

明 細 書

発明の名称：

ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン化合物の結晶 (1)

技術分野

[0001] 本発明は、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジヒドロゲンフォスフェート (以下、化合物1と称す)の結晶に関する。

背景技術

[0002] 特許文献1に記載された化合物1は、Wntシグナル伝達経路のうち、CREB結合タンパク質(CBP)を阻害することにより、TCF4/ β -カテニン転写経路を阻害する化合物であり、種々の癌 (例えば、肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、卵巣癌、神経膠腫、黒色腫、直腸結腸癌、リンパ腫、血液癌)、血管形成術に関連する再狭窄、血管形成異常、多発性嚢胞腎、結節硬化症、アルツハイマー病、神経変性疾患 (例えば、緑内障、黄斑変性、パーキンソン病、アルツハイマー病) 及び線維症 (例えば、特発性肺線維症) の治療に有用な化合物である。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2009/148192号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 一般的に、医薬品として利用可能な化合物については、その結晶の物性は、薬物のバイオアベイラビリティ、原薬の純度、製剤の処方などに大きな影響を与える。

[0005] したがって、本発明の課題は、医薬品の原薬として利用することが期待さ

れる、化合物 1 の結晶を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、化合物 1 について、上記課題を解決すべく、鋭意検討を行った結果、化合物 1 の結晶を見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち、本発明は以下の [1] ～ [14] を提供する。

[1] 4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートまたはその水和物の結晶。

[2] 4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの水和物の結晶。

[3] 粉末X線回折において、回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° に回折ピークを有する、[2] に記載の結晶。

[3A] 粉末X線回折において、回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° および 18.0° に回折ピークを有する、[2] に記載の結晶。

[3B] 粉末X線回折において、回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° 、 18.0° および 23.2° に回折ピークを有する、[2] に記載の結晶。

[3C] 粉末X線回折において、回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 3.2° 、 15.9° 、 18.0° 、 23.2° および 24.8° に回折ピークを有する、[2] に記載の結晶。

[3D] 粉末X線回折において、回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 3.2° 、 8.2° 、 11.0° 、 14.3° 、 15.9° 、 18.0° 、 19.3° 、 23.2° 、 24.8° および 28.5° に回折ピークを有する、[2] に記載の結晶。

[4] ^{13}C 固体 NMR スペクトルにおいて、化学シフト (ppm) 15.8、56.4、127.8、157.4 および 168.6 にピークを有する、4-(((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの水和物の結晶。

[5] アルコール系溶媒、水およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒から晶析する工程を含む、4-(((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートまたはその水和物の結晶の製造方法。

[6] [1] ~ [3D] のいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

[7] [1] ~ [3D] のいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

[8] 腫瘍が肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、卵巣癌、神経膠腫、黒色腫、直腸結腸癌、リンパ腫、血液癌である、[7] に記載の抗腫瘍剤。

[9] [1] ~ [3D] のいずれか一項に記載の結晶の薬理学的有効量を患者に投与して、腫瘍を予防又は治療する方法。

[10] 腫瘍が肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、卵巣癌、神経膠腫、黒色腫、直腸結腸癌、リンパ腫、血液癌である、[9] に記載の方法。

[11] 腫瘍の予防又は治療に使用される、[1] ~ [3D] のいずれか一項に記載の結晶。

[12] 腫瘍が肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、卵巣癌、神経膠腫、黒色腫、直腸結腸癌、リンパ腫、血液癌である、[11] に記載の

結晶。

〔13〕抗腫瘍剤の製造のための〔1〕～〔3D〕のいずれか一項に記載の結晶の使用。

〔14〕腫瘍が肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、卵巣癌、神経膠腫、黒色腫、直腸結腸癌、リンパ腫、血液癌である、〔13〕に記載の結晶の使用。

発明の効果

[0008] 本発明により提供される、化合物1の結晶は、医薬品の原薬として、良好な物性を有する。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]実施例1で得られた結晶Aの粉末X線回折パターンである。横軸は回折角（ 2θ ）、縦軸はピーク強度を示す。

