



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101590

(13) C2

(51) МПК

C07D 209/12 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

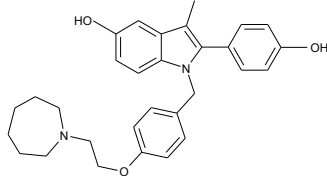
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 06688	(72) Винахідник(и):	Їрман Йосеф (CZ), Ріхтер Ідржих (CZ)
(22) Дата подання заявки:	24.07.2008	(73) Власник(и):	ЗЕНТІВА, К.С., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Czech Republic (CZ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2013	(74) Представник:	Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PV 2007-500	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006/104791 A, 05.10.2006 US 2005/227964 A1, 13.10.2005 US 2005/227965 A1, 13.10.2005 US 2005/227966 A1, 13.10.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	25.07.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CZ		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2012, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2013, Бюл.№ 7		
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	а2010 02032, 24.07.2008		

## (54) СІЛЬ БАЗЕДОКСИФЕНУ

## (57) Реферат:

Винахід стосується кристалічних солей базедоксифену, завдяки яким можна забезпечити високу API якість при високому виході.



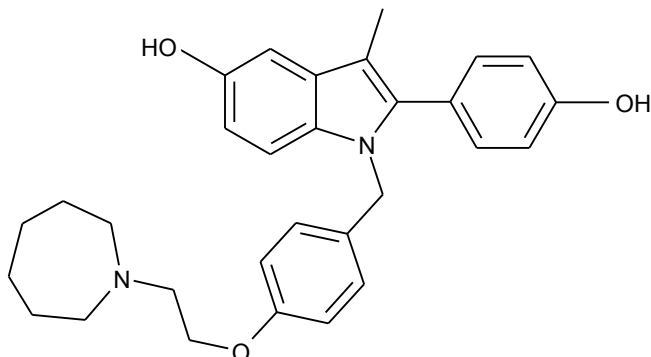
(1)

UA 101590 C2



Винахід стосується нових кристалічних солей селективного модулятора рецептора естрогену 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-олу з полікарбоновими кислотами, зокрема, солей з дикарбоновими і трикарбоновими кислотами і особливо солей із співвідношенням складових 2:1.

5 Базедоксифен (1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол) формули 1:



(1)

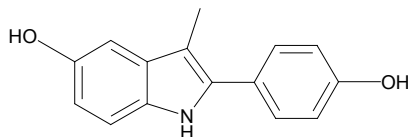
Належить до селективних модуляторів рецептора естрогену (SERM). Більш детальний опис його біологічної дії можна знайти, наприклад, в *Drugs of the Future*, 2002, 27(2), 117-121.

10 Одержання базедоксифену і його ацетату опубліковано в патентах US 5998402 і 6479535. Одержання базедоксифену також розглядається в *J.Med.Chem.* 2001, 44, 1654-1657. US 2005/0227965 A1 включає два кристалічні поліморфи базедоксифену ацетату. US 2005/0227964 A1 описує базедоксифену аскорбат і його застосування.

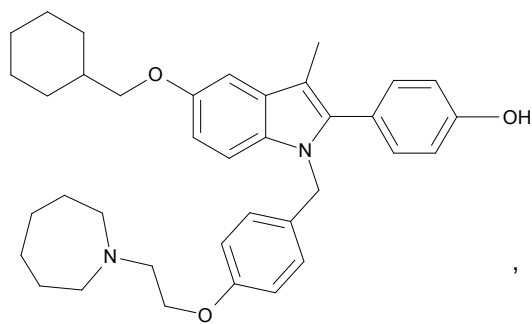
15 Застосування речовини в фармацевтичних цілях висуває високі вимоги до якості речовини. Найбільш ефективною операцією очищення є кристалізація. У випадку речовин, що не можуть кристалізуватись, дуже складно досягти міжнародно визнаної якості, критерію визначеного інструкціями ICH. Крім того, аморфні форми речовини більш схильні до розкладання, зокрема гідролізу або окиснення, що викликано їх великою поверхнею. Згідно з добре відомою і перевіреною інформацією базедоксифен і його відомі на сьогоднішній день форми можуть бути

20 класифіковані як речовини, що складно очистити і які схильні до розкладання. Базедоксифен, також як і базедоксифену аскорбат, є некристалічними формами, що можуть бути одержані концентруванням розчину досуха. Завдяки цьому, однак, всі небажані, нелеткі речовини після синтезу або розкладання API залишаються в одержаній речовині. Це головним чином 2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол формули 2 і 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-

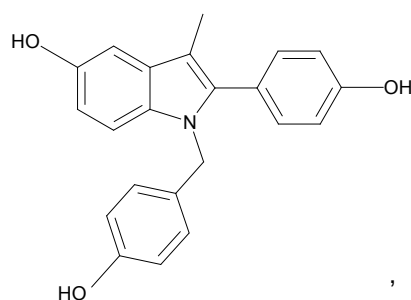
25 5-бензилокси-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол формули 3, похідні синтезу, і 1-(4-гідроксибензил)-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол формули 4 і 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-олу N-оксид формули 5, що утворюються при розкладанні базедоксифену.



