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（２）

技術分野

[0001] 本発明は、（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミド（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、ＴＣＰ４／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、白血病）、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）の治療が期待される化合物である。

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ー、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] 本発明は、以下の［１］～［１６］を提供する。

［１］（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドまたはその水和物の結晶。

［２］（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの水和物の結晶。

［３］（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの無水物の結晶。

［４］粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）１０．７°、１０．９°、１４．４°、１９．１°および２２．８°に回折ピークを有する、［２］に記載の結晶。

［４Ａ］粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）１０．７°、１０．９°、１４．４°、１６．８°、１９．１°、２０．３°、２２．２°、２２．８°、２３．８°および２７．４°に回折ピークを有する、［２］に記載の結晶。

［５］粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）７．２°、８．９°、１３．２°、１６．４°および２２．４°に回折ピークを有する、［１］に記載の結晶。

［５Ａ］粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）７．２°、８．９°、１０．９°、１２．９°、１３．２°、１６．４°、１７．１°

、１８．４°、２２．４°および２４．８°に回折ピークを有する、［１］に記載の結晶。

［６］

粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）１０．３°、１４．２°、１４．６°、１６．１°および２２．１°に回折ピークを有する、［３］に記載の結晶。

［６Ａ］粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）１０．３°、１２．８°、１４．２°、１４．６°、１６．１°、１８．９°、２０．４°、２１．６°、２２．１°および２４．１°に回折ピークを有する、［３］に記載の結晶。

［７］

粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）７．３°、１０．７°、１６．３°、１９．８°および２３．８°に回折ピークを有する、［１］に記載の結晶。

［７Ａ］粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）７．３°、９．９°、１０．７°、１２．２°、１５．４°、１６．３°、１７．７°、１９．８°、２３．１°、２３．８°および２５．０°に回折ピークを有する、［１］に記載の結晶。

［８］［１］～［７Ａ］のいずれかに記載の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

［９］［１］～［７Ａ］のいずれかに記載の結晶を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

［１０］［１］～［７Ａ］のいずれか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。

［１１］腫瘍の予防又は治療に使用される、［１］～［７Ａ］のいずれかに記載の結晶。

［１２］抗腫瘍剤の製造のための［１］～［７Ａ］のいずれか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で得られた化合物１の結晶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で得られた化合物１の結晶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で得られた化合物１の結晶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で得られた化合物１の結晶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の非晶質の粉末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で得られた化合物１の結晶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３で得られた化合物１の結晶Ｃ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8]比較例１で得られた化合物１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。

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（２θ±０．２°）１０．７°、１０．９°、１４．４°、１９．１°および２２．８°に回折ピークを有する、（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの水和物の結晶；

回折角度（２θ±０．２°）１０．７°、１０．９°、１４．４°、１６．８°、１９．１°、２０．３°、２２．２°、２２．８°、２３．８°および２７．４°に回折ピークを有する、（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの水和物の結晶；

回折角度（２θ±０．２°）７．２°、８．９°、１３．２°、１６．４°および２２．４°に回折ピークを有する、（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの結晶；

回折角度（２θ±０．２°）７．２°、８．９°、１０．９°、１２．９°、１３．２°、１６．４°、１７．１°、１８．４°、２２．４°および２４．８°に回折ピークを有する、（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの結晶；

回折角度（２θ±０．２°）１０．３°、１４．２°、１４．６°、１６．１°および２２．１°に回折ピークを有する、（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの無水物の結晶；

回折角度（２θ±０．２°）１０．３°、１２．８°、１４．２°、１４．６°、１６．１°、１８．９°、２０．４°、２１．６°、２２．１°および２４．１°に回折ピークを有する、（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの無水物の結晶；

回折角度（２θ±０．２°）７．３°、１０．７°、１６．３°、１９．８°および２３．８°に回折ピークを有する、（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの結晶；または、

回折角度（２θ±０．２°）７．３°、９．９°、１０．７°、１２．２°、１５．４°、１６．３°、１７．７°、１９．８°、２３．１°、２３．８°および２５．０°に回折ピークを有する、（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミド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±０．２°の範囲内で誤差が生じ得るから、上記の回折角度の値は±０．２°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] 従って、本明細書において、例えば、「回折角度（２θ±０．２°）１０．５°に回折ピークを有する」とは、「回折角度（２θ）１０．３°～１０．７°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] 以下、化合物１の結晶の製造方法について、説明する。

