



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 95289

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 209/14 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СОЛІ N-ГІДРОКСИ-3-[4-[[[2-(2-МЕТИЛ-1Н-ІНДОЛ-3-ІЛ)ЕТИЛ]АМІНО]МЕТИЛ]ФЕНІЛ]-2Е-2-ПРОПЕНАМІДУ

1

2

(21) а200814195

(22) 07.06.2007

(24) 25.07.2011

(86) РСТ/US2007/070558, 07.06.2007

(31) 60/804,523

(32) 12.06.2006

(33) US

(31) 60/869,993

(32) 14.12.2006

(33) US

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) АЧЕМОГЛУ МУРАТ, СН, БАДЖВА ДЖОГІН-ДЕР С., US, КАРПІНСКІ ПІОТР, US, ПАПОУТСА-КІС ДІМІТРІС, GR/US, СЛЕЙД ДЖОЕЛ, US, ШТО-ВАССЕР ФРАНК, DE

(73) НОВАРТИС АГ, СН

(56) WO0222577 А 21.03.2002

WO2005013958 А 17.02.2005

(57) 1. Сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

2. Сіль за п. 1, де сіль являє собою гідрохлорид N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

3. Сіль за п. 2, де гідрохлоридна сіль являє собою гідрохлорид складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

4. Сіль за п. 1, де сіль являє собою лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

5. Сіль за п. 4, де лактатна сіль являє собою лактат складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

6. Сіль за п. 4, де лактатна сіль являє собою моногідрат лактату.

7. Сіль за п. 4, де лактатна сіль являє собою безводний лактат.

8. Сіль за п. 4, де лактатна сіль являє собою DL-лактат.

9. Сіль за п. 8, де DL-лактатна сіль являє собою моногідрат DL-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

10. Сіль за п. 8, де DL-лактатна сіль являє собою безводний DL-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

11. Сіль за п. 4, де лактатна сіль являє собою L-лактат.

12. Сіль за п. 11, де L-лактатна сіль являє собою безводний L-(+)-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

13. Сіль за п. 4, де лактатна сіль являє собою D-лактат.

14. Сіль за п. 13, де D-лактатна сіль являє собою безводний D-(-)-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

15. Сіль за п. 1, де сіль являє собою малеат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

16. Сіль за п. 15, де малеатна сіль являє собою малеат складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

17. Сіль за п. 1, де мезилатна сіль являє собою мезилат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

18. Сіль за п. 17, де мезилатна сіль являє собою мезилат складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

19. Сіль за п. 1, де сіль являє собою тартрат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

20. Сіль за п. 19, де тартратна сіль являє собою гемітартрат складу 2:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

21. Сіль за п. 1, де сіль являє собою ацетат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

22. Сіль за п. 21, де ацетатна сіль являє собою ацетат складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2Е-2-пропенаміду.

(13) C2

(11) 95289

(19) UA

23. Сіль за п. 1, де сіль являє собою бензоат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

24. Сіль за п. 23, де бензоатна сіль являє собою бензоат складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

25. Сіль за п. 1, де сіль являє собою цитрат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

26. Сіль за п. 25, де цитратна сіль являє собою геміцитрат складу 2:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

27. Сіль за п. 1, де сіль являє собою фумарат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

28. Сіль за п. 27, де фумаратна сіль являє собою геміфумарат складу 2:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

29. Сіль за п. 1, де сіль являє собою гентизат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

30. Сіль за п. 29, де гентизатна сіль являє собою гентизат складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

31. Сіль за п. 1, де сіль являє собою малат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

32. Сіль за п. 31, де малатна сіль являє собою гемімалат складу 2:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

33. Сіль за п. 1, де сіль являє собою малонат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

34. Сіль за п. 33, де малонатна сіль являє собою гемімалонат складу 2:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

35. Сіль за п. 1, де сіль являє собою оксалат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

36. Сіль за п. 1, де сіль являє собою фосфат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

37. Сіль за п. 36, де фосфатна сіль являє собою фосфат складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

38. Сіль за п. 1, де сіль являє собою пропіонат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

39. Сіль за п. 38, де пропіонатна сіль являє собою пропіонат складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

40. Сіль за п. 1, де сіль являє собою сульфат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

41. Сіль за п. 40, де сульфатна сіль являє собою сульфат складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

42. Сіль за п. 1, де сіль являє собою сукцинат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

43. Сіль за п. 42, де сукцинатна сіль являє собою гемісукцинат складу 2:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

44. Сіль за п. 1, де сіль являє собою натрієву сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

45. Сіль за п. 1, що являє собою калієву сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

46. Сіль за п. 1, де сіль являє собою кальцієву сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

47. Сіль за п. 1, де сіль являє собою цинкову сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

48. Фармацевтична композиція, що містить:

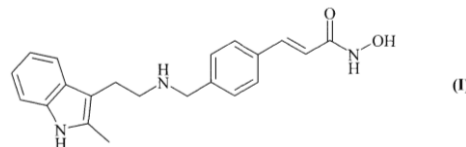
(а) терапевтично ефективну кількість солі за будь-яким з пп. 1-47; та

(б) щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, розчинник або інертний наповнювач.

49. Спосіб лікування захворювання, яке реагує на інгібування активності протеїнкінази, що включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості солі за будь-яким з пп. 1-47.

Даний винахід відноситься до солей N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, а також до фармацевтичних композицій, що містять їх, та до способів лікування з їх застосуванням.

Сполука N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід (альтернативно, N-гідрокси-3-(4-([2-(2-метил-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-метил)-феніл)-акриламід) має формулу (I):



описану в WO 02/22577. Цій сполуці приписані цінні фармакологічні характеристики; зокрема, її можна використовувати, наприклад, як інгібітор гістондеацетилази, застосовний для лікування захворювань, які реагують на інгібування активності гістондеацетилази. В WO 02/22577 не описані ні конкретні солі, ні гідрати солей, ні сольвати N-

гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

Даний винахід відноситься до солей N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Кращими варіантами здійснення даного винаходу є гідрохлорид, лактат, малеат, мезилат, тартрат, ацетат, бензоат, цитрат, фумарат, гентизат, малат, малонат, оксалат, фосфат, пропіонат, сульфат, сукцинат, натрію, калію, кальцію та цинку N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають (а) терапевтично ефективну кількість запропонованої в даному винаході солі N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду; та (b) щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, розчинник або інертний наповнювач.

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання, яке реагує на інгібування активності гістондеацетилази, що включає стадію введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективною кількістю запропонованої в даному винаході солі N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 1 приведені порошкові рентгенограми форм A, B, C, H<sub>A</sub> та H<sub>B</sub> вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 2 приведена порошкова рентгенограма гідрохлориду N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 3A, 3B та 3C приведені порошкові рентгенограми форм A, H<sub>A</sub> та S<sub>A</sub> відповідно DL-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 3D та 3E приведені порошкові рентгенограми безводних L-лактату та D-лактату відповідно N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 4 приведені порошкові рентгенограми форм A та H<sub>A</sub> малеату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 5 приведені порошкові рентгенограми форм A, B та C гемі-тартрату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 6 приведені порошкові рентгенограми форм A та B мезилату (метансульфонату) N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 7 приведені порошкові рентгенограми форм A та S<sub>A</sub> ацетату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 8 приведені порошкові рентгенограми форм A, S<sub>A</sub> та S<sub>B</sub> бензоату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, запропонованого в даному винаході.

На фіг. 9 приведені порошкові рентгенограми цитрату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, запропонованого в даному винаході.

На фіг. 10 приведені порошкові рентгенограми форм A, B та H<sub>A</sub> гемі-фумарату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 11 приведені порошкові рентгенограми гентизату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, запропонованого в даному винаході.

На фіг. 12 приведені порошкові рентгенограми форм A та S<sub>A</sub> гемі-малату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, запропонованого в даному винаході.

На фіг. 13 приведені порошкові рентгенограми малонату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, запропонованого в даному винаході.

На фіг. 14 приведені порошкові рентгенограми о ксалату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, запропонованого в даному винаході.

На фіг. 15 приведені порошкові рентгенограми форм A, S<sub>A</sub>, S<sub>B</sub> та H<sub>A</sub> фосфата N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 16 приведені порошкові рентгенограми форм A та S<sub>A</sub> пропіонату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 17 приведені порошкові рентгенограми форм A та S<sub>A</sub> сульфату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

На фіг. 18 приведені порошкові рентгенограми форм A, B, S<sub>A</sub> та H<sub>A</sub> гемі-сукцинату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

При використанні в даному винаході "сіть" означає сполуку, отриману за реакцією лікарської речовини, що є органічною кислотою або основою, з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою або кислотою відповідно; при використанні в даному винаході "сіть" включає гідрати та сольвати солей, отриманих у контексті даного винаходу. Типові фармацевтично прийнятні неорганічні або органічні кислоти або основи перераховані в таблицях 1-8 публікації Handbook of Pharmaceutical Salts, P.H. Stahl та C.G. Wermuth (eds.), VHCА, Zurich 2002, pp. 334-345. При використанні в даному винаході "поліморфна" означає певну "кристалічну модифікацію" або "поліморфну форму" або "кристалічну форму", яка відрізняється від інших за характеристиками порошкової рентгенограми, фізико-хімічними та/або фармакокінетичними характеристиками та термодинамічної стабільності.