[図2]実施例2で得られた結晶Bの粉末X線回折パターンである。横軸は回折角（ 2θ ）、縦軸はピーク強度を示す。

[図3]実施例3で得られた結晶Cの粉末X線回折パターンである。横軸は回折角（ 2θ ）、縦軸はピーク強度を示す。

[図4]実施例4で得られた結晶Dの粉末X線回折パターンである。横軸は回折角（ 2θ ）、縦軸はピーク強度を示す。

[図5]比較例1で得られた化合物1のアモルファスの粉末X線回折パターンである。横軸は回折角（ 2θ ）、縦軸はピーク強度を示す。

[図6]実施例1で得られた結晶Aの吸湿性を示すグラフである。横軸は相対湿度（RH）、縦軸は質量の変化（％）を示す。

[図7]実施例1で得られた結晶Aの熱時安定性を示すグラフである。

[図8]実施例1で得られた結晶Aの ^{13}C 固体NMRスペクトルである。

発明を実施するための形態

[0010] 本明細書において、好ましい結晶としては、粉末X線回折において、回折角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 15.9° に回折ピークを有する、4-（（6S, 9S）-1-（ベンジルカルバモイル）-2,9-ジメチル-4,

7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの水和物の結晶；

回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° および 18.0° に回折ピークを有する、4-(((6S, 9S) -1-(ベンジルカルバモイル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの水和物の結晶；

回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° 、 18.0° および 23.2° に回折ピークを有する、4-(((6S, 9S) -1-(ベンジルカルバモイル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの水和物の結晶；

回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 3.2° 、 15.9° 、 18.0° 、 23.2° および 24.8° に回折ピークを有する、4-(((6S, 9S) -1-(ベンジルカルバモイル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの水和物の結晶；

回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 3.2° 、 8.2° 、 11.0° 、 14.3° 、 15.9° 、 18.0° 、 19.3° 、 23.2° 、 24.8° および 28.5° に回折ピークを有する、4-(((6S, 9S) -1-(ベンジルカルバモイル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの水和物の結晶；

回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.3° に回折ピークを有する、4-((

(6 S, 9 S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) メチル) フェニル ジハイドロゲン フォスフェートのメタノール和物の結晶 ;

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.3° および 10.8° に回折ピークを有する、4 - (((6 S, 9 S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) メチル) フェニル ジハイドロゲン フォスフェートのメタノール和物の結晶 ;

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.3° 、 10.8° および 22.9° に回折ピークを有する、4 - (((6 S, 9 S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) メチル) フェニル ジハイドロゲン フォスフェートのメタノール和物の結晶 ;

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.3° 、 10.8° 、 14.4° および 22.9° に回折ピークを有する、4 - (((6 S, 9 S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) メチル) フェニル ジハイドロゲン フォスフェートのメタノール和物の結晶 ;

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.3° 、 10.8° 、 14.4° 、 22.9° および 23.3° に回折ピークを有する、4 - (((6 S, 9 S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 2, 9 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) メチル) フェニル ジハイドロゲン フォスフェートのメタノール和物の結晶 ;

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 7.9° 、 10.3° 、 10.8° 、 13.1° 、 14.4° 、 20.9° 、 22.9° 、 23.3° 、 24.7° および 26.5° に回折ピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートのメタノール和物の結晶；

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.3° に回折ピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの無水物の結晶；

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.3° および 18.6° に回折ピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの無水物の結晶；

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.3° 、 13.0° および 18.6° に回折ピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの無水物の結晶；

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.3° 、 13.0° 、 15.8° および 18.6° に回折ピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフ

エートの無水物の結晶；

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.3° 、 12.7° 、 13.0° 、 15.8° および 18.6° に回折ピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの無水物の結晶；

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.3° 、 12.7° 、 13.0° 、 15.3° 、 15.8° 、 17.1° 、 18.6° 、 19.6° 、 23.8° および 24.9° に回折ピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートの無水物の結晶；

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 18.4° に回折ピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートのジメチルスルホキシド和物の結晶；

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° および 18.4° に回折ピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジハイドロゲンフォスフェートのジメチルスルホキシド和物の結晶；

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° 、 18.4° および 25.5° に回折ピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイ

ル) - 2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェートのジメチルスルホキシド和物の結晶;

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° 、 18.4° 、 20.9° および 25.5° に回折ピークを有する、4-(((6S, 9S) - 1-(ベンジルカルバモイル) - 2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェートのジメチルスルホキシド和物の結晶;

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° 、 18.4° 、 20.9° 、 24.8° および 25.5° に回折ピークを有する、4-(((6S, 9S) - 1-(ベンジルカルバモイル) - 2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェートのジメチルスルホキシド和物の結晶;