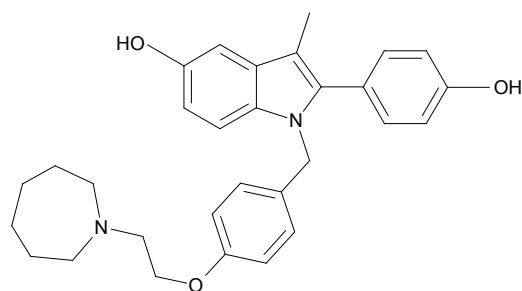
(2)



(3)



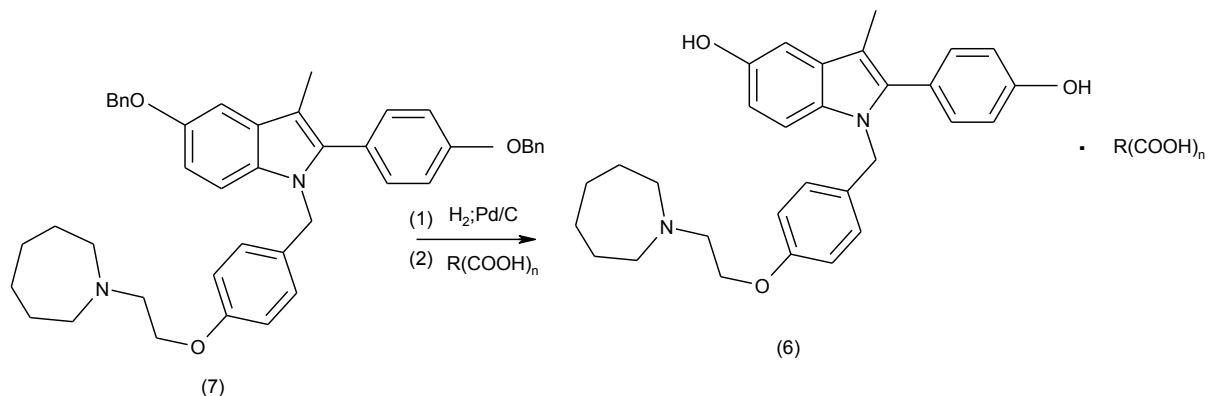
(4)



(5)

Як стверджують, кристалічний ацетат не вирішує проблему якості. Присутність навіть малих кількостей згаданих вище або інших домішок перешкоджає кристалізації базедоксифену ацетату одержаного у відповідності з патентними документами US 5,998,402; US 6,479,535 або US 2005/0227965. Ацетат можна успішно одержати в аморфній формі за модифікованою методикою з виходами приблизно 40 %. Ацетат зазнає реакцій розкладання продукуючи небажані домішки, особливо окислення, що дає речовину формули 5. Для стримування цього процесу розкладання зазвичай додають аскорбінову кислоти, як антиоксидант. Тому, шукають більш придатну форму базедоксифену, що можна легко одержати з високими виходами і, зокрема, в якості, що відповідає API і в той же самий час не буде сприйнятливою до небажаних розкладань.

Винахід стосується нових стабільних кристалічних солей 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-олу (базедоксифен) з кислотами, що містять дві і більше карбоксильних груп і способу їх одержання, який характеризується реакцією 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-олу формули 1 з полікарбоновою кислотою в придатному розчиннику. Використовуваний спосіб, в якому може бути легко досяжна хімічна чистота продукту 99,9 % і вище, з вмістом індивідуальних домішок нижче 0,1 %, описується рівнянням на Схемі 1. Також, був знайдений економічний спосіб одержання цих солей, що може бути використаний в промислових масштабах.



(6)

(7)

З хімічної точки зору нашим продуктом є сіль, що містить складову, яка характеризується формулою 1, і полікарбонову кислоту  $R(COOH)_n$ , що має дві або більше карбоксильні

функціональні групи, зв'язані разом ковалентним зв'язком або ланцюгом, що містить С і Н, О, N, S або галоген).

В згаданій вище формулі ланцюг, представлений R, може містити залишки аліфатичного або циклічного вуглеводнів з довжиною C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>. Ці вуглеводневі залишки можуть бути заміщені групами, що містять атоми О, N, S або галоген. Вони також можуть бути заміщені NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> групами, де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є незалежно або водень або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> вуглеводневий ланцюг, О, OR<sup>1</sup>, S, SR<sup>1</sup> або SO<sub>m</sub>R<sup>1</sup>, де m може мати значення від 1 до 3, або галоген, і n може мати значення від 2 до 5. Ці вуглеводневі залишки також можуть бути заміщені ОН групами.

Спосіб одержання речовини формули 6 характеризується застосуванням придатного розчинника. Вибір розчинника залежить від розчинності вихідної речовини і продукту і особливо здатності продукту утворювати сильну решітку в даному розчиннику. Як розчинники можуть бути використані C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> спирти (наприклад, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, бутаноли), естери карбонових кислот (наприклад, етилацетат), етери (наприклад, діоксан, тетрагідрофуран або діетиловий етер), кетони (наприклад, ацетон або циклобутанон), ацетонітрил, їх випадкові суміші і суміш з водою в будь-яких пропорціях. Переважне втілення винаходу включає використання етанолу або його сумішей з водою, з етилацетатом або з толуолом, як розчинника, із співвідношенням компонентів 97,5:2,5-90:10. Було доказано, що вибрана методика дає кристалічну сіль сполуки формули 6, яка містить сполуку формули 1 і полікарбонову кислоту (наприклад, фумарову, бурштинову, щавлеву, малеїнову, винну або лимонну кислоту). Особливо переважною формою солі є сіль із співвідношенням компонентів 2:1.