Перший варіант здійснення даного винаходу відноситься до солей N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. У кращих варіантах здійснення сіть вибирають з групи, що включає гідрохлорид, лактат, малеат, мезилат (метансульфонат), тартрат,

ацетат, бензоат, цитрат, фумарат, гентионат, малат, малонат, оксалат, фосфат, пропіонат, сульфат, сукцинат натрію, калію, кальцію та цинку N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Особливо кращі варіанти здійснення даного винаходу включають гідрохлорид, лактат (DL-лактат, L-лактат, D-лактат; безводні, гідратовані та сольватовані форми), малеат, мезилат та гемі-тарtrat N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

Відповідно, даний винахід відноситься до гідрохлориду N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до гідрохлориду складу 1:1 N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Гідрохлорид має непогану розчинність у воді, рівню 2,4 мг/мл, та високу власну швидкість розчинення. Він також має непогану розчинність в метанолі та помітну розчинність в інших звичайних органічних розчинниках. Він утворює одну, що має прекрасну кристалічність, безводну/несольватовану поліморфну форму, що має температуру розкладання, рівню приблизно 235,7°C. Вона є негігроскопічною (0,32%) та являє собою переважну форму N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду в присутності хлорид-іону у високій концентрації. Після встановлення рівноваги при температурі навколишнього середовища інші поліморфні форми не виявляються; гідрохлорид перетворюється у вільну основу у фосфатному буфері (pH = 6,8). ПРПГ гідрохлориду N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду наведена на фіг. 2.

Даний винахід також відноситься до лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - 1:1 лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, моногідрату лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, або безводного лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. В одному переважному варіанті здійснення даного винаходу лактат являє собою DL-лактат, більш переважно - 1:1 моногідрат DL-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду або 1:1 безводний DL-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Поліморфні форми A, H<sub>A</sub> та S<sub>A</sub> DL-лактату можна бачити на ПРПГ, представлених на фіг. 3A-3C відповідно. DL-Лактат має прекрасну розчинність у воді та високу власну швидкість розчинення. Поліморфна форма A DL-лактату (безводний DL-лактат) плавиться та розкладається приблизно при 183-186°C та є трохи гігроскопічною та має втрати при сушінні (ВПС), рівні 0,2% до 120°C. Форма A є більш стабільною в органічних розчинниках та у воді, ніж інші форми DL-лактату. За більшості умов форма A не перетворюється в яку-небудь іншу форму, хоча після встановлення рів-

новаги при pH 1 та 2 утворюється хлорид та при 0°C та 10°C та в суміші ацетон/вода форма A спостерігалася поряд з формою H<sub>A</sub> DL-лактату. Форма H<sub>A</sub> DL-лактату (моногідрат DL-лактату) плавиться та розкладається приблизно при 120°C та є трохи гігроскопічною та має ВПС, рівні 0,4% до 110°C, 3,0% до 130°C та 4,4% до 155°C (з розкладанням). За більшості умов форма H<sub>A</sub> повільно перетворюється у форму A, хоча після встановлення рівноваги при pH 1 та 2 утворюється хлорид. Після встановлення рівноваги в метанолі, форма H<sub>A</sub> DL-лактату перетворюється у форму S<sub>A</sub>, яка є монометанольним сольватом DL-лактату. Форма S<sub>A</sub> плавиться та розкладається приблизно при 123°C та має ВПС, рівні 5,9% до 140°C (з розкладанням).

В іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу лактат являє собою L-(+)-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду; більш переважно, якщо лактат являє собою безводний L-(+)-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. ПРПГ для L-(+)-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду наведена на фіг. 3D, та плавлення, та розкладання відбуваються приблизно при 184,7°C для безводної форми L-(+)-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. У ще одному переважному варіанті здійснення даного винаходу лактат являє собою D-(-)-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду; більш переважно, якщо лактат являє собою безводний D-(-)-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. ПРПГ D-(-)-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду наведена на фіг. 3E, та плавлення, та розкладання відбуваються приблизно при 184,1°C для безводної форми D-(-)-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

Даний винахід також відноситься до малеату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 1:1 малеату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Малеїнова кислота є єдиною дикарбоною кислотою, як солеутворюючим реагентом, яка утворює сіль складу 1:1 з N-гідрокси-3-[4-[[[2-(метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамідом. Поліморфні форми A та H<sub>A</sub> малеату можна бачити на ПРПГ, наведених на фіг. 4. Форма A малеату при нагріванні розкладається без плавлення приблизно при 177°C. Її ВПС становить менше 0,2% при 150°C та вона негігроскопічна. Малеат має непогану розчинність у воді, що дорівнює 2,6 мг/мл, та високу власну швидкість розчинення. Він має непогану розчинність в метанолі та етанолі та істотну розчинність в інших звичайних органічних розчинниках. Форма H<sub>A</sub> малеату, гідрат форми A,

при нагріванні розкладається без плавлення приблизно при 150°C. ВПС становлять приблизно 6,0% при 100°C.

Даний винахід також відноситься до мезилату (або метансульфонату) N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 1:1 мезилату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Форми А та В мезилату можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 5. Форма А мезилату при нагріванні розкладається без плавлення приблизно при 192°C. Її ВПС становить менше 0,2% при 150°C та форма А є досить незначно гігроскопічною (вологість менше 0,35% при 85% ВВ (відносна вологість)). Мезилат має непогану розчинність у воді, рівну 12,9 мг/мл, та високу власну швидкість розчинення. Він має високу розчинність у метанолі та етанолі та істотну розчинність в інших органічних розчинниках. Після встановлення рівноваги форма А перетворюється у форму В у воді, у гідрохлорид в 0,1 н. HCl та у вільну основу у фосфатному буфері (pH = 6,8). Форму В мезилату можна отримати за реакцією в етилацетаті при температурі навколишнього середовища з наступним нагріванням дисперсії до 50°C або шляхом перетворення форми А у воді. Мезилат виділяється щонайменше в чотирьох кристалічних модифікаціях, дві з яких мають високий ступінь кристалічності, незначну гігроскопічність (0,82%), являють собою білі тверді речовини (включаючи форми А та В), а дві інші мають жовте забарвлення та містять перевищуючу стехіометричний надлишок кількість метансульфонові кислоти, тобто додатково менше половини моля на моль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду; дві форми останні є сильно гігроскопічними, тобто збільшення маси становить не менше -40% при 93% ВВ.

Даний винахід також відноситься до тартрату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 2:1 тартрату (гемі-тартрату) N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду та більш переважно - до 2:1 L-тартрату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Форми А, В та С гемі-тартрату можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 6. Форма А L-тартрату, безводний гемі-тартрат, при нагріванні розкладається без плавлення приблизно при 209°C. ВПС становить менше 0,3% при 150°C та форма А є незначно гігроскопічною (вологість менше 0,5% при 85% ВВ). L-Тартрат має непогану розчинність у воді, рівну 3,5 мг/мл, та високу власну швидкість розчинення. Він має непогану розчинність в ацетоні, етилацетаті та в інших звичайних органічних розчинниках та обмежену розчинність в спиртах. Після встановлення рівноваги форма А перетворюється у форму С у метанолі, у гідрохлорид в 0,1 н. HCl та у вільну основу у фосфатному буфері (pH = 6,8). Форма В тартрату, а також безводний гемі-тартрат при нагріванні розкладається без плавлення вище 160°C. ВПС становить менше

2,0% при 150°C, що вказує на її гігроскопічний характер. Форму С тартрату отримують шляхом встановлення рівноваги форми А в ацетоні при температурі навколишнього середовища.

Даний винахід також відноситься до ацетату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 1:1 ацетату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Форми А та S<sub>A</sub> ацетату можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 7. Форма А ацетату при нагріванні швидко розкладається без плавлення при температурі вище 60°C. Вона має розчинність у воді, рівну приблизно 2 мг/мл. Форма S<sub>A</sub> ацетату є сольватом з ацетоном та має ВПС, рівні 13,5% приблизно при 140°C. Цей сольват стабільний при температурі нижче 90°C.

Даний винахід також відноситься до бензоату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 1:1 бензоату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Форми А, S<sub>A</sub> та S<sub>B</sub> бензоату можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 8. Форма А бензоату, виділена після реакції в ацетоні, має прекрасний ступінь кристалічності та високу температуру розкладання, що перевищує 160°C. Її ВПС становить менше 0,6% при 140°C. Вона має розчинність у воді, рівну приблизно 0,7 мг/мл. Форма S<sub>A</sub> бензоату являє собою сольват з етанолом, що має ВПС, рівні 5,2%, до розкладання, яке відбувається при температурі вище 110°C. Форма S<sub>B</sub> бензоату являє собою сольват з 2-пропанолом, що має ВПС, рівні 6,3%, до розкладання, яке відбувається при температурі вище 100°C.

Даний винахід також відноситься до цитрату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 2:1 цитрату (гемі-цитрату) N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Цитрат можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 9. гемі-цитрат має розчинність у воді, рівну приблизно 1,2 мг/мл. Він утворює одну кристалічну безводну/несольватовану поліморфну форму, що має температуру розкладання, рівну приблизно 180°C.

Даний винахід також відноситься до фумарату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 2:1 фумарату (гемі-фумарат) N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду.