回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° 、 17.2° 、 18.4° 、 20.9° 、 21.9° 、 24.2° 、 24.6° 、 24.8° 、 25.5° および 28.5° に回折ピークを有する、4-(((6S, 9S) - 1-(ベンジルカルバモイル) - 2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェートのジメチルスルホキシド和物の結晶などを挙げることができる。

[0011] 一般に、粉末X線回折における回折角度 (2θ) は $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じ得るから、上記の回折角度の値は $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、粉末X線回折におけるピークの回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、ピークの回折角度が

± 0. 2° 程度の誤差で一致する結晶も本発明に含まれる。

[0012] したがって、本明細書において、例えば、「回折角度 (2θ ± 0. 2°) 15. 9° に回折ピークを有する」とは、「回折角度 (2θ) 15. 7° ~ 16. 1° に回折ピークを有する」ということを意味し、その他の回折角度の場合も同様である。

[0013] 化合物 1 またはその溶媒和物の結晶の製造方法

化合物 1 またはその溶媒和物の結晶は、化合物 1 またはその塩を溶媒中で加熱溶解し、攪拌下冷却して晶析することにより、製造することができる。溶媒和物としては、例えば、水和物、メタノール和物、ジメチルスルホキシド和物等が挙げられる。化合物 1 の溶媒和物は、好ましくは、水和物である。

[0014] 化合物 1 またはその溶媒和物の結晶としては、例えば、後述する結晶 A ~ D が挙げられる。化合物 1 またはその溶媒和物の結晶は、溶媒の種類等の晶析条件により、得られる結晶が異なる。当業者は、後述する結晶の製造方法を参考にして、所望の結晶を適宜製造することができる。

[0015] 晶析に使用する化合物 1 またはその塩は、どのような形態であってもよく、水和物でも無水物でもよく、非晶質でも結晶（複数の結晶多形からなるものを含む）でもよく、これらの混合物でもよい。

[0016] 晶析に使用する溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、1-プロパノール等のアルコール系溶媒；アセトニトリル；ジメチルスルホキシド (DMSO)；N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等のアミド系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ヘプタン等の飽和炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF) 等のエーテル系溶媒；ジクロロメタンまたは水を挙げることができる。また、これらの溶媒は単独で使用してもよく、2 種以上を混合して使用してもよい。

[0017] 溶媒の使用量は、化合物 1 またはその塩が加熱により溶解する量、または

、化合物 1 またはその塩に溶媒を加えることにより生じる懸濁液が攪拌可能となる量を下限とし、結晶の収量が著しく低下しない量を上限として適宜選択することができる。

[0018] 上記の方法により得られた結晶は単一の結晶形となる。この結晶形は安定であって、容易に他の結晶形や非晶質に転移することがなく、良好な物性を有しており、製剤化にも適している。

[0019] 晶析において、種結晶（所望の化合物 1 の結晶など）を加えても、加えなくてもよい。種結晶を加える温度は、特に限定されないが、好ましくは 0℃～60℃である。

[0020] 化合物 1 またはその塩を加熱して溶解する場合の温度は、溶媒に応じて化合物 1 が溶解する温度を適宜選択すればよいが、好ましくは晶析に使用する溶媒が還流を開始する温度から 50℃の範囲であり、より好ましくは 55℃～65℃である。

[0021] 晶析時の冷却は、急冷すると態様の異なる結晶（多形）を含むものを与えるので、結晶の品質や粒度等への影響を考慮して適宜冷却速度を調整して実施することが望ましく、好ましくは 5℃～40℃／時間の速度での冷却であり、より好ましくは 5℃～25℃／時間の速度での冷却である。

[0022] また、最終的な晶析温度は、結晶の収量または品質等の所望の目的にあわせて適宜選択することができるが、好ましくは -25℃～30℃である。

[0023] 晶析した結晶を通常のろ過操作で分離し、必要に応じてろ別した結晶を溶媒で洗浄し、さらにこれを乾燥して、目的の結晶を得ることができる。結晶の洗浄に使用する溶媒には、晶析に使用する溶媒と同様のものを使用できる。洗浄に使用する溶媒としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、*t*-ブチルメチルエーテルが挙げられる。