[0014] 本明細書中の水分含量は、特に記載のない限り、カールフィッシャー法に基づいて測定された数値である。

[0015] 化合物１またはその水和物の結晶の製造方法

化合物１の結晶は、化合物１またはその塩を用いて、一般的な晶析方法に

より行うことができる。一般的な晶析方法としては、例えば、化合物１に溶媒を加えてスラリー状にしたものを用いて晶析する方法、化合物１を溶媒に溶解させた後に貧溶媒（化合物１の溶解度が低い溶媒）を添加することにより晶析する方法、化合物１を溶媒中で加熱溶解し、撹拌下徐々に冷却して晶析する方法、化合物１を溶媒に溶解させた後に濃縮して静置する、又は徐々に撹拌下濃縮して晶析する方法が挙げられる。

[0016] 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、溶媒和物でも無水物でもよく、非晶質でも結晶質（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。溶媒和物としては、水和物、メタノール和物等が含まれる。

[0017] 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（以下、ＭＴＢＥと称す）、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。好ましくは、アルコール系溶媒と水との混合溶媒である。

[0018] 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撹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。

[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、特に限定される訳ではないが、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、好ましくは室温から晶析に使用する溶媒が還流を開始する温度の範囲であり、より好ましくは室温～１００℃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）を含むものを与えうるので、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合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。好ましくは、例えば、エタノール、アセトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ＭＴＢＥである。

[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] 化合物１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。

[0028] 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。

[0029] 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。

[0030] これらの経口用固形製剤は、通常、０．００１～９９．５重量%、好ましくは０．０１～９０重量%等の化合物１の結晶を含むことができる。

[0031] 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。

[0032] 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。

[0033] 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。

[0034] 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。

[0035] 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。

[0036] これらの外用剤は、通常０．０００００１～９９．５重量%、好ましくは０．００００１～９０重量%等の化合物１の結晶を含むことができる。

[0037] 化合物１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３０μｇ～１０ｇ、好ましくは１００μｇ～５ｇ、さらに好ましくは１００μｇ～１ｇを、注射投与で約３０μｇ～１ｇ、好ましくは１００μｇ～５００ｍｇ、さらに好ましくは１００μｇ～３００ｍｇをそれぞれ１回又は数回に分けて投与する。

実施例

[0038] 以下、参考例および実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの参考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。

[0039] 以下、４種の結晶を結晶Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤとして説明するが、本発明の化合物１の結晶は、これに限定される訳ではない。

[0040] 結晶Ａは化合物１の水和物の結晶であり、その融点は１１２℃である。結晶Ａは、例えば、化合物１をメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒と水の混合溶媒から晶析することで得ることができる。

[0041] 結晶Ａを５０℃で終夜加熱しても結晶は転移しないが、７０℃で終夜加熱すると、非晶質へと転移する。

[0042] 結晶Ｂは、その融点が１４０℃の結晶である。結晶Ｂは、例えば、化合物１をメタノールから晶析することで得ることができる。また、結晶Ａにメタノールを添加して室温にて２日間放置することでも得ることができる。

[0043] 結晶Ｃは化合物１の無水物の結晶であり、その融点は１８７℃である。結晶Ｃは、例えば、化合物１をエタノール、イソプロパノール又は酢酸エチルと、ヘプタンとの混合溶媒から晶析することで得ることができる。また、化合物１を酢酸イソプロピルに溶解させ、減圧下４０℃で加熱して晶析することでも得ることができる。結晶Ｃをヘプタンとエタノールの混合溶媒（体積比１６：３）であり、かつ水分含量が０．５％以上の混合溶媒を添加して終夜放置すると結晶Ｄへ転移するが、水分含量が０．５％未満の混合溶媒を添加して終夜放置しても結晶Ｃは転移しない。

[0044] 結晶Ｄは、その融点が１０５℃の結晶である。例えば、結晶Ｃをヘプタンとエタノールの混合溶媒（体積比１６：３）であり、かつ水分含量が０．５％以上の混合溶媒を添加して終夜放置することで得ることができる。

