 $\times$ 150 mm（一般財団法人化学物質評価研究機構製）

カラム温度：30℃付近一定温度

流量：1.0 mL／分

移動相A：水にリン酸二水素カリウム及びリン酸水素二カリウムをそれぞれ10 mmol／Lとなるように混合した溶液（pH 6.9）

移動相B：アセトニトリル

移動相比率

0～25分：移動相A／移動相B＝79／21

25～45分：移動相A／移動相B＝79／21～25／75（グラジエント）

45～50分：移動相A／移動相B＝25／75

注入量：5 μ L

サンプルクーラー：4℃

溶解溶媒：pH 3に調整した10 mmol／Lリン酸二水素カリウム水溶液80部にアセトニトリル20部を加えて調製した混液。

試料溶液：検体を溶解溶媒に溶解し、化合物（B）として約1.0 mg／mLに調製した液。

ブランクに由来するピークを除き、各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの値を求めた。

[0055]

[表8]

	類縁物質の 増加量	結晶形の変化	外観
塩（A－1）のⅠ形結晶	+ 0. 0 1 %	変化なし	白色のまま変化なし
塩（A－2）のⅠ形結晶	増加なし	変化なし	白色のまま変化なし
化合物（B）の塩酸塩の結晶	+ 0. 1 9 %	変化した	白色のまま変化なし
化合物（B）のセバシン酸塩の結晶	+ 6. 1 6 %	変化した	微褐色が濃褐色に変化した
化合物（B）のアジピン酸塩の結晶	+ 0. 9 4 %	変化なし	微褐色が赤褐色に変化した

[0056] （試験例6）水分吸脱着試験

塩（A－1）のⅠ形結晶、化合物（B）の塩酸塩の結晶及び化合物（B）のセバシン酸塩の結晶の水分吸脱着挙動を、IGA-Sorp（HIDEN isochema社製）を用いて以下の条件で測定した。塩（A－1）のⅠ形結晶の水分吸脱着等温線を図11、化合物（B）の塩酸塩の水分吸脱着等温線を図12、化合物（B）のセバシン酸塩の水分吸脱着等温線を図13に示す。

測定に使用した検体及び量

塩（A－1）のⅠ形結晶：14. 7 mg

化合物（B）の塩酸塩の結晶：10. 4 mg

化合物（B）のセバシン酸塩の結晶：13. 2 mg

前処理：平衡化

各検体を水分吸脱着測定装置内に置き、温湿度を25℃／40％RH又は50％RHに設定し、60分以上平衡化し質量を安定化させた。

測定

質量平衡化した上記各検体につき、吸着及び脱着において5％RH毎に相

対湿度を変化させながら検体質量を連続的に測定した。水分吸脱着測定装置の各測定条件設定は表 9 の通りとし、それぞれ共通する湿度範囲における質量変化量を表 10 に示した。

[0057] [表9]

	塩（A－1）の I 形結晶	化合物（B）の 塩酸塩の結晶	化合物（B）の セバシン酸塩の 結晶
F i r s t H u m i d i t y	4 0 % R H	5 0 % R H	4 0 % R H
M a x H u m i d i t y	9 5 % R H	9 0 % R H	9 0 % R H
F i n a l H u m i d i t y	0 % R H		
F l o w R a t e	2 5 0 m L / 分		
M o d e	F 1		
M i n T i m e	3 0 分		
T i m e o u t	9 0 分		
W a i t U n t i l	9 9 %		

[0058] [表10]

	吸着時の水分量の変化 （質量%） 5 0 ～ 9 0 % R H	脱着時の水分量の変化 （質量%） 9 0 ～ 0 % R H
塩（A－1）の I 形結晶	0 . 3	0 . 8
化合物（B）の塩酸塩の結晶	1 2 . 3	1 9 . 8
化合物（B）のセバシン酸塩の結晶	4 . 4	4 . 6

[0059] 質量%は、乾燥試料を基準とし、吸着（又は脱着）前後における質量変化を質量百分率で表した。上記条件において、塩（A－1）の I 形結晶は吸湿性を示さないのに対し、化合物（B）の塩酸塩は 2 5 ～ 4 1 倍も吸湿性があり、化合物（B）のセバシン酸塩は、塩（A－1）の I 形結晶と比較し 6 ～ 1 5 倍も吸湿性があることが判明した。