[0024] ろ過操作で分離した結晶は、適宜、大気下若しくは窒素気流下に放置することにより、または加熱によって乾燥することができる。

[0025] 乾燥時間は、残留溶媒が所定の量を下回るまでの時間を製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。また、乾燥は通風下でも減圧下

でも行うことができる。減圧度は、製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。得られた結晶は、乾燥後、必要に応じて大気中に放置することもできる。

[0026] 上記結晶は、上記した化合物 1 の製造方法において、化合物 1 を合成後に引き続き、化合物 1 またはその溶媒和物の結晶の製造方法を採用することにより製造することもできる。

[0027] まず、化合物 1 の非晶質について説明する。化合物 1 は、特許文献 1 に記載の方法にしたがって合成することにより、製造することができる。また、オーブンを用いて結晶 B を 50℃で 1 晩加熱すると、非晶質へと変化する。

[0028] 次に、結晶 A～D について、以下に説明する。

[0029] 結晶 A は、化合物 1 の水和物の結晶であり、その融点は 164℃である。結晶 A は、水、酢酸エチル、酢酸メチル、ジクロロメタン、または、50 質量%の水を含有する水溶液から再懸濁又は晶析を行うことによって製造することができる。かかる結晶がより好ましい態様である。

[0030] 結晶 B は、化合物 1 のメタノール和物の結晶であり、その融点は 136℃である。結晶 B は、メタノール又はメタノールを含有する溶媒から再懸濁又は晶析を行うことによって製造することができる。

[0031] 結晶 C は、化合物 1 の無水物の結晶であり、その融点は 172℃である。結晶 C は、アセトン、アセトニトリル、イソプロパノール、テトラヒドロフラン等の溶媒から再懸濁又は晶析を行うことによって製造することができる。

[0032] 結晶 D は、化合物 1 のジメチルスルホキシド和物の結晶である。結晶 D は、DMSO から再懸濁又は晶析を行うことによって製造することができる。

[0033] 化合物 1 またはその溶媒和物の結晶は、常法により製剤化が可能である。製剤化の際の剤形としては、例えば、経口剤（錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤等）、注射剤（静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、腹腔内投与用等）、外用剤（経皮吸収製剤（軟膏剤、貼付剤等）、点眼剤、点鼻剤、坐剤等）が挙げられる。

- [0034] 経口用固形製剤（錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等）を製造する場合には、化合物 1 またはその溶媒和物の結晶に、必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤等の添加剤を添加し、常法により経口用固形製剤を製造することができる。また、経口用固形製剤を製造する場合には、必要に応じて、コーティングを施してもよい。
- [0035] 賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、結晶セルロース等を、結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム等を、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等を挙げられる。また、着色剤としては、例えば、酸化チタン等を、コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等を挙げられる。使用できる添加剤は、これらに限定される訳ではない。
- [0036] これらの経口用固形製剤は、通常、0.001～99.5 質量%、好ましくは0.01～90 質量%等の化合物 1 の結晶を含むことができる。
- [0037] 注射剤（静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、腹腔内投与用等）を製造する場合には、化合物 1 の結晶に、必要に応じて、pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、抗酸化剤、保存剤（防腐剤）、等張化剤等を添加し、常法により注射剤を製造することができる。また、注射剤は、凍結乾燥して用時溶解型の凍結乾燥製剤としてもよい。
- [0038] pH 調整剤および緩衝剤としては、例えば、有機酸もしくは無機酸および／またはその塩等を使用することができる。また、懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート 80、カルボキシメチルセルロースナトリウム等を使用することができ、溶解補助剤としては、例えば、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等を使用することができる。抗酸化剤としては、例えば、 α -トコフェロール等を使用することができ、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラ

オキシ安息香酸エチル等を使用することができ、等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール等を使用することができる。pH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、抗酸化剤、保存剤（防腐剤）、等張化剤は、もちろんこれらに限定される訳ではない。

[0039] これらの注射剤は、通常、注射剤の全質量に対して、0.000001～99.5質量%、好ましくは0.00001～90質量%等の化合物1の結晶を含むことができる。

[0040] 外用剤を製造する場合には、化合物1の結晶に、基剤原料を添加し、必要に応じて、例えば、保存剤、安定剤、pH調整剤、抗酸化剤、着色剤等を加えて、常法により、外用剤を製造することができる。

[0041] 使用する基剤原料としては、例えば、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。具体的には、例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、乳化剤、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料を挙げることができる。