Форми А, В, та H<sub>A</sub> гемі-фумарату можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 10. Форма А гемі-фумарату, виділена після реакції в етанолі та воді (1:0,05), має прекрасний ступінь кристалічності та високу температуру розкладання, рівну 217°C. Її ВПС становить менше 0,7% при 200°C. Вона має розчинність у воді, рівну приблизно 0,4 мг/мл. Форма В гемі-фумарату, виділена після реакції в етанолі, має непоганий ступінь кристалічності та температуру розкладання, що перевищує 160°C. Вона має двоступінчасті ВПС: близько 1,1% аж до 150°C та потім 1,7% у діапазоні від 150 до 200°C. Форма H<sub>A</sub> гемі-фумарату, можливо, що є гідратом, виді-

лена після реакції в 2-пропанолі, має прекрасний ступінь кристалічності та температуру розкладання, що перевищує 100°C. Вона має двоступінчасті ВПС: близько 3,5% аж до 75°C та потім 6% у діапазоні від 75 до 150°C.

Даний винахід також відноситься до гентизату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 1:1 гентизату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]-феніл]-2E-2-пропенаміду. Гентизат можна бачити на ПРРГ, наведений на фіг. 11. Гентизат має розчинність у воді, рівну приблизно 0,3 мг/мл. Він утворює одну кристалічну та безводну/несольватовану поліморфну форму.

Даний винахід також відноситься до малату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 2:1 малату (гемі-малату) N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Форми A та S<sub>A</sub> гемі-малату можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 12. Форма A гемі-малату, виділена після реакції в етанолі та воді (1:0,05) або в нерозбавленому етанолі та 2-пропанолі, має прекрасний ступінь кристалічності та високу температуру розкладання, рівну 206°C. Вона має рівні 2% ВПС аж до 175°C. Вона має розчинність у воді, рівну приблизно 1,4 мг/мл. Форма S<sub>A</sub> гемі-малату, отримана за реакцією солеутворення в ацетоні. Вона має непоганий ступінь кристалічності, але поступово розкладається, починаючи приблизно з 80°C. Її ВПС аж до 75°C, становлять 0,6%.

Даний винахід також відноситься до малонату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 2:1 малонату (гемі-малонату) N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Малонат можна бачити на ПРРГ, наведений на фіг. 13. Гемі-малонат має розчинність у воді, рівну приблизно 2 мг/мл. Він утворює одну кристалічну та безводну/несольватовану поліморфну форму, що має температуру розкладання, рівну вище 170°C.

Даний винахід також відноситься до оксалату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Оксалат можна бачити на ПРРГ, наведений на фіг. 14.

Даний винахід також відноситься до фосфату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 1:1 фосфату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Форми A, S<sub>A</sub>, S<sub>B</sub> та H<sub>A</sub> фосфату можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 15. Форма A фосфату, виділена після реакції в ацетоні, має прекрасний ступінь кристалічності та високу температуру розкладання, рівну 187°C. Вона має рівні 1% ВПС аж до 165°C. Вона має розчинність у воді, рівну приблизно 6 мг/мл. Форма S<sub>A</sub> фосфату, виділена після реакції в етанолі, має непоганий ступінь кристалічності та при нагріванні поступово втрачає масу. Вона має рівні 6,6% ВПС аж до 150°C. Фор-

ма S<sub>B</sub> фосфату, виділена після реакції в 2-пропанолі, має прекрасний ступінь кристалічності та при нагріванні поступово втрачає масу. Вона має рівні приблизно 7% ВПС аж до 150°C. Форма H<sub>A</sub> фосфату, гідрат, виділений після реакції в етанолі та воді (1:0,05), має прекрасний ступінь кристалічності та високу температуру розкладання, рівну приблизно 180°C. Вона має рівні 7% ВПС аж до 150°C.

Даний винахід також відноситься до пропіонату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 1:1 пропіонату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]-феніл]-2E-2-пропенаміду. Форми A та S<sub>A</sub> пропіонату можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 16. Форма A пропіонату, виділена після реакції в ацетоні, має прекрасний ступінь кристалічності; її температура розкладання дорівнює близько 99°C. Вона має рівні приблизно 7% ВПС аж до 140°C. Вона має розчинність у воді, рівну приблизно 4 мг/мл. Форма S<sub>A</sub> пропіонату, виділена після реакції в 2-пропанолі, являє собою сольват з 2-пропанолом, що має прекрасний ступінь кристалічності. При нагріванні вона поступово втрачає масу та ВПС становлять приблизно 15% аж до 140°C.

Даний винахід також відноситься до сульфату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 1:1 сульфату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Форми A та S<sub>A</sub> сульфату можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 17. Форма A сульфату, виділена після реакції в етилацетаті у вигляді жовтого гігроскопічного порошку, має погану кристалічність, високу температуру розкладання, рівну близько 160°C, та має рівні приблизно 7% ВПС аж до 150°C. Вона очевидно гігроскопічна за умов навколишнього середовища. Форма S<sub>A</sub> сульфату, виділена після реакції в 2-пропанолі, являє собою сольват з 2-пропанолом, що має прекрасний ступінь кристалічності та високу температуру розкладання, рівну близько 162°C. Вона має рівні приблизно 9-12% ВПС аж до 150°C.

Даний винахід також відноситься до сукцинату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, переважно - до 2:1 сукцинату (гемі-сукцинату) N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Форми A, B, H<sub>A</sub> та S<sub>A</sub> гемі-сукцинату можна бачити на ПРРГ, наведених на фіг. 18. Форма A гемі-сукцинату, відтворювано виділяється після реакції в етанолі та воді (1:0,05) або в нерозбавленому етанолі, має прекрасний ступінь кристалічності та дуже високу температуру розкладання, рівну близько 204°C. Вона має рівні приблизно 1,1% ВПС аж до 200°C. Вона має розчинність у воді, рівну приблизно 0,4 мг/мл. Форма B гемі-сукцинату, виділена після реакції в ацетоні або етилацетаті має непоганий ступінь кристалічності та високу температуру розкладання, що перевищує 150°C. Вона має двоступінчасті ВПС: приблизно 1,5% аж до 125°C та ще 1,3-2,9% аж до 150°C. Форма S<sub>A</sub> гемі-сукцинату, виділена після реакції в 2-пропанолі,

являє собою сольват з 2-пропанолом, що має непоганий ступінь кристалічності та високу температуру розкладання, рівну близько 155°C. Вона має двоступінчасті ВПС: приблизно 3% аж до 70°C та ще 4,6% аж до 140°C. Форма  $H_A$ , моногідрат гемісукцинату, виділений після реакції в 2-пропанолі та воді (1:0,05), має прекрасний ступінь кристалічності та високу температуру розкладання, рівну близько 180°C. Вона має рівні приблизно 4,6% ВПС аж до 160°C, що відповідає моногідрату.

Даний винахід також відноситься до натрієвої солі N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Ця кристалічна сіль, що виділяється у вигляді жовтого порошку, є явно гігроскопічною.

Даний винахід також відноситься до калієвої солі N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Ця кристалічна сіль, що виділяється у вигляді жовтого порошку, є явно гігроскопічною.

Даний винахід також відноситься до кальцієвої солі N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Цю сіль можна виділити у вигляді аморфної речовини, що має температуру склування, що перевищує температуру навколишнього середовища. Хоча і являє собою аморфну речовину, ця сіль менше гігроскопічна, ніж солі натрію або калію.

Даний винахід також відноситься до цинкової солі N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Цю сіль можна виділити у вигляді аморфної речовини, що має температуру склування, що перевищує температуру навколишнього середовища. Хоча і являє собою аморфну речовину, ця сіль менше гігроскопічна, ніж солі натрію або калію.

Другий варіант здійснення даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що включає:

(а) терапевтично ефективну кількість солі N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду; та

(б) щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, розчинник або інертний наповнювач.

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість солі, запропонованої в даному винаході, якої при введенні суб'єктові, який цього потребує, достатньо для лікування патологічних станів, протікання яких полегшується шляхом інгібування активності гістондеацетилази. Кількість конкретної сполуки, запропонованої в даному винаході, яка буде терапевтично ефективною, змінюється залежно від таких факторів, як патологічний стан та його важкість, індивідуальність суб'єкта, який цього потребує, тощо, та цю кількість легко можуть визначити спеціалісти із загальною підготовкою в даній галузі техніки.

Щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, розчинник або інертний наповнювач може легко визначити спеціаліст із загальною підготовкою в даній галузі техніки та це буде залежати від обраного шляху введення. Ілюстративні приклади підходящих шляхів введення включають пероральне, назальне, парентераль-

ное, місцеве, кризьшкірне та ректальне. Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, можуть знаходитися в будь-якій фармацевтичній формі, що спеціаліст у даній галузі техніки вважає підходящою. Підходящі фармацевтичні форми включають тверді, напіврідкі, рідкі та ліофілізовані препарати, такі як таблетки, порошки, капсули, супозиторії, суспензії, ліпосоми та аерозолі.

Третій варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу лікування захворювання, яке реагує на інгібування активності гістондеацетилази, що включає стадію введення суб'єктові, що потребує такого лікування, терапевтично ефективною кількістю солі N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду. Як відзначено вище, ілюстративні приклади шляхів введення включають пероральне, назальне, парентеральне, місцеве, кризьшкірне та ректальне. Введення кристалічної форми можна виконувати шляхом введення фармацевтичної композиції, запропонованої в дев'ятому варіанті здійснення даного винаходу, або шляхом введення інших ефективних засобів.

Нижче за допомогою прикладів будуть описані кращі варіанти здійснення даного винаходу. Слід розуміти, що ці приклади наведені тільки для ілюстрації даного винаходу та їх не слід розглядати як яким-небудь чином обмежуючі обсяг даного винаходу.

