

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2004-534803(P2004-534803A)

【公表日】平成16年11月18日(2004.11.18)

【年通号数】公開・登録公報2004-045

【出願番号】特願2003-506267(P2003-506267)

【国際特許分類】

C 07 D 405/12	(2006.01)
A 61 K 31/496	(2006.01)
A 61 P 1/14	(2006.01)
A 61 P 3/04	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)
A 61 P 15/00	(2006.01)
A 61 P 15/10	(2006.01)
A 61 P 21/00	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 25/18	(2006.01)
A 61 P 25/20	(2006.01)
A 61 P 25/22	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 29/02	(2006.01)

【F I】

C 07 D 405/12
A 61 K 31/496
A 61 P 1/14
A 61 P 3/04
A 61 P 9/10
A 61 P 9/12
A 61 P 15/00
A 61 P 15/10
A 61 P 21/00
A 61 P 25/04
A 61 P 25/18
A 61 P 25/20
A 61 P 25/22
A 61 P 25/24
A 61 P 25/28
A 61 P 29/02

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月3日(2005.6.3)

【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 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩溶媒和物の結晶変態である化合物。

**【請求項 2】**

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩モノアセトネートの結晶変態 I である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 3】**

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩テトラヒドロフラン一溶媒和物の、結晶変態 II である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 4】**

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩テトラヒドロフラン一溶媒和物の、結晶変態 V である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 5】**

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩テトラヒドロフラン半溶媒和物の、結晶変態 X である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 6】**

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩モノメタノレートの結晶変態 XI である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 7】**

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 n - ヘプタン一溶媒和物の、結晶変態 XI V である、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 8】**

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物を含有する薬学的組成物。

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物の使用であって、抑うつ障害、不安障害、双極性障害、熱狂、痴呆、物質放出障害、性的機能不全、摂食障害、肥満症、線維筋痛、睡眠障害、精神障害、脳梗塞、緊張の処置および予防のための薬剤、高血圧、脳障害、慢性疼痛、末端肥大症、性腺機能低下症、続発性無月経、月経前症候群、および好ましくない産褥性乳汁分泌の処置における副作用を治療するための薬剤を、製造するための前記使用。

**【請求項 10】**

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩水和物の結晶変態である化合物。

**【請求項 11】**

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩一水和物の結晶変態 V である、請求項 10 に記載の化合物。

**【請求項 12】**

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩三ニ水和物の結晶変態 VI である、請求項 10 に記載の化合物。

**【請求項 13】**

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩半水和物の結晶変態 VII である、請求

項 10 に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 10 ~ 13 のいずれかに記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 15】

請求項 10 ~ 13 のいずれかに記載の化合物の使用であって、抑うつ障害、不安障害、双極性障害、熱狂、痴呆、物質放出障害、性的機能不全、摂食障害、肥満症、線維筋痛、睡眠障害、精神障害、脳梗塞、緊張の処置および予防のための薬剤、高血圧、脳障害、慢性疼痛、末端肥大症、性腺機能低下症、続発性無月経、月経前症候群、および好ましくない産褥性乳汁分泌の処置における副作用を治療するための薬剤を、製造するための前記使用。

【請求項 16】

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩無水物の結晶変態である、化合物。

【請求項 17】

結晶変態 I V である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

結晶変態 I I I である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 19】

結晶変態 V I I である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 20】

結晶変態 I X である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 21】

請求項 16 ~ 20 のいずれかに記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 22】

請求項 16 ~ 20 のいずれかに記載の化合物の使用であって、抑うつ障害、不安障害、双極性障害、熱狂、痴呆、物質放出障害、性的機能不全、摂食障害、肥満症、線維筋痛、睡眠障害、精神障害、脳梗塞、緊張の処置および予防のための薬剤、高血圧、脳障害、慢性疼痛、末端肥大症、性腺機能低下症、続発性無月経、月経前症候群、および好ましくない産褥性乳汁分泌の処置における副作用を治療するための薬剤を、製造するための前記使用。

【請求項 23】

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン二塩酸塩の結晶変態である、化合物。

【請求項 24】

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン二塩酸塩であって、結晶変態 X I I I である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