[0042] これらの外用剤は、通常0.000001～99.5質量%、好ましくは0.00001～90質量%等の化合物1の結晶を含むことができる。

[0043] 化合物1またはその溶媒和物の結晶の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ g～10g、好ましくは100 μ g～5g、さらに好ましくは100 μ g～1gを、注射投与で約30 μ g～1g、好ましくは100 μ g～500mg、さらに好ましくは100 μ g～300mgをそれぞれ1回又は数回に分けて投与する。

実施例

[0044] 以下、比較例および実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの比較例および実施例に限定される訳ではない。なお、「室温」とは、1～30℃の範囲の温度とする。

[0045] ^1H -NMR（プロトン核磁気共鳴）スペクトルの化学シフトは、テトラメチルシランに対する δ 単位（ppm）で記録され、カップリング定数はヘルツ（Hz）で記録されている。分裂パターンの略号は以下のとおりである。
s：シングレット、d：ダブルット、t：トリプレット、q：カルテット、m：マルチプレット、brs：ブロードシングレット、brd：ブロードダブルット。

[0046] 比較例 1

化合物 1 の非晶質の調製

特許文献 1 に記載の製造方法にしたがって、化合物 1 を固体として得た。

^1H -NMR (600MHz, METHANOL- d_4) δ (ppm): 1.15 (d, $J=6$ Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.12 (d, $J=18$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J=7$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J=18$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.32 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=15$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J=16$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J=16$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=9$, 1 Hz, 2H), 7.15 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J=8$, 4 Hz, 1H), 7.60 (brd, $J=6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8$, 7 Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8$, 1 Hz, 1H), 8.38 (dd, $J=8$, 2 Hz, 1H), 8.90 (dd, $J=4$, 2 Hz, 1H).

[0047] 実施例 1

化合物 1 の水和物の結晶（結晶 A）の調製

比較例 1 で得られた化合物 1（149.72 mg）にエタノール／水混合溶液（体積比 1：1）を 4.0 mL 加えて加熱攪拌したところ、約 93℃で完全溶解した。その後ゆっくりと室温まで自然冷却し、固体の析出を確認した。析出物をガラスフィルターでろ取し、ヘプタンで洗浄後、60℃で通風乾燥することにより、標題結晶（111.35 mg）を白色固体として得た。

[0048] 実施例 2

化合物 1 のメタノール和物の結晶（結晶 B）の調製

結晶A (100 mg) をメタノール (1000 mL) に溶解させ、室温にて1晩攪拌した後、減圧下45℃にて加熱して溶媒を留去し、標題結晶を得た。

[0049] 実施例3

化合物1の無水物の結晶(結晶C)の調製

結晶A (100 mg) をエタノール (1000 mL) に溶解させ、室温にて1晩攪拌した後、沈殿した固体をろ取し、45℃で12時間乾燥させ、標題結晶を得た。

[0050] 実施例4

化合物1のジメチルスルホキシド和物の結晶(結晶D)の調製

結晶B (2000 mg) にDMSO (1 mL) を加え、50℃にて1晩攪拌した。溶液の温度を室温になるまで冷却し、沈殿した固体をろ取し、標題結晶を得た。

[0051] 試験例1：粉末X線回折の測定

実施例1～4 で得られた各結晶を粉末X線装置の試料台に置き、以下の条件で測定した。

(測定条件)

装置：R i g a k u M i n i F l e x I I D e s k t o p X - r a y D i f f r a c t o m e t e r

使用X線：C u K α 線

検出器：シンチレーションカウンター

管電圧：30 k V

管電流：15 m A

K β フィルタ：ニッケルフィルタ

発散スリット：1.25°

散乱スリット：1.25°

受光スリット：0.3 mm

ソーラースリット：5° (発散角度)

スキャン速度：5°／分

サンプリング間隔：0.02°

スキャン範囲：3°～36°

サンプリングホルダー：アルミニウムホルダー

[0052] 実施例 1 で得られた結晶 A の粉末 X 線結晶回折を測定すると、図 1 及び表 1 に示すような回折パターンが得られた。

[0053] [表 1]

2θ	ピーク強度 [counts]
3.2	650
6.4	231
8.2	484
8.9	151
9.6	369
9.9	358
11.0	464
11.7	43
12.3	323
13.3	202
14.3	481
15.1	415
15.9	2027
18.0	792
19.3	477
21.2	311
22.2	287
22.6	396
23.2	695
24.8	603
25.9	102
26.3	226
27.1	419
28.5	439
30.1	86
30.9	74
32.9	123
33.4	99
34.2	55