У наведених нижче прикладах при вказівці ступеня кристалічності "прекрасна" указує на матеріал, що має основні піки на ПРРГ, які є вузькими та мають інтенсивності, що перевищують приблизно 70 імпульсів; "непогана" указує на матеріал, що має основні піки на ПРРГ, які є вузькими та мають інтенсивності в діапазоні 30-70 імпульсів; та "погана" указує на матеріал, що має основні піки на ПРРГ, які є широкими та мають інтенсивності менше 30 імпульсів. Крім того, ВПС означає втрату маси, визначену при температурі між температурою навколишнього середовища та температурою розкладання. Остання приблизно означає точку початку росту на залежності першої похідної від температури на термогравіметричній кривій. Це не є точним початком розкладання, оскільки втрата маси для різних солей відбувається з різною швидкістю. Тому реальною температурою розкладання може бути нижче зазначеною. Утворення солі, стехіометричний склад та наявність або відсутність розчинників підтверджується за допомогою хімічних зсувів  $^1H$ -ЯМР (ядерний магнітний резонанс) для відповідних солеутворюючих реагентів та розчинників, використаних у реакції (у таблицях наведений тільки один характеристичний хімічний зсув для солеутворюючих реагентів або розчинників). За даними ЯМР неможливо визначити вміст води, оскільки піки води є широкими. Ступінь протонування вільної основи оцінюють за зміною хімічного зсуву бензильних ( $H_{bz}$ ) протонів. Крім того, солі, запропоновані в даному винаході, осаджуються у вигляді силических порошків (СПП), клейких аморфних речовин (КАР) (які мають смолоподібну консистенцію та схильні до агломерації з утворенням єдиної сферичної маси або прилипають до стінок посудини, у якій проводять реак-

цію) або аморфних гелів (АГ). Крім того, "-" вказує, що вимірювання не проводилися.

#### ПРИКЛАД 1

Одержання ацетату

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таб-

лиці 1. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість оцтової кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА (термогравіметричний аналіз) та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 1

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub> (T <sub>десольватації</sub> )	<sup>1</sup> H-ЯМР
Ацетон	навколишнього середовища	СПП	Прекрасна S <sub>A</sub>	13,5 (107,9) 147,9	1,89 (ацетат, 3H) 2,08 (ацетон, 6H) 3,74 (H <sub>bz</sub> )
ІПС (ізопропіловий спирт)	60	СПП	Непогана A	~10,5 (72,5) 148,7	-
AcOEt	60	СПП	Непогана A	9,3 (105,1) 147,9	1,89 (ацетат, 3H) 3,73 (H <sub>bz</sub> )

#### Одержання бензоату

Реакція утворення солі в ацетоні давала високкристалічну сіль із співвідношенням N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду до ацетату 1:1, визначену, як стехіометричний сольват з ацетоном S<sub>A</sub>. Реакція утворення солі в ізопропіловому спирті та етилацетаті при 60°C давала такий же кристалічний, несольватований ацетат (форма A). Втрати маси, яка відбувається при цьому, при температурі вище 105°C відбувається або через втрату води (якщо сіль є гідратом), або через втрату оцтової кислоти або через втрату і води і оцтової кислоти.

#### ПРИКЛАД 2

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таблиці 2. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість бензойної кислоти. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 2

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	навколишнього середовища	СПП	Прекрасна S <sub>A</sub>	1,5 (до розкладання при 110°C)	-
ІПС:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	навколишнього середовища	СПП	Прекрасна S <sub>B</sub>	6,3* (ізотермічно при 120°C)	1,02 (ІПС, 6H) 3,83 (H <sub>bz</sub> )
EtOH	навколишнього середовища	СПП	Прекрасна S <sub>A</sub>	5,2* (ізотермічно при 120°C)	1,04 (EtOH, 5H) 3,43 (EtOH, 1H) 7,93 (бензоат, 2H) 3,85 (H <sub>bz</sub> )
ІПС	навколишнього середовища	СПП	Прекрасна S <sub>B</sub>	1,5% (до розкладання при 100°C)	-
Ацетон	навколишнього середовища	СПП	Прекрасна A	0,5% 160,2	7,93 (бензоат, 2H) 3,84 (H <sub>bz</sub> )

\* ізотермічне витримання при 120°C протягом 10 хвилин.

Реакція утворення солі тільки в етанолі та в етанолі з водою давала такий же сольват з етанолом S<sub>A</sub>. Стехіометричний склад суміші протонівана основа:бензоат:етанол за даними ЯМР становив 1:1:0,5. Втрати розчиннику та розклад відбувалися при близьких температурах при шви-

дкості нагрівання 10°C/хвил. та вміст етанолу спочатку неможливо визначити. В результаті, вміст етанолу визначали при витриманні при 120°C протягом 10 хвил. ВПС, що становлять 5,2%, відповідають 0,5 моль етанолу на молекулу речовини. Чистий ізопропіловий спирт та ізопропіловий



спирт з водою дають однаковий сольват з ізопропанолом (ІПС)  $S_B$ . Стехіометричний склад суміші протонувана основа:бензоат за даними ЯМР становить 1:1. Втрата розчиннику та розклад відбувалися при близьких температурах при швидкості нагрівання  $10^\circ\text{C}/\text{хвил.}$ , та вміст ізопропанолу спочатку неможливо визначити. В результаті, вміст ізопропанолу визначали при витримванні при  $120^\circ\text{C}$  протягом 10 хвил. 6,3% ВПС відповідає 0,5 моль ІПС на молекулу речовини. На основі даних про вміст розчиннику та ПРРГ два сольвати  $S_A$  та  $S_B$  очевидно є ізоструктурними. За реакцією утворення солі в ацетоні отримували бензоат, не що містить розчиннику та води, сіль із стехіометричним складом 1:1 має прекрасну кристалічність та високу температуру розкладання (форма А).

### ПРИКЛАД 3

Одержання гідрохлориду

Приблизно 40-50 мг вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду с успендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таблиці 3. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість хлористоводневої кислоти. Суміш перемішували або при  $60^\circ\text{C}$ , або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при  $4^\circ\text{C}$ ). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою  $^1\text{H}$ -ЯМР.

Таблиця 3

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	$^1\text{H}$ -ЯМР
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	Від прозорого розчину до СПП	Прекрасна А	0,5	4,20 (H <sub>bz</sub> )
EtOH	навколишнього середовища	Від прозорого розчину до СПП	Прекрасна А	1,1 232,3	4,19 (H <sub>bz</sub> )
ІПС	навколишнього середовища	СПП порошок кольору від жовтого до білого	Прекрасна А		4,18 (H <sub>bz</sub> )
Ацетон	навколишнього середовища	від СПП до КАР до СПП	Прекрасна А	-	4,18 (H <sub>bz</sub> )
AcOEt	навколишнього середовища	від СПП до КАР до СПП	Прекрасна А	-	-

Всі описані вище п'ять реакцій приводили до однієї та тієї ж кристалічної солі. Сіль була безводною та розкладалась при високій температурі.

### ПРИКЛАД 4

Одержання гемі-цитрату

Приблизно 40-50 мг вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду с успендували в 1 мл розчиннику, приведенного в

таблиці 4. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість лимонної кислоти. Суміш перемішували або при  $60^\circ\text{C}$ , або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при  $4^\circ\text{C}$ ). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою  $^1\text{H}$ -ЯМР.

Таблиця 4

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	$^1\text{H}$ -ЯМР
ІПС:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	0,4 184,3	3,98 (H <sub>b</sub> )
Ацетон	навколишнього середовища 60	від СПП до КАР до СПП	Прекрасна А	від 5,0 до 5,8	-
EtOH	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	-	-
ІПС:H <sub>2</sub> O (1:0,025)	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	0,3 181,0	-
ІПС:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	-	-
Ацетон:H <sub>2</sub> O (1:0,025)	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	-	-
Ацетон:H <sub>2</sub> O (1:0,05)"	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	0,7 177,0	-

Нагрівання при  $60^\circ\text{C}$  (ацетон та етанол), а також введення води (ізопропіловий спирт та вода,

ацетон та вода при  $60^\circ\text{C}$ ) давало соль, що має високу ступінь кристалічності, яка не містить ані

будь-якого розчиннику, ані води. Велике значення ВПС для ацетону при температурі навколишнього середовища/60°C обумовлено наявністю аморфної речовини в кристалічному порошку. Стехіометричний склад солі було неможливо визначити за допомогою  $^1\text{H}$ -ЯМР в  $\text{DMSO-d}_6$ , оскільки очікуваний пік цитрат-іону співпадав з піком розчиннику. Однак  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопія вказує на наявність двох сигналів  $^{13}\text{C}$ -О при 177,3 та 171,6 част./млн. Перший обумовлений протонованою карбоксигрупою, а другий - непротонованим карбоксилатом.

#### ПРИКЛАД 5

Одержання гемі-фумарату

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таблиці 5. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість фумарової кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою Н-ЯМР.