Переважною формою солі сполуки формули 6 є кристалічна форма, яка є хімічно стабільною, з високою хімічною чистотою (вище 99,5 % згідно з ВЕРХ), яку можна одержати з високими виходами у визначеній кристалічній модифікації і яка характеризується придатними розмірами частинок для подальшої обробки. Ці умови виконуються представленими кристалічними формами солей базедоксифену формули 1 і полікарбонових кислот, зокрема, з фумаровою, щавлевою, бурштиною, малеїною, винною і лимонною кислотами.

Кристалічні структури згаданих солей формули 6 однозначно характеризуються результатами наступних аналітичних методів: порошкова рентгенограма (тут далі тільки ПР), температура плавлення і диференційна скануюча калориметрія (тут далі тільки ДСК). Результати аналізів приведені в прикладах і прикладених рисунках.

Особливо вигідно одержати кристалічну форму солі сполуки формули 6 представленого винаходу, якщо як розчинник використовується спирт (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) або його суміші з толуолом, ДМФА або етилацетатом із співвідношенням компонентів 90:10-95:5. Спосіб виключно дає визначену кристалічну модифікацію (визначену за допомогою ДСК і ПР) і визначений розмір частинки і, крім того, цей спосіб забезпечує високу якість і високі виходи, і які є відтворюваними. Згадані вище характеристики кристалічної солі сполуки формули 6 є дуже корисними для її виробництва і фармацевтичного застосування.

Використовуваний спосіб повторювали з виходами 90-95 %, для кристалічної солі фумарової кислоти з 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олом, що характеризується високою якістю (вміст за ВЕРХ >99,95 %).

Одержана сіль фумарової кислоти з 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олом формули 10 може бути використана на практиці для одержання фармацевтично корисних композицій.

Використовуваний спосіб також повторювали, одержуючи кристалічні солі з бурштиною кислотою ((CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>) (базедоксифену сукцинат), пропандіоною кислотою (CH<sub>2</sub>(COOH)<sub>2</sub>) (базедоксифену малонат), щавлевою кислотою ((COOH)<sub>2</sub>) (базедоксифену оксалат), малеїною кислотою ((CHCOOH)<sub>2</sub>) (базедоксифену малеат), гідроксибутановою кислотою (COOHCH<sub>2</sub>CHONCOOH), (базедоксифену гідроксибутаноат), винною кислотою ((CHONCOOH)<sub>2</sub>) (базедоксифену тартрат) і лимонною кислотою (C(COOH)(OH)(CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>) (базедоксифену цитрат), які також показують високі виходи, високі стабільності і можуть бути використані, на практиці, для одержання фармацевтично корисних композицій.

Одержані солі полікарбонових кислот з 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олом формули 6 можна використати, на практиці, для одержання фармацевтично корисних композицій.

В способі, що розглядається, також була одержана найбільш придатна сіль 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу (базедоксифен), на сьогодні не описана, сіль з мурашиною кислотою (HCOOH) (базедоксифену форміат), також як і новий поліморф солі з оцтовою кислотою (CH<sub>3</sub>COOH) (базедоксифену ацетат), яка також може бути використана на практиці для одержання фармацевтично корисних композицій, навіть через їх

виходи і якість, нижчі, порівняно з солями полікарбонівих кислот, що тільки підтверджує користь від використання солей вільної основи базедоксифену з полікарбонівими кислотами.

Задача винаходу буде пояснена більш детально в наступних прикладах, які, однак, не повинні будь-яким чином впливати на рамки захисту, визначені формулою винаходу.

На Фіг. 1 показана порошкова рентгенограма кристалічної солі фумарової кислоти з базедоксифеном, одержаної згідно з Прикладом 2 (базедоксифену фумарат - поліморф А).

На Фіг. 2 показана ДСК крива кристалічної солі фумарової кислоти з базедоксифеном, одержаної згідно з Прикладом 2 (базедоксифену фумарат - поліморф А).

На Фіг. 3 показана порошкова рентгенограма кристалічної солі фумарової кислоти з базедоксифеном, одержаної згідно з Прикладом 3 (базедоксифену фумарат - поліморф В).