[0054] 実施例 2 で得られた結晶 B の粉末 X 線結晶回折を測定すると、図 2 及び表 2 に示すような回折パターンが得られた。

[表2]

2 θ [°]	ピーク強度 [counts]
7.9	467
10.3	1716
10.8	1169
13.1	482
14.4	867
15.5	85
16.0	324
16.3	305
16.9	127
189.0	397
18.3	386
19.3	219
19.8	323
20.2	176
20.9	469
21.6	237
21.9	277
22.9	1009
23.3	762
24.7	483
25.1	264
26.5	570
26.9	321
27.6	144
29.2	126
29.6	215
29.9	192
31.5	74
34.2	82

[0055] 実施例3で得られた結晶Cの粉末X線結晶回折を測定すると、図3及び表3に示すような回折パターンが得られた。

[表3]

2 θ [°]	ピーク強度 [counts]
5.0	111
6.6	196
7.7	390
8.3	1788
9.0	133
10.7	249
11.2	109
12.7	905
13.0	1407
14.2	108
15.3	606
15.8	1281
16.8	339
17.1	686
18.0	252
18.6	1710
19.6	767
20.5	129
20.9	308
21.9	441
23.0	371
23.3	202
23.8	602
24.7	371
24.9	643
25.6	420
26.4	353
27.5	93
28.3	102
28.8	135
29.3	230
30.0	76
30.6	104
31.4	217
31.7	151
32.3	52
34.4	125

[0056] 実施例4で得られた結晶Dの粉末X線結晶回折を測定すると、図4及び表4に示すような回折パターンが得られた。

[表4]

2 θ [°]	ピーク強度 [counts]
7.7	9
8.0	9
8.3	14
9.1	5
12.6	24
12.9	17
14.1	10
15.4	17
15.9	52
16.9	26
17.2	28
18.4	112
19.2	13
19.7	21
20.9	40
21.9	32
22.8	15
23.7	23
24.2	32
24.6	34
24.8	35
25.5	48
26.3	18
26.5	21
28.2	20
28.5	34
29.1	20
29.3	17
29.8	10
31.0	14
31.5	18
32.4	8
32.8	8
34.2	13

[0057] また、同様に比較例 1 で得られた固体の粉末 X 線回折パターンを図 5 に示す。図 5 より、比較例 1 で得られた固体は非晶質であることを確認した。

[0058] 試験例 2 : 吸湿性評価

動的水分吸着測定装置により、実施例 1 で得られた結晶 A の吸湿性を評価した。装置の試料装着部位を 25℃に保温し、相対湿度 (RH) を 5 ~ 95

%RHの範囲で段階的に設定した。湿度については、0%RHの乾燥窒素及び100%RHの加湿窒素の相対流量を変えることで調節した。試料重量は2分間隔ごとにマイクロ天秤で確認され、5分間の重量変動幅が0.01%を下回った時点で順次湿度を変更した。結果を図6に示す。

[0059] 図6に示すように、実施例1で得られた結晶は、相対湿度35～75%RHの範囲において、吸湿性が低く、重量変化は最大でも約2.5%であった。

[0060] 試験例3：熱時安定性の評価

X線回折－示差走査熱量同時測定装置（X線－DSC）を用いて、実施例1で得られた結晶Aを加熱した場合に、結晶形が変化するか否かを観察した。結果を図7に示す。

[0061] 図7右のグラフは、実施例1で得られた結晶Aを40℃から100℃まで1℃/分の速度で加熱した場合の熱挙動を表すグラフであり、図7左のスペクトルは、加熱に伴う結晶Aの粉末X線結晶回折パターンの経時変化を示す。図7右の熱挙動では、43℃～48℃において結晶Aの水和水の脱離を示唆する吸熱ピークが見られるが、その時の回折パターンに変化は見られなかった。また、温度が90℃付近になると、結晶Aの重量が低下し、粉末X線回折パターンが明確に変化した。結晶Aが熱的に安定である。

[0062] 試験例4：固体安定性の評価

実施例1または比較例1で得られた固体を以下の3種類の保存条件下にて3か月間保存した場合において、高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）によって波長226nmの吸光度を測定することにより、結晶に含まれる不純物含量を1か月ごとに測定した。