Таблиця 5

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	$^1\text{H}$ -ЯМР
EtOH	навколишнього середовища	від СПП до КАР до СПП	Прекрасна В	1,1 + 1,7 (2-стадійні) 213,2	3,93 ( $\text{H}_{\text{bz}}$ ) 6,50 (1H, фумарат)
ІПС	навколишнього середовища	СПП	Містить один інтенсивний пік $\text{H}_\text{A}$	3,4 + 6,0 (2-стадійні) 159,8	3,91 ( $\text{H}_{\text{bz}}$ ) 6,50 (1H, фумарат) лише невелика кількість ІПС
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	навколишнього середовища	від СПП до КАР до СПП	Прекрасна А	0,7 217,4	3,90 ( $\text{H}_{\text{bz}}$ ) 6,49 (1H, фумарат)
ІПС:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	навколишнього середовища	СПП	Прекрасна А	1,5 208,2	-
ІПС:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	навколишнього середовища	СПП	Прекрасна А	-	-
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,025)	навколишнього середовища	від СПП до КАР до СПП	Погана А	0,7 154,8	-
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	навколишнього середовища	від СПП до КАР до СПП	Прекрасна А	0,9 217,1	3,90 ( $\text{H}_{\text{bz}}$ ) 6,49 (1H, фумарат)

Реакція утворення солі у ізопропіловому спирті та ацетоні при температурі навколишнього середовища давала фумарат із стехіометричним складом 2:1 (протонована основа:фумарат), тобто гемі-фумарати. Незважаючи на те, що жоден з них не був сольватом, вони мали погану кристалічність та низьку температуру розкладання. ВПС для ізопропілового спирту при температурі навколишнього середовища найбільш ймовірно був зв'язаний із втратою води. Реакція утворення солі в етанолі, етанолі та воді та в ізопропіловому спирті та воді, у всіх випадках при температурі навколишнього середовища або при 60°C, давала фумарат із стехіометричним складом 2:1 (протонована основа:фумарат), тобто гемі-фумарат. Реакція утворення солі в етанолі та воді та ізопропіловому спирті та воді (1:0,05) при температурі навколишнього середовища або при 60°C давала однакові спектри ПРРГ (безводна форма А). Незважаючи на те, що спектр солі, отриманої за допомогою

етанолу при температурі навколишнього середовища, подібний до зазначених, на ньому виявляються невеликі відмінності, що може вказувати на своєрідну поліморфну модифікацію гемі-фумарату (форма В) подібної структури.

#### ПРИКЛАД 6

Одержання гентизату

Приблизно 40-50 мг вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таблиці 6. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість 2,5-дигідроксибензойної кислоти (гентизинової кислоти). Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою  $^1\text{H}$ -ЯМР.

Таблиця 6

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T	$^1\text{H}$ -ЯМР
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	Від прозорого розчину до СПП	Прекрасна А	0,3 235,5	4,18 ( $\text{H}_{\text{bz}}$ ) 6,61 (1H, гентизат)

Отриманий гентизат є висококристалічним, безводним та розкладався при дуже високій температурі. За даними ЯМР стехіометричний склад становив 1:1.

#### ПРИКЛАД 7

Одержання моногідрату DL-лактату

Приблизно 40-50 мг вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду су-

спендували в 1 мл розчиннику, приведеного в таблиці 7. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість молочної кислоти. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища та після утворення прозорого розчину перемішування продовжували при 4°C. Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 7

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
ІПС	4	СПП	Прекрасна H <sub>A</sub>	4,3 (79,3) 156,3	-
Ацетон	4	СПП	Прекрасна H <sub>A</sub>	4,5 (77,8) 149,5	4,18 (H <sub>bz</sub> )

Реакція солеутворення в ізопропіловому спирті та ацетоні при 4°C давала стехіометричний (1:1) DL-лактат, моногідрат. Сіль є кристалічною, починає дегідратуватися при температурі вище 77°C та розкладається при температурі вище 150°C.

#### ПРИКЛАД 8

Одержання малеату

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду су-

спендували в 1 мл розчиннику, приведеного в таблиці 8. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість малеїнової кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 8

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
EtOH	від КТ до 4	Від прозорого розчину до СПП	Прекрасна H <sub>A</sub> ?	6,2 (КТ) 150	4,22 (H <sub>bz</sub> ) 6,01 (2H, малеат)
ІПС	60	від КАР до СПП	Прекрасна A	0,2 178,1	4,22 (H <sub>bz</sub> ) 6,01 (2H, малеат)
Ацетон	60	від КАР до СПП	Прекрасна A	0,2 176,1	4,22 (H <sub>bz</sub> ) 6,01 (2H, малеат)

Реакція солеутворення в ізопропіловому спирті та ацетоні при 60°C давала безводну тверду речовину, що мала високий ступінь кристалічності, яка розкладається при температурі вище ~180°C. Малейнова кислота була єдиною дикарбоною кислотою, яка давала сіль 1:1 з N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамідом. Її <sup>1</sup>H-ЯМР спектр містить резонанс при 6,01 част./млн, що відповідає двом олефіновим протонам, та резонанс при 10,79 част./млн. обумовлений однією непротонованою карбоною кислотою. Малейнова кислота також утворює сіль з в ісоким вмістом води, яка втрачається при слабкому нагріванні. Напевно, реакція солеутворення в етанолі (від КТ до 4°C) забезпечує одержання гідрату (форму H<sub>A</sub>).

#### ПРИКЛАД 9

Одержання гемі-малату

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведеного в таблиці 9. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість яблучної кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 9

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	1,9 206,0	3,96 (H <sub>bz</sub> ) 3,83 (0,5H, малат)
EtOH	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	0,4 199,3	-
ІПС	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	-	-
Ацетон	60	від КАР до СПП	Прекрасна S <sub>A</sub>	0,6 95	3,97 (H <sub>bz</sub> ) 3,84 (0,5H, малат)
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	навколишнього середовища	від КАР до СПП	Прекрасна А	-	-

Реакція утворення солі в етанолі та воді, етанолі та ізопропіловому спирті давала такий же кристалічний та безводний гемі-малат. Різниця в ВПС між етанолом та водою (1:0,05) та етанолом може свідчити про різні кількості аморфної речовини у двох зразках. Реакція утворення солі в ацетоні давала другий гемі-малат, який безперервно втрачає масу при температурі вище ~95°C. Ця сіль являє собою сольват з ацетоном (форма S<sub>A</sub>). Втрата розчинника та розкладання відбувалися при близьких температурах.

## ПРИКЛАД 10

Одержання гемі-малонату

Приблизно 40-50 мг вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду с успендували в 1 мл розчиннику, приведеного в таблиці 10. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість малонової кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 10

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
EtOH	60	від КАР до СПП	Погана А	1,0 169,5	
ІПС	60	від КАР до СПП	Непогана А	1,5 174,1	4,00 (H <sub>bz</sub> ) 2,69 (1H, малонаї)
Ацетон	60	від КАР до СПП	Непогана А	-	-
Ацетон	навколишнього середовища	від СПП до КАР до СПП	Непогана А	-	-

Всі реакції дають один і той же гемі-малонат. Ступінь кристалічності звичайно є непоганим, хоча плями аморфної речовини не видно у всіх спектрах ПРРГ. Асоціація води з цими речовинами, напевно, обумовлена збільшеним поглинанням води аморфним компонентом. Умови навколишнього середовища під час синтезу, видимо, приводять до одержання солі кращої якості.

## ПРИКЛАД 11

Одержання мезилату

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-

іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду с успендували в 1 мл розчиннику, приведеного в таблиці 11. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість метансульфонової кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 11

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
Ацетон	60	від КАР до СПП	Прекрасна А + В ?	1,6 172,8	4,22 (H <sub>bz</sub> ) 2,33 (~5H, метансульфонат)
AcOEt	навколишнього середовища	СПП	Прекрасна А	1,3 + 1,3 (2-стадійні) 170,9	4,22 (H <sub>bz</sub> ) 2,36 (~5H, метансульфонат)

Реакція утворення солі в етилацетаті після перемішування при кімнатній температурі давала жовту сіль. Сіль (форма А) була кристалічною, характеризувалася 2-стадійною втратою маси та за даними ЯМР не містила ніякого розчинника, але, видимо, містила більше однієї молекули метансульфонату (мезилату). Реакція утворення солі в ацетоні після нагрівання при 60°C давала білий порошок. Порошок мав прекрасну ступінь кристалічності, але міг являти собою суміш більше однієї поліморфної форми (форми А та В). За даними ЯМР не містила ніякого розчинника, але, видимо, містила більше однієї молекули метансульфонату. Інша реакція утворення солі в етилацетаті, яку ініціювали при температурі навколишнього середовища та потім отриману суспензію жовтуватого порошку нагрівали до 50°C,

дозволяла виділити нову форму В, представлену на фіг. 5.

#### ПРИКЛАД 12

##### Одержання оксалату

Приблизно 40-50 мг вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таблиці 12. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість солеутворюючого реагенту - щавлевої кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 12

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	СПП	Погана	-	-
ІПС:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	СПП	Погана	-	-
EtOH	навколишнього середовища	Воскоподібна тверда речовина	Аморфна речовина	-	-
ІПС	навколишнього середовища	Воскоподібна тверда речовина	Аморфна речовина	-	-
Ацетон	навколишнього середовища	Воскоподібна тверда речовина	Аморфна речовина	-	-

Оксалати, хоча і осаджуються відразу після додавання щавлевої кислоти до суспензій N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, було важко виділити та при фільтруванні вони, видимо, поглинали воду.