以上の通り、本発明のコハク酸塩は吸湿性が無いので医薬品原薬としてより

好ましい。

[0060] (試験例 7) 医薬組成物の粉末 X 線回折図

医薬組成物の検体を X 線回折測定用の測定板上に充填し、以下の測定条件で測定し回折図を得た。実施例 4 で得られた医薬組成物の粉末 X 線回折図を図 14 に示し、代表的な回折ピークの回折角 (2θ (°)) を表 11 に示した。

(測定条件)

粉末 X 線回折装置 : SmartLab (株式会社リガク)

放射線源 : CuK α 線

管電圧 : 40 kV

管電流 : 50 mA

データ解析ソフト : SmartLabStudioII (株式会社リガク)

データ解析方法 (ピーク定義) : ピーク位置 (ピークトップ位置、CuK α 1 及び CuK α 2 照射時の回折角)、ピーク高さ (バックグラウンドを含めない)

[0061] [表11]

回折角 (2θ (°))
11.2
11.9
16.2

[0062] 医薬組成物中の塩 (A-1) の I 形結晶の同定は、例えば、以下の回折角 (2θ (°)) のピークセットを使用することができる。一つのピークセットとしては、 11.2 ± 0.3 及び 11.9 ± 0.3 である。さらに別のピークセットとしては、 11.2 ± 0.3 、 11.9 ± 0.3 及び 16.2 ± 0.3 である。

[0063] (試験例 8) 医薬組成物の ^{13}C 固体 NMR スペクトル

医薬組成物の検体を内径 3.2 mm の固体 NMR スペクトル測定用ロータ

一に充填し、以下の測定条件で測定し固体NMRスペクトルチャートを得た。実施例4で得られた医薬組成物の固体NMRスペクトルを図15に示し、塩(A-1)のI形結晶由来の化学シフト(ppm)を表12に示した。

(測定条件)

核磁気共鳴装置: 600MHz AVANCE III (ブルカー)

プローブ: 交差分極マジック角回転(CP/MAS)アクセサリ

接触時間: 3ミリ秒

リサイクル遅れ: 5秒

1Hパルス: 3マイクロ秒

回転速度: 15kHz

積算回数: 2048

化学シフト補正: グリシンを参照とした。(C=O共鳴に対し、 $\delta = 176.46$ ppm)

[0064] [表12]

化学シフト値 (δ (ppm))
183.5
180.4
174.0
169.8
164.9
157.0

[0065] 医薬組成物中の塩(A-1)のI形結晶の同定は、例えば、以下の ^{13}C 固体NMRスペクトル化学シフト(ppm)のピークセットを使用することができる。一つのピークセットとしては、 183.5 ± 0.5 及び 180.4 ± 0.5 である。さらに別のピークセットとしては、 183.5 ± 0.5 、 180.4 ± 0.5 、 174.0 ± 0.5 、 169.8 ± 0.5 、 164.9 ± 0.5 及び 157.0 ± 0.5 である。

産業上の利用可能性

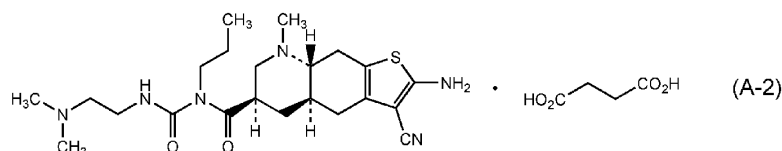
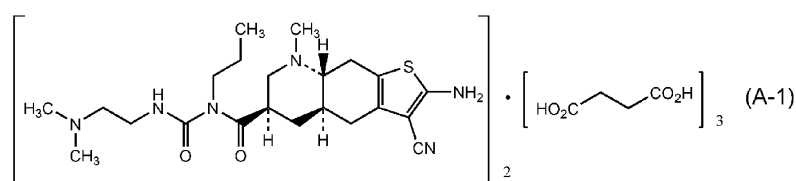
[0066] 本発明のコハク酸塩は、優れた保存安定性やその他物性を有しており、医薬品原薬として有用である上、医薬品の工業的生産に適している。

請求の範囲

〔請求項1〕 1- { [(4 a R, 6 R, 8 a R) - 2-アミノ-3-シアノ-8-メチル-4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a, 9-オクタヒドロチエノ [3, 2-g] キノリン-6-イル] カルボニル} - 3- [2- (ジメチルアミノ) エチル] - 1-プロピル尿素のコハク酸塩。