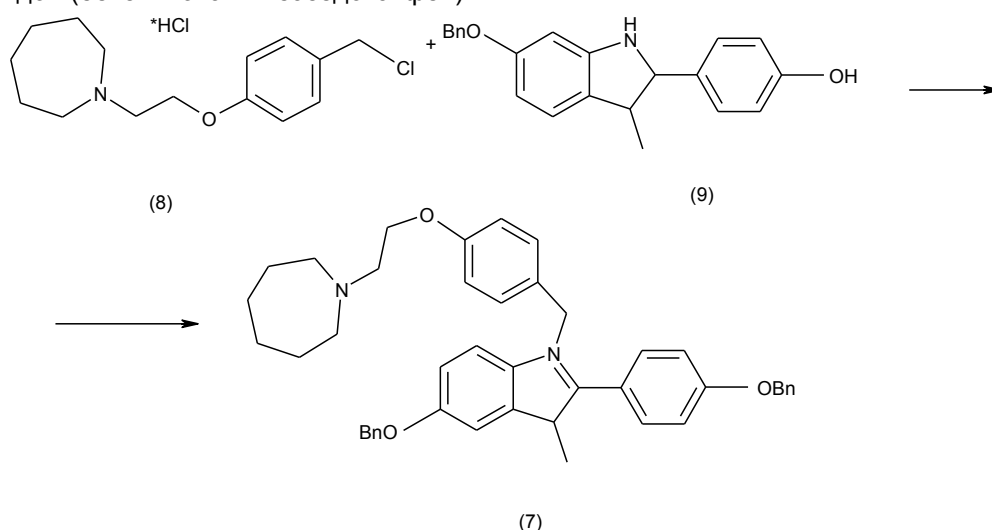
На Фіг. 4 показана порошкова рентгенограма кристалічної солі оцтової кислоти з базедоксифеном (поліморф С), одержаної згідно з Прикладом 10 (базедоксифену ацетат).

На Фіг. 5 показана ДСК крива кристалічної солі оцтової кислоти з базедоксифеном (поліморф С), одержаної згідно з Прикладом 10 (базедоксифену ацетат).

Приклади

Приклад 1

Одержання 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-бензилоксифеніл)-5-бензилокси-3-метил-1Н-індол (бензилований базедоксифен)

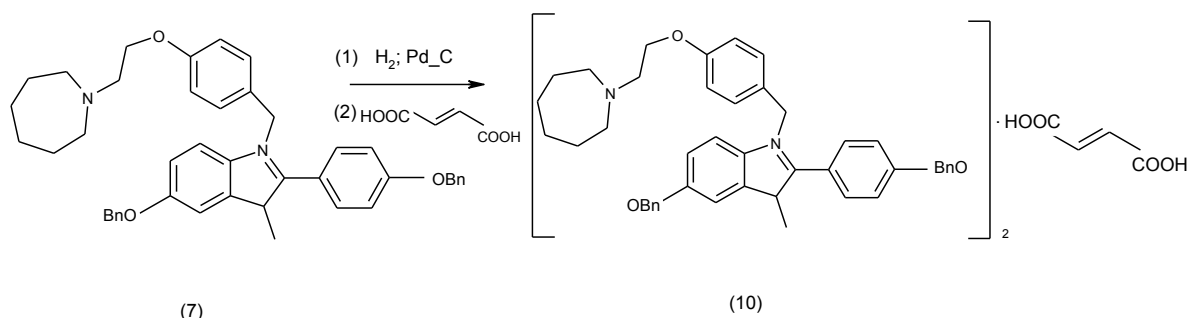


В інертній атмосфері NaH (2,7 г; 112 ммоль) суспендували в ДМФА (80 мл). При 0-5 °С додавали 5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1Н-індол (11 г; 26 ммоль) і суспензію перемішували протягом 30 хвилин. Потім по краплях протягом 1 години додавали розчин 4-(2-азепан-1-ілетокси)бензилхлориду (8 г; 26 ммоль) в ДМФА (30 мл). Охолодження припиняли і реакційну суміш перемішували протягом ще 2,5 годин. Потім, до реакційної суміші по краплях обережно додавали воду (1,2 мл) і реакційну суміш фільтрували через тонкий шар целіту. До яскраво-жовтого фільтрату по краплях при інтенсивному перемішуванні додавали ще 35 мл води.

Відокремлений білий продукт фільтрували і промивали метанолом. Одержували 13,7 г (81 %) неочищеного продукту. Неочищений продукт розчиняли в 70 мл етилацетату з малою кількістю активованого вугілля і фільтрували ще гарячим. До фільтрату додавали 100 мл метанолу. Вихід кристалізації був 80,5 %. Тпл. = 109-112 °С. Вміст за ВЕРХ 99,8 %.

Приклад 2

Одержання солі 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу з фумаровою кислотою із співвідношенням компонентів 2/1 (базедоксифену фумарат), поліморф А.

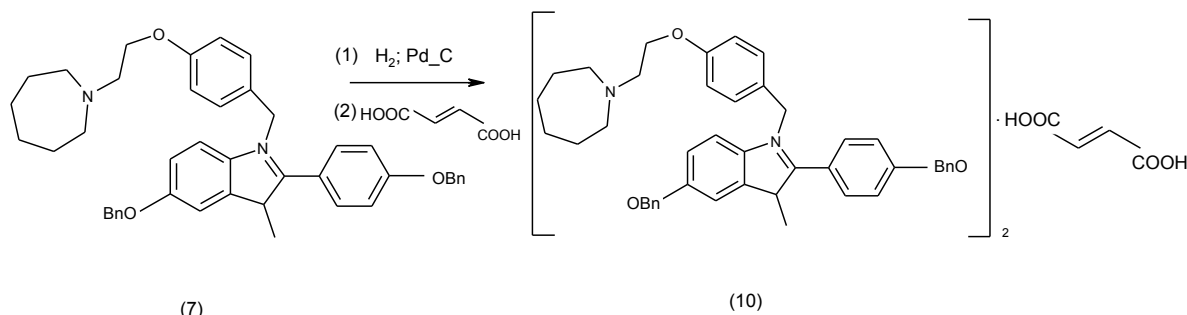


Вихідну сполуку, бензильований базедоксифен формули 7 (4 г; 6,15 ммоль) розчиняли в етанолі (40 мл) і в інертній атмосфері додавали каталізатор, 2,34 % - Pd/C (0,4 г). Потім, реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 5 годин. Каталізатор фільтрували через шар целіту в інертній атмосфері. В одержаний прозорий, безбарвний фільтрат вводили базедоксифену фумарат формули 6 (0,1 г). Потім, до розчину по краплях протягом 30 хвилин додавали етанольний розчин (10 мл) фумарової кислоти (0,36 г, 3,075 ммоль).