#### ПРИКЛАД 13

##### Одержання фосфату

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-

іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таблиці 13. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість фосфорної кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 13

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	СПП	Прекрасна H <sub>A</sub>	7,0 179,6	3,94 (H <sub>bz</sub> )
EtOH	навколишнього середовища	СПП	Непогана S <sub>A</sub>	~6,6	1,1 (~1,5 H, EtOH) 4,00 (H <sub>bz</sub> )
ІПС	навколишнього середовища	СПП	Прекрасна S <sub>B</sub>	~7,0	1,02 (3-4 H, ІПС) 4,00 (H <sub>bz</sub> )
Ацетон	від КТ до 60	від КАР до СПП	Прекрасна A	1,0 187,4	4,00 (H <sub>bz</sub> )
AcOEt	від КТ до 60	від КАР до СПП	Непогана A	1,2 175,5	-

За реакцією утворення солі в етанолі та ізопропіловому спирті отримували гемі-сольвати з етанолом та ізопропанолом (форми S<sub>A</sub> та S<sub>B</sub>, відповідно). В етанолі та воді за допомогою ЯМР були виявлені тільки сліди етанолу, незважаючи на великі ВПС. Речовина була або гігроскопічною або гідратом (форма H<sub>A</sub>), який втрачав воду при обережному нагріванні та у вакуумі (втрата води, вимірювана за допомогою ТГА, закінчувалася при ~60°C при швидкості нагріву 10°C/хвил.). Реакція утворення солі в ацетоні та етилацетаті давала аналогічний кристалічний та безводний фосфат (форма A). Стехіометричний склад, скоріше всього, становив 1:1. Сіль мала високу температуру розкладання.

## ПРИКЛАД 14

## Одержання пропіонату

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таблиці 14. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість пропіонової кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ППРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 14

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
ІПС	60	СПП	Прекрасна S <sub>A</sub>	15,1	0,97 (3H, пропіонова кислота) 1,02 (~4H, ІПС) 3,73 (H <sub>bz</sub> )
Ацетон	60	СПП	Прекрасна A	7,0 98,9	0,97 (3H, пропіонова кислота) 3,73 (H <sub>bz</sub> )
AcOEt	60	СПП	Прекрасна A	6,3 ~100	-

Реакція утворення солі в етанолі давала вільну основу, яка не прореагувала (скоріше всього форма H<sub>B</sub>). Ізопропіловий спирт давав сольват пропіонату з ІПС (форма S<sub>A</sub>). За даними ЯМР вміст ІПС становив ~0,5. Сіль характеризується втратою маси, що становить 15%, що відповідає втраті ІПС та неідентифікованого компоненту. Реакція утворення солі в ацетоні та етилацетаті давала однакову кристалічну та несольватовану сіль (форма A). Втрата маси, що становить 6,3-7%, яка починається при ~100°C, відбувається через втрату води, пропіонової кислоти або розкладання продукту. Після закінчення втрати маси (~140°C) сіль розкладається. Слід відмітити, що при розчиненні речовини в ДМСО (диметилсульфоксид) для

аналізу методом ЯМР були виявлені вільна пропіонова кислота та тільки сліди пропіонату.

## ПРИКЛАД 15

## Одержання сульфату

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таблиці 15. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість сірчаної кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ППРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 15

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
ІПС	60	від КАР до СПП	Прекрасна S <sub>A</sub>	від 8,9 до 12 162	1,02 (6H, ІПС) 1,10 (3H, ІПС <sup>+</sup> ) 4,22 (H <sub>bz</sub> )
AcOEt	Навколишнього середовища	СПП	Погана A	~6,7 ~ 160	4,22 (H <sub>bz</sub> )

Реакція утворення солі в ізопропіловому спирті давала білу кристалічну сіль. Цю сіль визначали як сольват з ізопропанолом (форма S<sub>A</sub>), що містить 1,5 моль ІПС на молекулу речовини. В ДМСО 0,5 моль ІПС протоновані. Реакція утворення солі в етилацетаті давала жовтий гігроскопічний порошок (форма A). В процесі фільтрування зразок помітно поглинав воду та його погана ступінь кристалічності пояснюється цим ефектом.

## ПРИКЛАД 16

Одержання гемі-сукцинату

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таблиці 16. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість бурштинової кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 16

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	від КАР до СПП	Прекрасна A	1,1 203,7	2,31 (2H, сукцинат) 3,86 (H <sub>bz</sub> )
ІПС:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	від КАР до СПП	Прекрасна H <sub>A</sub>	4,6	2,31 (2H, сукцинат) 3,85 (H <sub>bz</sub> )
EtOH	навколишнього середовища	від СПП до КАР до СПП	Прекрасна A	1,1 194,6	2,31 (2H, сукцинат) 3,85 (H <sub>bz</sub> )
ІПС	навколишнього середовища	СПП	Непогана S <sub>A</sub>	2,8 + 4,6 (90,6) (2-стадійні) 155,8	1,02 (~3H, ІПС) 2,32 (2H, сукцинат) 3,88 (H <sub>bz</sub> )
Ацетон	навколишнього середовища	СПП	Непогана B	1,5 + 1,3 (2-стадійні) 162,3	2,31 (2H, сукцинат) 3,86 (H <sub>bz</sub> )
AcOEt	навколишнього середовища	СПП	Непогана B	1,3 + 2,9 154,5	-
EtOH	60	від КАР до СПП	Прекрасна A	-	-
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,025)	60	від КАР до СПП	Прекрасна A	1,0 197,3	2,31 (2H, сукцинат) 3,85 (H <sub>bz</sub> )
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	від КАР до СПП	Прекрасна A	-	-

Виділяли чотири явно різних гемі-сукцинати: моногідрат (форма A) (етанол при температурі навколишнього середовища), гемі-сольват з ізопропанолом (форма S<sub>A</sub>) (ізопропіловий спирт) та дві несольватовані форми A та B. Форма A мала більш високу ступінь кристалічності, мінімальну втрату маси аж до 200°C та більш високу температуру розкладання. Крім того, її можна синтезувати з непоганою відтворюваністю, як показано синтезом в етанолі та етанолі та воді при 60°C.

## ПРИКЛАД 17

Одержання гемі-L-тартрату

Приблизно 40-50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл розчиннику, приведенного в таблиці 17. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість винної кислоти. Суміш перемішували або при 60°C, або при температурі навколишнього середовища (отримували прозорий розчин, перемішування продовжували при 4°C). Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ, ТГА та в окремих випадках за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР.

Таблиця 17

Розчинник	T, °C	Фізичні властивості	Ступінь кристалічності та форма	ВПС, % T <sub>розкладання</sub>	<sup>1</sup> H-ЯМР
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	від КТ до 60	від СПП до КАР до СПП	Прекрасна А	0,5 206,9	3,86 (1H, тартрат) 3,95 (H <sub>bz</sub> )
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,025)	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	-	-
EtOH:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	0,5 207,6	3,86 (1H, тартрат) 3,95 (H <sub>bz</sub> )
EtOH	60	від КАР до СПП	Прекрасна А	-	-
ІПС:H <sub>2</sub> O (1:0,05)	60	від КАР до СПП	Непогана В	1,9 та 3,4 > 160 °C	3,90 (1H, тартрат) 3,96 (H <sub>bz</sub> )

Реакція утворення солі вільної основи з винною кислотою вимагала нагрівання до підвищених температур. Висококристалічну безводну сіль, що розкладається при температурі вище 200°C, виділяли у вигляді гемі-тартрату та позначали, як форму А. Форму В виділяли в ізопропіловому спирті та воді при 60°C та, незважаючи на структуру, дуже подібну до структури форми А, на ПРРГ було видно суттєві відмінності.

#### ПРИКЛАД 18

Одержання безводного DL-лактату

DL-молочну кислоту (4,0 г, 85% розчин у воді, що відповідає 3,4 г чистої DL-молочної кислоти) розбавляли водою (27,2 г) та розчин нагрівали при 90°C (внутрішня температура) протягом 15 год. Розчин охолоджували до кімнатної температури та використовували як розчин молочної кислоти на наступній стадії одержання солі.

Вільну основу N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду форми H<sub>A</sub> (10,0 г) поміщали в чотиригорлу колбу для проведення реакції з механічною мішалкою. Додавали демінералізовану воду (110,5 г) та суспензію нагрівали при 65°C (внутрішня температура) протягом 30 хвил. До цієї суспензії протягом 30 хвилин при 65°C додавали розчин DL-молочної кислоти. Під час додавання розчину DL-молочної кислоти суспензія перетворювалась в розчин. Крапельну ліжку промивали демінералізованою водою (9,1 г) та розчин перемішували при 65°C ще протягом 30 хвил. Розчин охолоджували до 45°C (внутрішня температура) та при цій температурі додавали зародкові кристали (10 мг моногідрату DL-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду DL-лактат моногідрат). Суспензію охолоджували до 33°C та перемішували при цій температурі протягом ще 20 годин. Суспензію ще раз нагрівали до 65°C, перемішували протягом 1 години при цій температурі та охолоджували до 33°C протягом 1 години. Після додаткового перемішування при 33°C протягом 3 годин продукт відділяли фільтруванням та відфільтрований осад промивали демінералізованою водою (2×20 г). Вологий відфільтрований осад сушили у вакуумі при 50°C та отримували безводний DL-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду у вигляді кристалічного продукту. За даними ВЕРХ

та <sup>1</sup>H-ЯМР продукт відповідав моногідрату солі (форма H<sub>A</sub>). ПРРГ вказувала на присутність безводної форми.

Додаткові експерименти по отриманню солі проводили за методикою, описаною вище, розчин продукту фільтрували при 65°C, а потім охолоджували до 45°C, вносили зародки та кристалізували. У всіх випадках як продукт отримували форму А (безводна форма).

#### ПРИКЛАД 19

Одержання безводного DL-лактату

DL-молочну кислоту (2,0 г, 85% розчин у воді, що відповідає 1,7 г чистої DL-молочної кислоти) розбавляли водою (13,6 г) та розчин нагрівали при 90°C (внутрішня температура) протягом 15 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та використовували як розчин молочної кислоти на наступній стадії одержання солі.