請求項 23 または 24 に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 26】

請求項 23 または 24 に記載の化合物の使用であって、抑うつ障害、不安障害、双極性障害、熱狂、痴呆、物質放出障害、性的機能不全、摂食障害、肥満症、線維筋痛、睡眠障害、精神障害、脳梗塞、緊張の処置および予防のための薬剤、高血圧、脳障害、慢性疼痛、末端肥大症、性腺機能低下症、続発性無月経、月経前症候群、および好ましくない産褥性乳汁分泌の処置における副作用を治療するための薬剤を、製造するための前記使用。

【請求項 27】

1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩のアモルファスである化合物。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

**【請求項 29】**

請求項27に記載の化合物の使用であって、抑うつ障害、不安障害、双極性障害、熱狂、痴呆、物質放出障害、性的機能不全、摂食障害、肥満症、線維筋痛、睡眠障害、精神障害、脳梗塞、緊張の処置および予防のための薬剤、高血圧、脳障害、慢性疼痛、末端肥大症、性腺機能低下症、続発性無月経、月経前症候群、および好ましくない産褥性乳汁分泌の処置における副作用を治療するための薬剤を、製造するための前記使用。

**【請求項 30】**

請求項2に記載のI相を製造する方法であって、

- (1) 1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジンをアセトン中に分散させること
- (2) 1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジン塩基を、30とアセトンの沸点との間の温度で、1Nの塩酸の添加により、塩酸塩に変換すること
- (3) 室温でのI相の沈殿
- (4) 沈殿した1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジン塩酸塩アセトネートを濾過により回収し、および室温で真空乾燥すること

を含む前記方法。

**【請求項 31】**

請求項2に記載のI相を製造する方法であって、

- (1) 請求項18に記載の1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジン塩酸塩II相をアセトン中に懸濁させること
- (2) 10~20日間、室温で攪拌すること
- (3) 沈殿した1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジン塩酸塩アセトネートを濾過により回収し、および室温で真空乾燥すること

を含む前記方法。

**【請求項 32】**

請求項3に記載のII相を製造する方法であって、

- (1) 1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジンをテトラヒドロフラン中に分散させること
- (2) 1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジン塩基を、10と60との間の温度で、1N塩酸の添加により、塩酸塩に変換すること
- (3) 室温でのII相の沈殿
- (4) 沈殿した1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジン塩酸塩テトラヒドロフラン溶媒和物を濾過により回収し、および室温で真空乾燥すること

を含む前記方法。

**【請求項 33】**

請求項3に記載のII相を製造する方法であって、

- (1) 請求項18に記載の1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジン塩酸塩II相をテトラヒドロフラン中に懸濁させること
- (2) 15~30日間、室温で攪拌すること
- (3) 沈殿した1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジン塩酸塩溶媒和物を濾過により回収し、および室温で真空乾燥すること

を含む前記方法。

**【請求項 3 4】**

請求項 4 に記載の X V 相を製造する方法であって、

(1) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジンをテトラヒドロフラン中に分散せること

(2) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩基を、 - 10 と 10 の間の温度で 1 N 塩酸の添加により、塩酸塩に変換すること

(3) 室温での X V 相の沈殿

(4) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩テトラヒドロフラン溶媒和物を濾過により回収し、および室温で真空乾燥すること

を含む前記方法。

**【請求項 3 5】**

請求項 5 に記載の X 相を製造する方法であって、

(1) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジンを、テトラヒドロフランに分散させること

(2) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩基を、 10 と 40 の間の温度で、 1 N 塩酸の添加により、塩酸塩に変換すること

(3) 室温での I I 相の沈殿

(4) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩テトラヒドロフラン溶媒和物を濾過により回収し、および最高 80 までの温度で乾燥すること

を含む前記方法。

**【請求項 3 6】**

請求項 6 に記載の X I 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 1 2 に記載の 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 V I 相を、 55 とメタノールの沸点との間の温度で、メタノール中に分散させること

(2) 反応混合物を - 40 と - 10 との間の温度に冷却すること

(3) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩メタノレートを、室温で濾過により回収し、および室温で真空乾燥すること