Відокремлений білий кристалічний продукт фільтрували і сушили в потоці азоту при 50 °С. Одержували 3 г (93 %) кристалічного фумарату (поліморф А) з ВЕРХ чистотою >99,95 %. Тпл. = 221-224 °С.

#### Приклад 3

Одержання солі 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу з фумаровою кислотою із співвідношенням компонентів 2/1 (базедоксифену фумарат), поліморф В.



Вихідну сполуку, бензильований базедоксифен формули 7 (4 г; 6,15 ммоль) розчиняли в суміші етанол/етилацетат (95:5) (40 мл) і в інертній атмосфері додавали каталізатор, 2,34 % - Pd/C (0,4 г). Потім, реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 5 годин. Каталізатор фільтрували через шар целіту в інертній атмосфері. В одержаний прозорий, безбарвний фільтрат вводили базедоксифену фумарат формули 6 (0,1 г). Потім, до розчину по краплях протягом 30 хвилин додавали етанольний розчин (10 мл) фумарової кислоти (0,36 г, 3,075 ммоль).

Відокремлений білий кристалічний продукт фільтрували і попередньо сушили в потоці азоту і потім остаточно сушили у вакуумній сушарці при тиску 15 мбар і температурі 100 °С. Одержували 3,1 г (95 %) кристалічного фумарату (поліморф В). Тпл. = 216-218 °С.

#### Приклад 4

Одержання солі 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу з бурштиновою кислотою із співвідношенням компонентів 2/1 (базедоксифену сукцинат).

Вихідну сполуку, бензильований базедоксифен формули 7 (2 г; 3,06 ммоль) розчиняли в суміші етанол/етилацетат (95:5) (20 мл) і в інертній атмосфері додавали каталізатор, 2,34 % - Pd/C (0,8 г). Потім, реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 5 годин. Каталізатор фільтрували через шар целіту в інертній атмосфері. В одержаний прозорий, безбарвний фільтрат вводили базедоксифену сукцинат (0,1 г). Потім, до розчину по краплях протягом 30 хвилин додавали етанольний розчин (2 мл) бурштинової кислоти (0,18 г, 1,53 ммоль).

Відокремлений білий кристалічний продукт фільтрували і сушили в потоці азоту. Одержували 1,46 г (89 %) кристалічного сукцинату. Тпл. = 199-203 °С.

#### Приклад 5

Одержання солі 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу з винною кислотою із співвідношенням компонентів 2/1 (базедоксифену тартрат).

Вихідну сполуку, бензильований базедоксифен формули 7 (2 г; 3,06 ммоль) розчиняли в суміші етанол/етилацетат (95:5) (20 мл) і в інертній атмосфері додавали каталізатор, 2,34 % - Pd/C (0,8 г). Потім, реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 5 годин. Каталізатор фільтрували через шар целіту в інертній атмосфері. Потім, до прозорого фільтрату по краплях протягом 30 хвилин додавали етанольний розчин (2 мл) винної кислоти (0,23 г, 1,53 ммоль).

Відокремлений білий кристалічний продукт фільтрували і сушили в потоці азоту. Одержували 1,33 г (80 %) кристалічного тартрату. Тпл. = 201-203,8 °С.

#### Приклад 6

Одержання солі 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу з щавлевою кислотою із співвідношенням компонентів 2/1 (базедоксифену оксалат).

Вихідну сполуку, бензильований базедоксифен формули 7 (1,3 г; 2 ммоль) розчиняли в суміші етанол/етилацетат (95:5) (40 мл) і в інертній атмосфері додавали каталізатор, 2,34 % - Pd/C (0,2 г). Потім, реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 5 годин. Каталізатор фільтрували через шар целіту в інертній атмосфері. До розчину по краплях протягом 30 хвилин додавали етанольний розчин (2,5 мл) дигідрату щавлевої кислоти (0,12 г, 0,95 ммоль). Негайно починав утворюватись білий продукт. Відокремлений білий кристалічний продукт фільтрували і сушили в потоці азоту і у вакуумній сушарці при 50 °С. Одержували 0,79 г (78 %) кристалічного оксалату. Тпл. = 157-165 °С.