[0045] 結晶Ｄを５０℃で終夜加熱すると結晶の一部が非晶質へ転移するが、７０℃で終夜加熱すると、非晶質へと転移する。また、結晶Ｄをヘプタンとエタノールの混合溶媒（体積比１６：３）であり、かつ水分含量が０．５％未満の混合溶媒を加えて終夜放置すると、結晶Ｃへ転移する。

[0046] ^{1}Ｈ－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通りである。ｓ：シングレット、ｄ：ダブレット、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：ブロードダブレット。

[0047] 比較例１

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。得られた固体の粉末Ｘ線回折を測定し、その結果を図５に示した。図５より、比較例１で得られた化合物１は非晶質であることを確認した。

^{1}H-NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm): 1.27 (d, J=6 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.01 (d, J=17 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=14, 9 Hz, 1H), 3.35 (d, J=17 Hz, 1H), 3.43 (dd, J=14, 5 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.32 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=15, 7 Hz, 1H), 5.35 (d, J=16 Hz, 1H), 5.50 (d, J=16 Hz, 1H), 5.56 (dd, J=9, 5 Hz, 1H), 5.83 (d, J=10 Hz, 1H), 6.16 (br. s, 1H), 6.63 (d, J=8 Hz, 2H), 6.90 (t, J=6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8 Hz, 2H), 7.30 (t, J=7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8, 7 Hz, 2H), 7.41 (dd, J=8, 4 Hz, 1H), 7.52 (t, J=8 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 8.88 (dd, J=4, 2 Hz, 1H).

[0048] 実施例１

<u>化合物１の結晶（結晶Ａ）の調製</u>

比較例１で得られた化合物１（３０３ｍｇ）に水（２ｍＬ）を加え、さらに、イソプロパノール（０．５２ｍＬ）およびエタノール（０．５ｍＬ）を加温攪拌しながら加えたところ、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。析出物をグ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（２２１ｍｇ）を白色固体として得た。

[0049] 実施例２

<u>化合物１の結晶（結晶Ｂ）の調製</u>

メタノール（４００ｍｇ）に、実施例１で得られた化合物１（１００ｍｇ）を加えて溶解させ、室温にて５～１０時間撹拌した。析出した固体をろ取した後、乾燥することにより、標題結晶を得た。

[0050] 実施例３

化合物１の結晶（結晶Ｃ）の調製

比較例１で得られた化合物１（３００ｍｇ）に酢酸エチル（１ｍＬ）を加えて加温攪拌したところ、約６８℃で完全溶解した。加温を止めると約６６℃で固体が析出したので、ゆっくりと室温まで自然冷却した。析出物をグ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（２２８ｍｇ）を白色固体として得た。

[0051] 実施例４

化合物１の結晶（結晶Ｄ）の調製

エタノール（２４０ｍｇ）とヘプタン（１１００ｍｇ）に、水（１４ｍｇ）を加え、撹拌した。得られた混合溶媒に、実施例３で得られた化合物１（１００ｍｇ）を加え、５～２５℃で１５時間撹拌した。析出した固体をろ取した後、乾燥することにより、標題結晶を得た。

[0052] 試験例１：粉末Ｘ線回折測定

粉末Ｘ線回折測定にあたり、結晶Ａ～Ｄ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：Ｒｉｇａｋｕ　ＭｉｎｉＦｌｅｘ　ＩＩ　Ｄｅｓｋｔｏｐ　Ｘ－ｒａｙ　Ｄｉｆｆｒａｃｔｏｍｅｔｅｒ

使用Ｘ線：Ｃｕ　Ｋα線

検出器：シンチレーションカウンター

管電圧：３０ｋＶ

管電流：１５ｍＡ

Ｋβ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：０．３ｍｍ

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°

サンプルホルダー：アルミニウムホルダー

[0053] 結晶Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤの粉末Ｘ線回折を測定した結果、それぞれ図１～４のような回折パターンが得られた。

[0054] 実施例１で得られた結晶Ａの粉末Ｘ線回折を測定すると、図１及び表１に示すような回折パターンが得られた。

[表1]