を含む前記方法。

**【請求項 3 7】**

請求項 1 1 に記載の V 相を製造する方法であって、

(1) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジンを、テトラヒドロフラン中に分散させること

(2) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩基を、塩酸水溶液の添加により、塩酸塩に変換すること

(3) 室温での V 相の沈殿

(4) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩一水和物を、濾過により回収し、および室温で真空乾燥すること

を含む前記方法。

**【請求項 3 8】**

請求項 1 1 に記載の V 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 1 7 に記載の 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 I V 相を、 I V 相

に関して 5 ~ 10 倍量の水中に攪拌すること

(2) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩一水和物を、濾過により回収し、および過剰な水のない一水和物 V 相の形成まで、室温で真空乾燥することを含む前記方法。

#### 【請求項 39】

請求項 11 に記載の V 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 24 に記載の 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン二塩酸塩 X III 相を水中で攪拌すること

(2) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩一水和物を、濾過により回収し、および室温で真空乾燥することを含む前記方法。

#### 【請求項 40】

請求項 12 に記載の V I 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 17 に記載の 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 I V 相を水中で攪拌すること、ここで塩の水に対する相対的割合が 1 : 5 と 1 : 10 との間であること、

(2) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩三二水和物を濾過により回収し、および室温で真空乾燥することを含む前記方法。

#### 【請求項 41】

請求項 12 に記載の V I 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 2 に記載の 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 I I 相を水中で、少なくとも 1 時間攪拌すること

(2) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩三二水和物を濾過により回収し、および室温で真空乾燥することを含む前記方法。

#### 【請求項 42】

請求項 13 に記載の V I I I 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 12 に記載の 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩三二水和物 V I 相を、12 時間以上水中で攪拌すること

(2) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩半水和物を濾過により回収し、および室温で真空乾燥することを含む前記方法。

#### 【請求項 43】

請求項 13 に記載の V I I I 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 2 に記載した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 I I 相を、水中で 12 時間攪拌すること

(2) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩半水和物を濾過により回収し、および室温で真空乾燥することを含む前記方法。

**【請求項 4 4】**

請求項 1 7 に記載の I V 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 1 1 に記載の V 相を、 85 ~ 90 の温度で真空乾燥することを含む前記方法。

**【請求項 4 5】**

請求項 1 7 に記載の I V 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 6 に記載の 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩モノメタノレート X I 相を、 55 と 65 との間の温度で乾燥すること

を含む前記方法。

**【請求項 4 6】**

請求項 1 8 に記載の I II I 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 3 に記載の I II 相を、少なくとも 100 の温度で真空乾燥させることを含む前記方法。

**【請求項 4 7】**

請求項 1 9 に記載の V II I 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 1 7 に記載の 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 I V 相を、少なくとも 200 の温度で調節すること

を含む前記方法。

**【請求項 4 8】**

請求項 2 0 に記載の I X 相を製造する方法であって、

(1) 請求項 1 3 に記載の 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 V II I 相を、 90 と 110 との間の温度で乾燥させること

を含む前記方法。

**【請求項 4 9】**

請求項 2 4 に記載の X II I 相を製造する方法であって、

(1) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジンを、テトラヒドロフラン、エタノール、イソプロパノール、またはそれらと水との混合物からなる群から選択される有機溶媒中に分散させること

(2) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩基を、 20 と 30 との間の温度で、 2 N 塩酸または濃塩酸の添加により、塩酸塩に変換すること

(3) 室温での X II I 相の沈殿

(4) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジンニ塩酸塩 X II I 相を濾過により回収すること

(5) 室温で X II I 相を真空乾燥すること

を含む前記方法。

**【請求項 5 0】**

請求項 2 7 に記載の X V I 相を製造する方法であって、

(1) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 I V 、 I I 、 V II I または I X 相を、モル比 1 : 1 のアセトニトリルおよび水に溶解させること

(2) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 X V I 相を与えるように、一晩、凍結乾燥またはスプレードライすること