#### Приклад 7

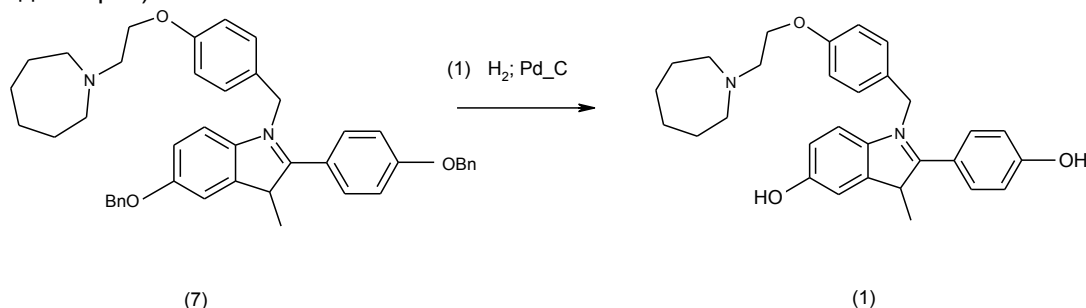
Одержання солі 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу з лимонною кислотою із співвідношенням компонентів 2/1 (базедоксифену цитрат).

Вихідну сполуку, бензильований базедоксифен формули 7 (1 г; 1,53 ммоль) розчиняли в суміші толуол/IPA (1:1) (40 мл) і в інертній атмосфері додавали каталізатор, Ra-Ni (0,69 г). Потім, реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 5 годин. Каталізатор фільтрували через шар целіту в інертній атмосфері. До розчину по краплях протягом 30 хвилин додавали розчин лимонної кислоти (0,15 г; 0,73 ммоль) в 10 мл суміші толуол/IPA (1:1).

Відокремлений білий кристалічний продукт фільтрували і сушили в потоці азоту і у вакуумній сушарці при 50 °С. Одержували 0,69 г (73 %) цитрату (2/1). Тпл. = 120-135 °С.

#### Приклад 8

Одержання 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу (базедоксифен).



Вихідну сполуку, бензильований базедоксифен формули 7 (4,8 г; 7,38 ммоль) розчиняли в суміші етанол/ТГФ (1:1) (80 мл) і в інертній атмосфері додавали каталізатор, 2,34 % - Pd/C (0,4 г). Потім, реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 5 годин. Каталізатор фільтрували через шар целіту в інертній атмосфері. Одержаний прозорий, безбарвний фільтрат концентрували досуха.

Одержували 3,43 г (99 %) основи базедоксифену у формі майже білої твердої піни. Вміст за ВЕРХ 98,8 %.

#### Приклад 9

Одержання солі 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу з мурашиною кислотою (базедоксифену форміат).

Вихідну сполуку, основу базедоксифену формули 1 (1 г; 2,13 ммоль) розчиняли в суміші етилацетату (15 мл) і мурашиної кислоти (2 мл) при 77 °С. Після охолодження до 5 °С повільно відокремлювали білий продукт.

Відокремлений білий кристалічний продукт фільтрували і сушили у вакуумній сушарці при 50 °С. Одержували 0,55 г (50 %) форміату. Тпл. = 206-213 °С.

#### Приклад 10

Одержання солі 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу з оцтовою кислотою (базедоксифену ацетат).

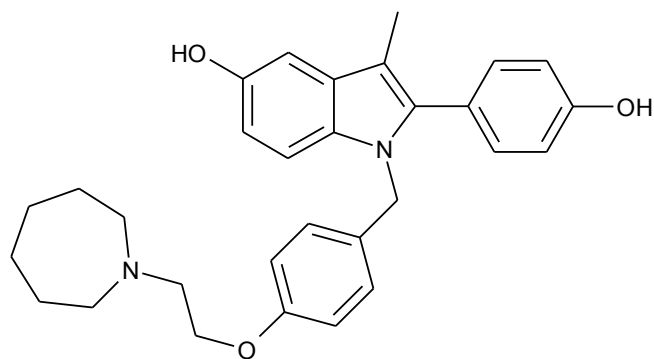


Вихідну сполуку, бензильований базедоксифен формули 7 (3 г; 4,6 ммоль) розчиняли в етилацетаті (30 мл) і в інертній атмосфері додавали каталізатор, 2,34 % - Pd/C (0,25 г). Потім, реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 24 годин. Каталізатор фільтрували через шар целіту в інертній атмосфері. Одержаний прозорий, безбарвний фільтрат додавали по краплях при охолодженні льодом до розчину оцтової кислоти (0,3 мл, 5,1 ммоль) в суміші етилацетату (9 мл) і етанолу (2,5). Відокремлену білу речовину фільтрували і суспендували в 30 мл суміші етилацетату і етанолу (95:5) і суспензію кип'ятили із зворотнім холодильником 5 хвилин. Після охолодження льодом відфільтрований продукт сушили у вакуумній сушарці при 50 °С.

Одержували 1 г базедоксифену ацетату (вихід 41 %). Тпл. = 139-163 °С.