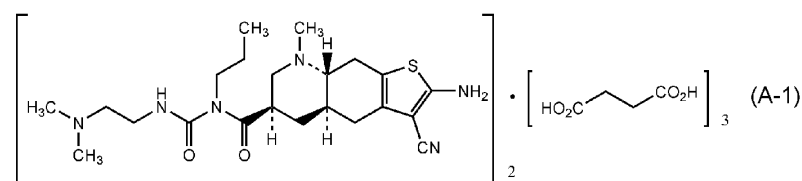
【請求項2】 以下の式（A-1）又は式（A-2）で表される請求項1記載の塩。

[化1]



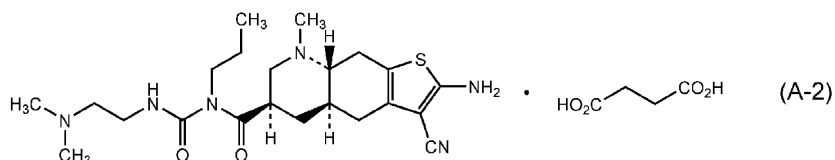
【請求項3】 以下の式（A-1）で表される請求項1記載の塩。

[化2]



〔請求項4〕 以下の式（A-2）で表される請求項1記載の塩。

[化3]



- [請求項5] 結晶性である、請求項3記載の塩。
- [請求項6] 結晶性である、請求項4記載の塩。
- [請求項7] 粉末X線回折図において、回折角 (2θ (°)) として 11.2 ± 0.3 及び 11.8 ± 0.3 にピークを有する、請求項5記載の塩。
- [請求項8] 熱重量示差熱分析チャートにおいて、 150°C 付近に吸熱ピークを有する、請求項5記載の塩。
- [請求項9] ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートにおいて、化学シフト値 (δ (ppm)) として 183.6 ± 0.5 、 180.5 ± 0.5 、 174.1 ± 0.5 、 170.0 ± 0.5 、 165.1 ± 0.5 及び 157.3 ± 0.5 にピークを有する、請求項5記載の塩。
- [請求項10] 以下の (a1) ~ (a3) からなる群から選択される2又は3つの物理的特性によって特徴付けられる、請求項5記載の塩：
(a1) 回折角 (2θ (°)) として 11.2 ± 0.3 及び 11.8 ± 0.3 にピークを有する粉末X線回折図；
(a2) 化学シフト値 (δ (ppm)) として 183.6 ± 0.5 、 180.5 ± 0.5 、 174.1 ± 0.5 、 170.0 ± 0.5 、 165.1 ± 0.5 及び 157.3 ± 0.5 にピークを有する ^{13}C 固体NMRスペクトルチャート；及び
(a3) 150°C 付近に吸熱ピークのオンセット温度を有する熱重量示差熱分析チャート。
- [請求項11] 粉末X線回折図において、回折角 (2θ (°)) として 8.3 ± 0.3 、 12.4 ± 0.3 、 15.6 ± 0.3 及び 23.2 ± 0.3 にピークを有する、請求項6記載の塩。
- [請求項12] ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートにおいて、化学シフト値 (δ (ppm)) として 177.7 、 176.4 、 166.2 、 160.4 、 154.0 及び 152.4 にピークを有する、請求項6記載の塩。
- [請求項13] 請求項1~12の何れか一項に記載の塩を含有する医薬組成物。
- [請求項14] パーキンソン病、レストレスレッグス症候群または高プロラクチン血

症の治療または予防用である、請求項 13 記載の医薬組成物。

[請求項15] 医薬組成物の粉末X線回折図において、回折角 (2θ (°)) として 11.2 ± 0.3 及び 11.9 ± 0.3 にピークを有する、請求項 1 記載の塩及び少なくとも一つの追加的な賦形剤を含む医薬組成物。

[請求項16] 医薬組成物の ^{13}C 固体 NMR スペクトルチャートにおいて、化学シフト値 (δ (ppm)) として 183.5 ± 0.5 及び 180.4 ± 0.5 にピークを有する、請求項 1 記載の塩及び少なくとも一つの追加的な賦形剤を含む医薬組成物。