を含む前記方法。

**【請求項 5 1】**

請求項 1 7 に記載の I V 相および請求項 1 1 に記載の V 相を含有する医薬組成物。

**【請求項 5 2】**

請求項 1 7 に記載の I V 相および請求項 1 1 に記載の V 相を、 1 0 0 : 1 ~ 1 0 : 1 のモル比で含有する医薬組成物。

**【請求項 5 3】**

請求項 1 7 に記載の I V 相および請求項 1 1 に記載の V 相の混合物から本質的になる活性成分を含有する薬学的製剤。

**【請求項 5 4】**

請求項 1 7 に記載の I V 相および請求項 1 1 に記載の V 相の混合物から本質的になる活性成分を、 1 0 0 : 1 ~ 1 0 : 1 のモル比で含有する薬学的製剤。

**【請求項 5 5】**

請求項 5 1 および / または 5 2 に記載の組成物の薬剤の製造のための使用。

**【請求項 5 6】**

請求項 2 に記載の I 相、 および / または 請求項 1 8 に記載の I I I 相、 および / または 請求項 1 3 に記載の V I I I 相を含有する徐放性製剤。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0 0 2 7

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0 0 2 7】**

代替的に、 I I 相は、 工程に従って調整することができ、 それは：

( 1 ) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 I I I 相を、 後に詳細に記載するが、 テトラヒドロフラン中に懸濁させること

( 2 ) 室温で数時間または数日、 好ましくは 2 0 ~ 3 0 日の間、 攪拌すること

( 3 ) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩溶媒和物を濾過により回収し、 室温で真空乾燥すること

を含む。

**【手続補正 3】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0 0 4 9

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0 0 4 9】**

本発明は、 また、 本発明による上記 V I 相を製造するための工程を提供し、 それは：

( 1 ) 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩 I V 相を、 後に詳細に記載するが、 水中で攪拌し、 ここで、 水に対する塩の相対的割合は、 1 : 5 と 1 : 1 0 との間であり、

( 2 ) 沈殿した 1 - [ 4 - ( 5 - シアノインドール - 3 - イル ) ブチル ] - 4 - ( 2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル ) - ピペラジン塩酸塩三二水和物を濾過により回収し、 室温で真空乾燥すること

を含む。

**【手続補正 4】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0 0 5 0

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

## 【0050】

代替的に、本発明によるV I相は、

(1) 1 - [4 - (5 - シアノインドール - 3 - イル) ブチル] - 4 - (2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル) - ピペラジン 塩酸塩 I I相を、上記したように、水中で1時間攪拌すること

(2) 沈殿した 1 - [4 - (5 - シアノインドール - 3 - イル) ブチル] - 4 - (2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル) - ピペラジン 塩酸塩三二水和物を、濾過により回収し、室温で真空乾燥すること

を含む工程により製造することができる。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0096】

例8:

1 - [4 - (5 - シアノインドール - 3 - イル) ブチル] - 4 - (2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル) - ピペラジン 塩酸塩 V I相の製造:

方法1:

10gの1 - [4 - (5 - シアノインドール - 3 - イル) ブチル] - 4 - (2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル) - ピペラジン 塩酸塩 I I相を、100mlの水に分散させる。1時間攪拌した後、結晶を濾過で回収し、室温で恒量まで真空乾燥すると、1 - [4 - (5 - シアノインドール - 3 - イル) ブチル] - 4 - (2 - カルバモイル - ベンゾフラン - 5 - イル) - ピペラジン 塩酸塩水和物 V I相をもたらす。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0106】

【表1】

表1:  
ug/m1での溶解度データ

I相	II相	III相	IV相	V相	VI相	VIII相
0.08	0.03	0.12	0.33	0.18	0.23	0.10

以下に、それぞれの相のIRスペクトルの最も関連したピークを示す:

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0125

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0125】

表II

多形相の粉末XRDパターンのデータ

(それぞれの多形の10個の特徴的なピークを評価のために取り上げた。XRD装置は、2シータ±0.1°で制御される。)

【表20】

I相:

No.	d (Å)	2θ	I/I <sub>0</sub>
1	8,501	10,40	21
2	7,898	11,19	17
3	6,606	13,39	31
4	6,532	13,54	25
5	6,416	13,79	26
6	5,590	15,84	28
7	4,210	21,09	63
8	3,761	23,64	18
9	3,632	24,49	100
10	3,452	25,79	26