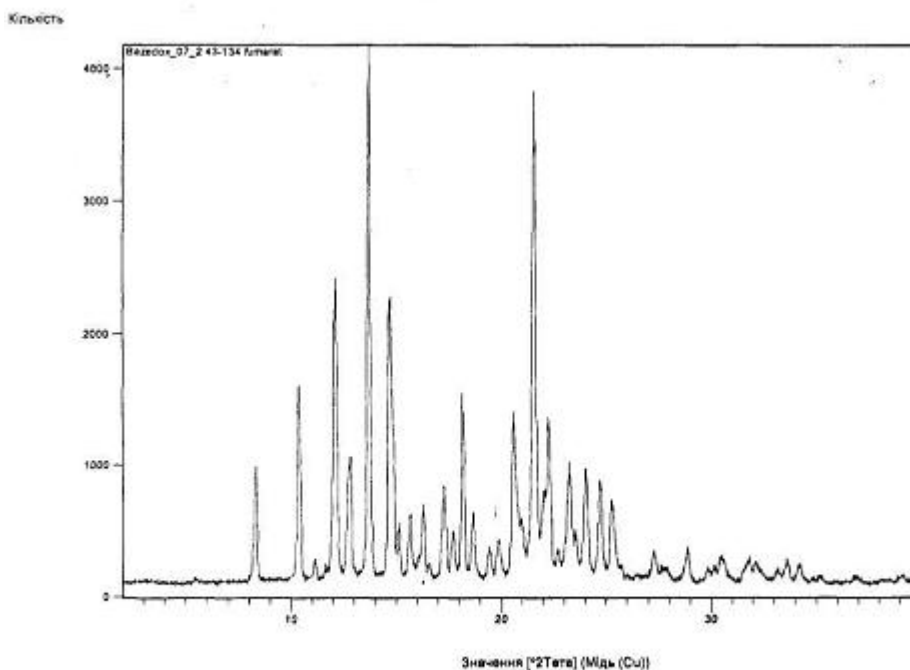
#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Сіль вільної основи 1-[4-(2-азепан-1-іл-етокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу формули 1

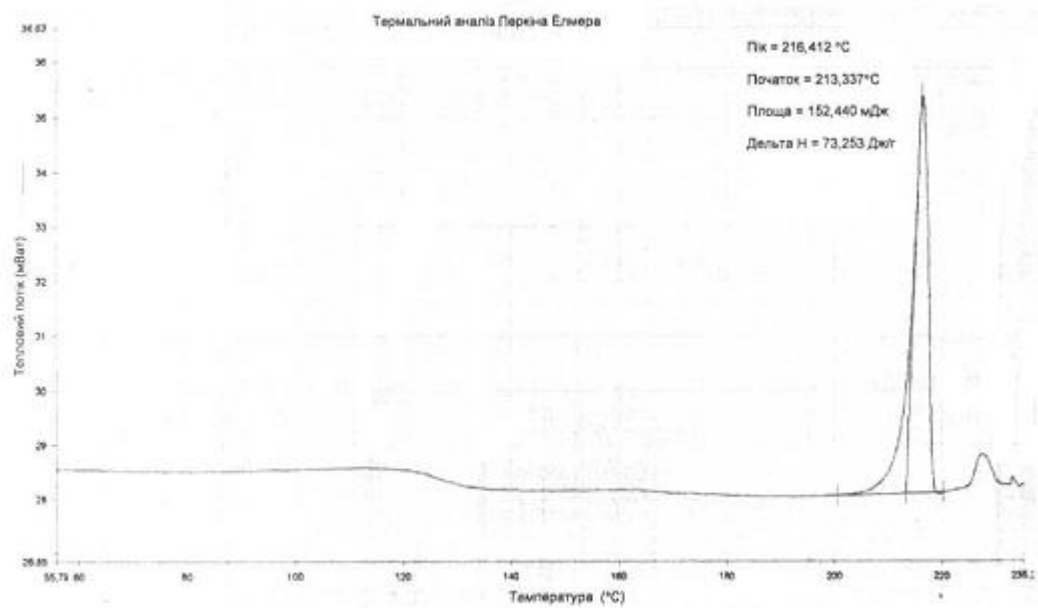


(1)

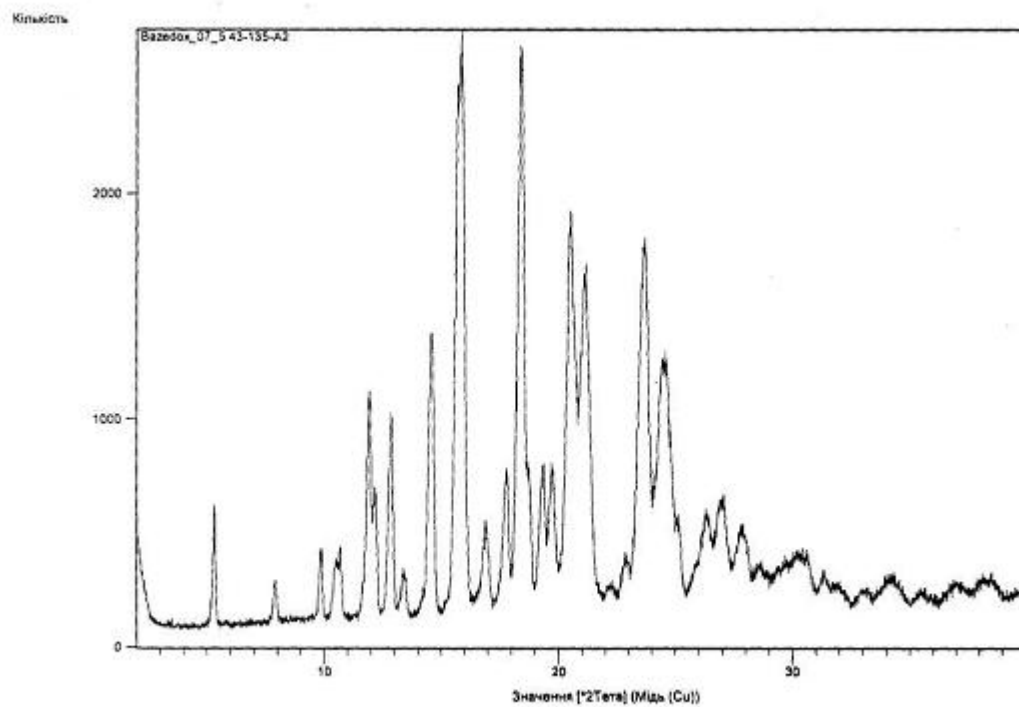
з оцтовою кислотою (базедоксифену ацетат), де сіль характеризується наступними відбитками в рентгенограмі: 13,17; 15,97; 17,95; 19,62; 20,54; 22,08; 25,27.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