2θ [°]	ピーク強度 [counts]
9.1	87
9.6	67
10.7	404
10.9	550
11.9	87
12.2	48
13.4	113
14.4	401
16.1	91
16.8	127
17.1	62
17.7	49
18.6	112
19.1	330
19.6	53
20.3	167
20.7	33
21.1	102
22.2	205
22.8	313
23.3	88
23.8	199
24.2	97
25.4	66
27.4	118
28.2	72
28.9	29
29.3	42
30.2	27
33.5	59
34.0	32

[0055] 実施例２で得られた結晶Ｂの粉末Ｘ線回折を測定すると、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]

2θ [°]	ピーク強度 [counts]
7.2	266
8.1	54
8.9	268
10.9	139
11.5	27
12.9	149
13.2	271
16.4	592
17.1	189
18.4	121
19.6	95
20.2	109
21.3	59
22.4	297
23.4	87
24.8	203
26.2	113
26.8	74
27.4	32
30.1	44
32.9	29
34.6	28

[0056] 実施例３で得られた結晶Ｃの粉末Ｘ線回折を測定すると、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]

2θ [°]	ピーク強度 [counts]
9.0	41
10.3	745
11.0	186
11.6	130
12.8	211
14.2	305
14.6	265
16.1	300
17.5	85
18.6	135
18.9	263
19.4	120
19.8	96
20.4	248
20.9	48
21.6	228
22.1	348
23.6	55
24.1	218
25.2	78
26.2	41
27.0	81
27.5	95
28.1	76
29.0	26
29.6	43
31.0	24
33.4	36
34.8	32
35.2	30

[0057] 実施例４で得られた結晶Ｄの粉末Ｘ線回折を測定すると、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]

2θ [°]	ピーク強度 [counts]
3.8	29
7.3	396
9.2	96
9.9	112
10.7	267
11.5	139
12.2	174
13.2	147
14.7	99
15.4	160
16.3	249
17.7	164
19.0	80
19.8	284
21.2	151
21.7	113
22.3	135
23.1	212
23.8	283
24.6	68
25.0	213
26.4	95
26.9	58
28.1	97
29.8	51
33.1	74
34.4	35

[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、３および比較例１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分間隔ごとにミ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。その結果を図６～８に示す。

[0059] 比較例１は図８に示すように湿度の上昇に伴って、重量が増加した。これに対し、実施例１及び３は、それぞれ図６、図７に示すように湿度が上昇しても重量が増加することはなかった。したがって、結晶Ａ及びＣは吸湿性が

低いことが明らかとなった。

[0060] 試験例３：結晶Ａの安定性評価

表１に記載の溶媒に対して結晶Ａを過剰に加えてスラリー状とした後、室温にて２日間放置し、粉末Ｘ線回折及び示差走査熱量計（ＤＳＣ）を用いて、その結晶形を測定した。その結果を表５に示す。

[0061] [表5]

	溶　媒	結晶形
１	エタノール	結晶Ｃ
２	酢酸エチル	結晶Ａと結晶Ｃの混合物
３	イソプロパノール	結晶Ｃ
４	酢酸イソプロピル	結晶Ａ
５	ＭＴＢＥ	結晶Ａ
６	メタノール	結晶Ｂ
７	水	結晶Ａ
８	テトラヒドロフラン	非晶質
９	アセトニトリル	結晶Ａ
１０	メチルエチルケトン	結晶Ａ

[0062] 結晶Ａに酢酸イソプロピル、ＭＴＢＥ、アセトニトリル、メチルエチルケトン又は水を添加して室温にて２日間放置しても結晶の転移は生じなかった。結晶Ａにメタノールを添加して室温にて２日間放置すると、結晶Ｂへ転移し、エタノール、イソプロパノール又は酢酸エチルを添加して室温にて２日間放置すると、徐々に結晶Ｃへ転移した。また、結晶Ａにテトラヒドロフランを添加して室温にて２日間放置すると、非晶質へ転移した。