Вільну основу N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]-метил]феніл]-2E-2-пропенаміду форми H<sub>A</sub> (5,0 г) поміщали в чотиригорлу реакційну колбу з магнітною мішалкою. Додавали демінералізовану воду (54,85 г) та суспензію нагрівали до 48°C (внутрішня температура) протягом 30 хвил. До цієї суспензії протягом 30 хвилин при 48°C додавали розчин DL-молочної кислоти. Додавали зародкові кристали (у вигляді суспензії 5 мг DL-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду DL-лактат, безводна форма А, в 0,25 г води) та перемішування продовжували протягом ще 2 години при 48°C. Температуру підвищували до 65°C (внутрішня температура) протягом 30 хвилин та суспензію перемішували протягом ще 2,5 годин при цій температурі. Потім температуру понижали до 48°C протягом 2 годин та продовжували перемішування при цій температурі протягом ще 22 годин. Продукт відділяли фільтруванням та відфільтрований осад промивали демінералізованою водою (2×10 г). Вологий відфільтрований осад сушили у вакуумі при 45-50°C та отримували безводний DL-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду DL-лактат (форма А) у вигляді кристалічного продукту. Плавлення та розклад відбувалися одночасно при 183,3°C.

#### ПРИКЛАД 20

Перетворення моногідрату DL-лактату в безводний DL-лактат



DL-молочну кислоту (0,59 г, 85% розчин у воді, що відповідає 0,5 г чистої DL-молочної кислоти) розбавляли водою (4,1 г) та розчин нагрівали при 90°C (внутрішня температура) протягом 15 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та використовували як розчин молочної кислоти на наступній стадії одержання солі.

10 г Моногідрату DL-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду поміщали в чотиригорлу реакційну колбу. Додавали воду (110,9 г), потім додавали розчин молочної кислоти. Крапельну лійку, через яку додавали молочну кислоту, промивали водою (15,65 г). Суспензію нагрівали до 82°C (внутрішня температура) та отримували розчин. Розчин перемішували протягом 15 хвилин при 82°C та в гарячому вигляді фільтрували в другу колбу для проведення реакції та отримували прозорий розчин. Температуру понижали до 50°C та додавали зародкові кристали (у вигляді суспензії 10 мг DL-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, безводна форма, в 0,5 г води). Температуру понижали до 33°C та перемішування продовжували протягом ще 19 годин при цій температурі. Отриману суспензію повторно нагрівали при 65°C (внутрішня температура) протягом 45 хвилин, перемішували при 65°C протягом 1 години та охолоджували до 33°C протягом 1 години. Після перемішування при 33°C протягом ще 3 годин продукт відділяли фільтруванням та вологий відфільтрований осад промивали водою (50 г). Продукт сушили у вакуумі при 50°C та отримували кристалічний безводний DL-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду (форма А).

#### ПРИКЛАД 21

Одержання безводного DL-лактату

DL-молочну кислоту (8,0 г, 85% розчин у воді, що відповідає 6,8 г чистої DL-молочної кислоти) розбавляли водою (54,4 г) та розчин нагрівали при 90°C (внутрішня температура) протягом 15 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та використовували як розчин молочної кислоти на наступній стадії одержання солі.

Вільну основу N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду форми  $H_A$  (20 г) поміщали в скляний реактор об'ємом 1 л та додавали суміш етанол/вода (209,4 г суміші 1:1 мас./мас). Світло-жовту суспензію нагрівали при 60°C (внутрішня температура) протягом 30 хвилин та протягом 30 хвилин при цій температурі додавали розчин молочної кислоти. Крапельну лійку промивали водою (10 г). Розчин охолоджували до 38°C протягом 2 годин та при 38°C додавали зародкові кристали (20 мг DL-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, безводна форма). Після перемішування при 38°C протягом ще 2 годин суміш охолоджували до 25°C протягом 6 годин. Охолодження продовжували від 25 до 10°C протягом 5 годин, від 10 до 5°C протягом 4 годин та від 5 до 2°C протягом 1 години. Суспензію перемішували протягом

ще 2 годин при 2°C та продукт відділяли фільтруванням. Вологий відфільтрований осад промивали водою (2×30 г) та продукт сушили у вакуумі при 45°C та отримували кристалічний безводний DL-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду (форма А).

#### ПРИКЛАД 22

Одержання натрієвої солі

Приблизно 50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл метанолу. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість гідроксиду натрію. Суміш перемішували при 50°C. Після утворення прозорого розчину перемішування продовжували при 4°C. Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ та ТГА. Натрієву сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду виділяли у вигляді жовтого сильно гігроскопічного порошку, який при фільтруванні поглинав воду.

#### ПРИКЛАД 23

Одержання калієвої солі

Приблизно 50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл метанолу. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість гідроксиду калію. Суміш перемішували при 50°C. Після утворення прозорого розчину перемішування продовжували при 4°C. Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ та ТГА. Калієву сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду виділяли у вигляді жовтого сильно гігроскопічного порошку, який при фільтруванні поглинав воду.

#### ПРИКЛАД 24

Одержання кальцієвої солі

Приблизно 50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл метанолу. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість гідроксиду натрію. Суміш перемішували при 50°C. Після утворення прозорого розчину додавали стехіометричну кількість дихлориду кальцію, що відразу ж приводило до осадження жовтуватої твердої речовини. Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ та ТГА. Кальцієва сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду була менш гігроскопічною, ніж натрієва або калієва сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, та її можна було легко виділити.

#### ПРИКЛАД 25

Одержання цинкової солі

Приблизно 50 мг моногідрату вільної основи N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду суспендували в 1 мл метанолу. Потім до суспензії додавали стехіометричну кількість гідроксиду на-

трію. Суміш перемішували при 50°C. Після утворення прозорого розчину додавали стехіометричну кількість сульфату цинку, що відразу ж приводило до осадження жовтуватої твердої речовини. Тверді речовини збирали фільтруванням та аналізували за допомогою ПРРГ та ТГА. Цинкова сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду була менш гігроскопічною, ніж натрієва або калієва сіль N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, та її можна було легко виділити.

#### ПРИКЛАД 26

Одержання гідрохлориду

3,67 г (10 ммоль) Моногідрату вільної основи (N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду) та 40 мл абсолютного етанолу поміщали в 3-горлу колбу об'ємом 250 мл, оснащену магнітною мішалкою та крапельною лійкою. До суспензії при перемішуванні по краплях додавали 7,5 мл 2 M HCl (15 ммоль, 50% надлишок) та отримували прозорий розчин. Біла тверда речовина осаджувалась за 10 хвилин та перемішування продовжували при температурі навколишнього середовища протягом ще 2 годин. Суміш охолоджували в бані з льодом протягом приблизно 30 хвилин та білу тверду речовину відділяли фільтруванням. Його один раз промивали холодним етанолом (10 мл) та сушили протягом ночі у вакуумі та отримували 3,72 г хлориду N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду (96,2%).

Слід відмітити, що HCl використовували в надлишку для покращення виходу, хоча еквімолярна кількість забезпечувала вихід, що дорівнює більше 80%. Утворення двозаміщеної солі шляхом протонування метил-1H-індол-3-ільного кільця не відбувалося навіть при використанні великого надлишку HCl. Реакції з 1, 1,5 та 2 еквівалентами HCl давали як продукт один і той же монохлорид. Крім того, дані ЯМР не виявляли зсувів яких-небудь протонів поблизу кільця, що повинно було б відбуватися при протонуванні.

#### ПРИКЛАД 27

Одержання L-тартрату

3,67 г (10 ммоль) Моногідрату вільної основи (N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду) та 50 мл абсолютного етанолу поміщали в 250 мл тригорлу колбу з магнітною мішалкою та крапельною лійкою. Суміш нагрівали до 60°C та до гарячої суспензії по краплях додавали 0,83 г (5,5 ммоль, 10% надлишок) L-винної кислоти, розчиненої в 15 мл абсолютного етанолу. Спочатку формувались великі жовті агломерати, які перешкоджали ефективному перемішуванню, але з часом вони перетворювалися в сипкий жовтий порошок, що піддається перемішуванню. Перемішування продовжували при 60°C протягом 2 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та поміщали в баню з льодом приблизно на 30 хвил. Жовтий порошок збирали фільтруванням та один раз промивали холодним абсолютним етанолом (10 мл).

Порошок сушили протягом ночі у вакуумі та отримували 4,1 г L-тартрату (гемі-тартрату) N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду (96,6%).

#### ПРИКЛАД 28

Одержання моногідрату DL-лактату

3,67 г (10 ммоль) Моногідрату вільної основи (N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду) форми  $H_2$  та 75 мл ацетону поміщали в тригорлу колбу об'ємом 250 мл з магнітною мішалкою та крапельною лійкою. До суспензії при перемішуванні по краплях додавали 10 мл 1 M молочної кислоти у воді (10 ммоль) в 20 мл ацетону та отримували прозорий розчин. Перемішування продовжували при температурі навколишнього середовища та приблизно через 1 годину біла тверда речовина випадала в осад. Суміш охолоджували в бані з льодом та перемішували протягом ще 1 години. Білу тверду речовину збирали фільтруванням та один раз промивали холодним ацетоном (15 мл). Потім речовину сушили у вакуумі та отримували 3,94 г моногідрату DL-лактату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду (86,2%).