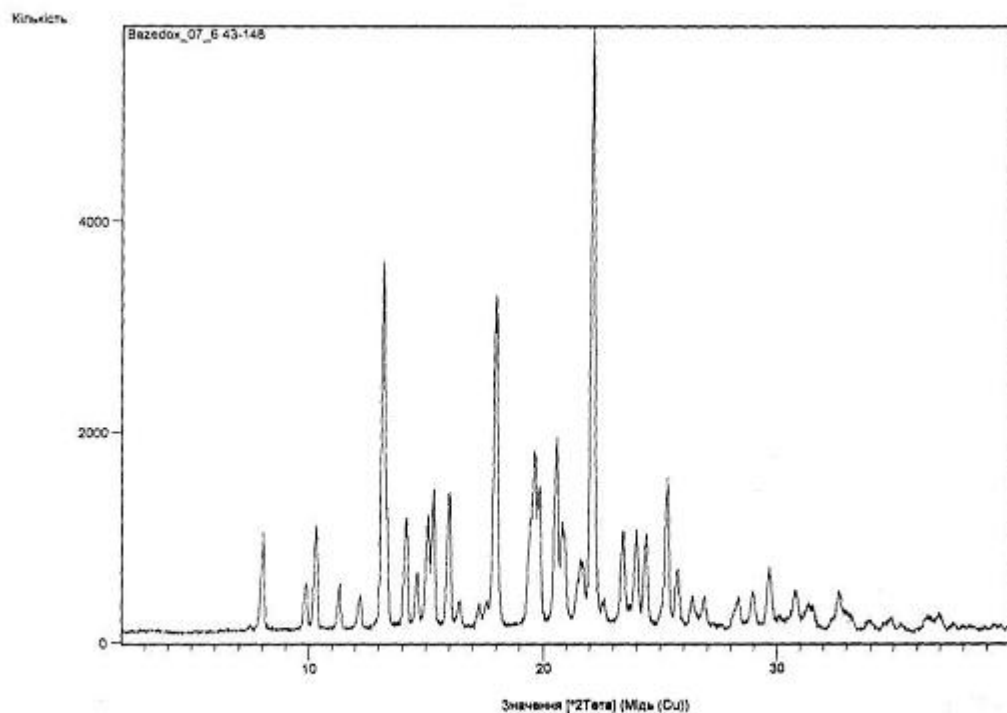


Fig. 4

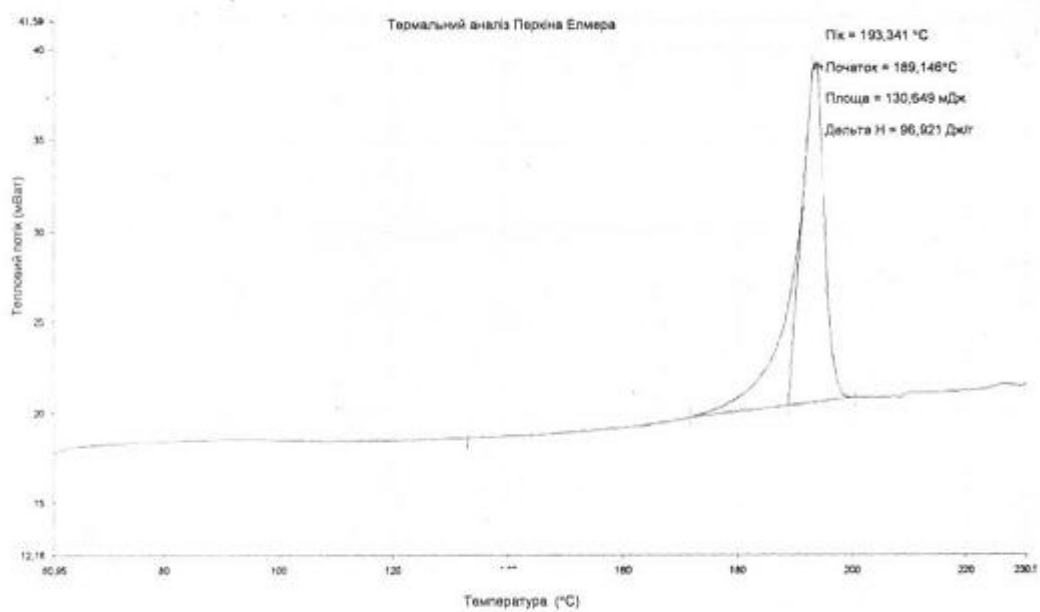


Fig. 5

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601