（保存条件）

（1）－20℃

（2）40℃／75%RH

（3）60℃

[0063] 得られたクロマトグラムピークの面積から、上記固体中に含まれるピー

クのうち、化合物 1 を示すピーク以外の各ピークの面積の合計を、得られた全てのピークのア面積の合計で除した値を不純物含量 (%) とし、表 5 に示した。3 か月後の不純物含量を比較すると、4 0℃かつ 7 5 % R H の条件で保存した場合、− 2 0℃の条件で保存した場合と比較して、比較例 1 のアモルファスでは不純物含量が約 4 % 増加したのに対し、実施例 1 の結晶では約 1 . 6 % 増加であった。また、6 0℃の条件で保存した場合においても、− 2 0℃の条件で保存した場合と比較して、比較例 1 では 1 . 1 % 以上増加したのに対し、実施例 1 では 0 . 5 % 以下であった。したがって、実施例 1 の結晶は比較例 1 のアモルファスよりも、高温条件及び高湿条件において安定であり、医薬品の原薬として好ましい物性を有していた。

[0064] [表5]

	保存条件	不純物含量 (%)		
		1 か月後	2 か月後	3 か月後
比較例 1	− 2 0℃	2.46	2.60	2.57
	4 0℃／ 7 5 % R H	3.35	4.62	6.51
	6 0℃	3.10	3.41	3.68
実施例 1	− 2 0℃	0.24	0.17	0.24
	4 0℃／ 7 5 % R H	0.65	1.02	1.80
	6 0℃	0.53	0.59	0.72

[0065] 試験例 5 : ^{13}C 固体 NMR スペクトルの測定

実施例 1 の ^{13}C 固体 NMR スペクトルは、以下の条件で測定した。

使用装置 : A v a n c e 4 0 0 M H z (B R U K E R 社製) 7 m m - C P M A S プローブ (B R U K E R 社製)

測定核 : ^{13}C (共鳴周波数 : 1 0 0 . 6 2 4 8 4 2 5 M H z)

測定温度 : 室温 (2 2℃)

パルスモード : C P T O S S 測定

回転数 : 5 0 0 0 H z

パルス繰り返し時間 : 3 秒

コンタクトタイム : 1 ミリ秒

積算回数 : 2 0 4 8 回

基準物質：グリシン（外部基準：176.03 ppm）

[0066] ^{13}C 固体 NMR スペクトルは、Bruker 社製 7 mm-CPMAS プローブを装着した Avance 400 MHz（Bruker 社製）を用いて、炭素核（共鳴周波数 100.6 MHz）の CPTOSS 法（スピニングサイドバンド消去法）により測定した。約 300 mg の固体試料を内封した試料管を 5 kHz で回転させ、コンタクトタイム 1 ミリ秒、パルス待ち時間 3 秒、積算回数 2048 回、室温（22℃）で測定された。化学シフトは、グリシンのカルボニル炭素を 176.03 ppm とする外部基準法で補正された。

[0067] 実施例 1 で得られた結晶 A の ^{13}C 固体 NMR スペクトルを図 8 に示す。図 8 において、結晶 A の ^{13}C 固体 NMR スペクトルは、化学シフト（ppm）15.8、56.4、127.8、157.4 および 168.6 にピークを有することを確認した。

請求の範囲

- [請求項1] 4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェートまたはその水和物の結晶。
- [請求項2] 4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェートの水和物の結晶。
- [請求項3] 粉末X線回折において、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.9° に回折ピークを有する、請求項2に記載の結晶。
- [請求項4] ^{13}C 固体NMRスペクトルにおいて、化学シフト(ppm) 15.8、56.4、127.8、157.4および168.6にピークを有する、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェートの水和物の結晶。
- [請求項5] アルコール系溶媒、水およびこれらの組み合わせからなる群から選択される溶媒から晶析する工程を含む、4-((6S, 9S)-1-(ベンジルカルバモイル)-2, 9-ジメチル-4, 7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェートまたはその水和物の結晶の製造方法。
- [請求項6] 請求項1～4のいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有す

る医薬組成物。

[請求項7] 請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

[請求項8] 腫瘍が肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、卵巣癌、神経膠腫、黒色腫、直腸結腸癌、リンパ腫、血液癌である、請求項 7 に記載の抗腫瘍剤。