[0063] 試験例４：溶媒の水分含量と結晶形の関係

ヘプタンとエタノールの混合溶媒（容積比１６：３）における結晶Ｃの飽和溶液に、表２に示す温度で、結晶Ｃ（１００ｍｇ）及び結晶Ｄ（１００ｍｇ）を加え、表６に示す量の水をさらに添加し、終夜放置した。放置後の溶液の水分含量をカールフィッシャー法にて測定し、化合物１の結晶形を粉末Ｘ線回折にて測定した。その結果を表６に示す。なお、添加した水の量は、溶媒全体の質量に対する質量％で示した。

[0064] [表6]

	温度（℃）	添加した水の量（質量%）	水分含量（%）	結晶形
1	5	0	0．32	結晶C
2	室温	0	0．33	結晶C
3	40	0	0．33	結晶C
4	5	0．5	0．93	結晶D
5	室温	0．5	0．93	結晶D
6	40	0．5	0．94	結晶D
7	5	1．0	1．56	結晶D
8	室温	1．0	1．57	結晶D
9	40	1．0	1．55	結晶D

[0065] 水分含量が0．5%未満のときは結晶Cが得られたのに対し、水分含量が0．5%以上のときは結晶Dが得られた。さらに添加する水の量が2質量%を超えると、結晶Aが得られた。また、水分含量0．5%未満のヘプタンとエタノールの混合溶媒（体積比16：3）に結晶Dを加えて放置すると、結晶Cへ転移した。水分含量0．5%未満のヘプタンとエタノールの混合溶媒（体積比16：3）に結晶Cを加えて放置しても、結晶形の転移は起こらなかった。

[0066] 試験例5：結晶A及びDの熱的安定性

結晶A及びDを終夜、オーブンで50℃又は70℃に加熱した後、それぞれの結晶が転移しているかを粉末X線回折にて確認した。

[0067] [表7]

	温度	使用した結晶	
		結晶A	結晶D
1	50℃	結晶A	結晶Dと非晶質の混合物
2	70℃	非晶質	非晶質

[0068] 表7に示すように、50℃に加熱する条件では、結晶Aに転移が見られなかったのに対し、結晶Dの一部は非晶質へ転移した。したがって、結晶Aは結晶Dよりも熱に対して安定であった。

[0069] 試験例６：結晶Ａ、Ｂ及びＣの安定性評価

表８に示す溶媒を用いた化合物１の過飽和溶液に、室温又は４０℃にて結晶Ａ、Ｂ及びＣを同量ずつ混ぜた混合物を添加し、１日後に得られた結晶形について粉末Ｘ線回折を用いて観察した。その結果を表８に示す。

[0070] [表8]

	溶　媒	温　度	
		室温	４０℃
１	イソプロパノール	結晶Ｃ	結晶Ｃ
２	酢酸イソプロピル	結晶Ｃ	結晶Ｃ
３	ＭＴＢＥ	結晶Ｃ	結晶Ｃ
４	酢酸エチル	結晶Ｃ	結晶Ｃ
５	水	結晶Ａ	結晶Ａ

[0071] 表８に示すように、水を溶媒として用いると結晶Ａが得られ、イソプロパノール、酢酸イソプロピル、ＭＴＢＥ又は酢酸エチルを溶媒として用いると、結晶Ｃが得られた。したがって、結晶Ａ、Ｂ及びＣのうち、水中では結晶Ａが最も安定であり、その他の非水溶媒中では結晶Ｃが最も安定であった。

請求の範囲

[請求項1] （６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドまたはその水和物の結晶。

[請求項2] （６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの水和物の結晶。

[請求項3] （６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－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－１－カルボキサミドの無水物の結晶。

[請求項4] 粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）１０．７°、１０．９°、１４．４°、１９．１°および２２．８°に回折ピークを有する、請求項２に記載の結晶。

[請求項5] 粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）７．２°、８．９°、１３．２°、１６．４°および２２．４°に回折ピークを有する、請求項１に記載の結晶。

[請求項6] 粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）１０．３°、１４．２°、１４．６°、１６．１°および２２．１°に回折ピークを有する、請求項３に記載の結晶。

[請求項7] 粉末Ｘ線回折において、回折角度（２θ±０．２°）７．３°、１０．７°、１６．３°、１９．８°および２３．８°に回折ピークを有する、請求項１に記載の結晶。

[請求項8] 請求項１～７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9] 請求項１～７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。