#### ПРИКЛАД 29

Одержання мезилату

3,67 г (10 ммоль) Моногідрату вільної основи (N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду) та 75 мл ацетону поміщали в тригорлу колбу об'ємом 250 мл з магнітною мішалкою та крапельною лійкою. До суспензії при перемішуванні по краплях додавали 0,65 мл (10 ммоль) метансульфонові кислоти, розчиненої в 20 мл етилацетату, та отримували суспензію сипучого жовтого порошку, що піддається перемішуванню. Суміш нагрівали до 50°C та витримували протягом ночі та протягом цього часу жовтий порошок перетворювався в білу тверду речовину. Суспензію охолоджували до кімнатної температури та білу тверду речовину збирали фільтруванням. Речовину один раз промивали холодним етилацетатом (15 мл) та сушили протягом ночі у вакуумі та отримували 4,38 г мезилату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду (98,3%).

Слід відмітити, що утворений спочатку жовтий порошок являє собою форму мезилату, яка містить більше, ніж еквімолярну кількість метансульфонові кислоти. В результаті ця тверда речовина є дуже гігроскопічною. Після обережного нагрівання при температурі від 40 до 50°C протягом 2-4 годин жовтий порошок перетворюється в білу кристалічну речовину, що містить еквімолярну кількість метансульфонові кислоти. Ця сіль є негігроскопічною. Також рекомендується додавати метансульфонову кислоту при температурі навколишнього середовища та потім підвищувати температуру. Було виявлено, що додавання кислоти при підвищеній температурі приводить до швидкого випадіння осаду солі у вигляді м'якого та смолоподібного матеріалу.

#### ПРИКЛАД 30

## Одержання малеату

3,67 г (10 ммоль) Моногідрату вільної основи (N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду) та 75 мл ацетону поміщали в 250 мл тригорлу колбу з магнітною мішалкою та крапельною лійкою. Суміш нагрівали до 45°C та до гарячої суспензії по краплях додавали 1,16 г (10 ммоль) малеїнової кислоти в 25 мл ацетону. Незважаючи на те, що додавання проводили повільно, сіль випадала в осад у вигляді м'якої та смолоподібної твердої речовини, яка ускладнює перемішування. Перемішування продовжували при 45°C протягом ночі та протягом цього часу тверда речовина перетворювалась в сипкий білий порошок. Суміш охолоджували до кімнатної температури та поміщали в баню з льодом приблизно на 30 хвилин. Білу тверду речовину збирали фільтруванням, один раз промивали холодним ацетоном (15 мл) та сушили протягом ночі у вакуумі та отримували 4,21 г малеату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду (90,5%).

Слід відмітити, що більш підходящим розчинником для синтезу є 2-пропанол. Однак при оптимізації умов синтезу було виявлено, що на додачу до шуканої форми з 2-пропанолу може бути виділена ще одна поліморфна модифікація у вигляді жовтого порошку з низькою температурою розкладання (118,9°C).

## ПРИКЛАД 31

## Одержання безводного L-(+)-лактату

Вільну основу N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду (20,0 г) обробляли L-(+)-молочною кислотою (6,8 г) за методикою, описаною в прикладі 19, та отримували кристалічний L-(+)-лактат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, безводну форму. Плавлення та розклад відбувалися одночасно при 184,7°C. ПРРГ приведена на фіг. 3D ( $2\theta = 9,9, 11,4, 13,8, 18,1, 18,5, 19,7, 20,2, 21,6, 25,2, 29,9$ ).

## ПРИКЛАД 32

## Одержання безводного D-(-)-лактату

Вільну основу N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду (20,0 г) обробляли D-(-)-молочною кислотою (6,8 г) за методикою, описаною в прикладі 19, та отримували кристалічний D-(-)-лактат

N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду, безводну форму. Плавлення та розклад відбувалися одночасно при 184,1°C. ПРРГ приведена на фіг. 3E ( $2\theta = 9,9, 11,4, 13,8, 18,1, 18,5, 19,7, 20,2, 21,6, 25,2$ ).

Фізичні характеристики вільної основи, гідрохлориду, DL-лактату, малеату, мезилату та тартрату

Для вільної основи, хлориду, малеату, мезилату та тартрату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду проведений цілий ряд досліджень, а саме, визначали елементний склад, стехіометрію, чистоту, температуру плавлення або розкладання, рН насиченого розчину, розчинність, термогравіметричні характеристики, характеристики гігроскопічності, власну швидкість розчинення та стабільність.

Методика ВЕРХ: Прибор: Agilent 1100

Колонка: Zorbax SB-C18 (3,5 мкм), 150 мм довжина × 3,0 мм внутрішній діаметр

Рухома фаза: (A) 0,1% трифтороцтової кислоти у воді (об./об.)

(B) 0,1% трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі (об./об.)

Швидкість потоку: 0,8 мл/хвил.

Температура колонки: 50°C

Градентний режим:

Час	% A	% B
0,00	97,0	3,0
2,00	97,0	3,0
15,00	77,0	23,0
25,00	55,0	45,0
27,00	55,0	45,0
27,01	97,0	3,0
35,00	97,0	3,0

Об'єм, що інжектують: 5 мкл

Маса, яку інжектують: 1 мкг

Детектування: УФ, 280 нм

Розчинник для зразку: Метанол

Всі зразки готували/розбавляли до концентрації, рівної 0,2 мг/мл, в метанолі до проведення аналізу за допомогою ВЕРХ. Свіжоприготовлений зразок кожної солі використовували як еталонний стандарт при аналізі з калібровкою за зовнішнім стандартом.

Аналіз за допомогою РХ/МС:

Речовина	R <sub>T</sub> (хвил.)	Маса (нейтральна)	Передбачувана структура
Вільну основу	15,4	349	
Продукт гідролізу	16,3	334	
Побічний продукт	18,3	333	
Продукт метилювання	25,0	348	

<sup>1</sup>H-ЯМР спектри знімали в ДМСО-d<sub>6</sub>.

ДСК: Всі 6 речовин розкладаються до плавлення та тому диференційна скануюча калориметрія непридатна.

Значення pH: Реєстрували значення pH насиченого розчину або 1% суспензії лікарської речовини у воді при кімнатній температурі.

Розчинність у воді: Точно відміряну кількість (20-50 мг) зразку розчиняли в 1 мл розчиннику та приводили у рівновагу протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчинність визначали гравіметрично або за допомогою спектроскопії в УФ-видимій області. Також вимірювали pH прозорого розчину. Однак, слід відмітити ускладненість визначення розчинностей солей у воді, оскільки при розчиненні можлива дисоціація у вільну форму, що впливає на розчинність та pH. Цілком вірогідно, що спроби одержання розчинів солей при концентраціях, набагато менших, ніж відповідні зазначені розчинності солі, будуть безуспішними (повне обговорення див. в публікації: M. Pudipeddi, A. T. M. Serajuddin, D. J. W. Grant, and P. H. Stahl in "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use" стор. 27 та процитована в ній література).

Спочатку можна приготувати розчини мезилату при концентраціях, менших, ніж відповідні за-

значені розчинності, але при зберіганні осаджується тверда речовина. Крім того, у водних розчинах мезилату виявлено поліморфне перетворення. В обох випадках залишок аналізували за допомогою Мас-спектроскопії та встановлено, що він є вільною основою, та це показувало, що осад не є продуктом розкладання.

Власна розчинність: Приблизно 30 мг кожної речовини пресували в гранули площею 0,13 см<sup>2</sup>. Гранули більшості вільних основ розпадалися при взаємодії з водними розчинюючими середовищами і тому приведені вище розчинності не відповідають істинній власній розчинності вільної основи. В 0,1 н. HCl гранула вільної основи повністю розпадалася та розчинність не визначали. Гранули інших солей не змінювалися щонайменше протягом декількох хвилин, що дозволяло визначити власну швидкість розчинення. Розчинність визначали за методикою диску, що обертається (VanKell Instrument). Для розчинення лікарської речовини в посудині об'ємом 500 мл при 37°C використовували одну швидкість обертання, рівну 200 оборотів/хвилину. Розчин безперервно прокачували через кювету УФ-спектрометра та повертали в посудину для розчинення.

Результати зазначених вище досліджень приведені нижче в таблиці 18.

Таблиця 18

Елементний аналіз	Сольова форма									
	Вільна основа		HCl		L-Тартрат		Мезилат		Малеат	
	Розрахо- вано	Знайдено	Розрахо- вано	Знайдено	Розрахо- вано	Знайдено	Розрахо- вано	Знайдено	Розрахо- вано	Знайдено
% C	68,64	68,53	65,36	65,09	65,08	65,24	59,31	59,13	64,51	64,19
% H	6,86	6,74	6,27	6,64	6,17	6,36	6,11	6,12	5,85	5,65
% N	11,44	11,41	10,89	10,77	9,90	9,94	9,43	9,39	9,03	8,92
% S			—	—			7,20	7,26		
% Cl			9,19	9,06						
Стехиометрія										
<sup>1</sup> H-ЯМР	ДН*		1 1		2 1		1 1		1 1	
Чистота за даними ДСК										
Швидкість нагріву 2°C/хвил	Незастосовно		Незастосовно		Незастосовно		Незастосовно		Незастосовно	
Чистота за даними ВЕРХ (наприклад, площа, %)										
	99,41		99,63		99,62		99,30		99,48	
Температура плавлення (ДСК)										
Швидкість нагріву [10	Незастосовно		Незастосовно		Незастосовно		Незастосовно		Незастосовно	
% C	68,64	68,53	65,36	65,09	65,08	65,24	59,31	59,13	64,51	64,19
% H	6,86	6,74	6,27	6,64	6,17	6,36	6,11	6,12	5,85	5,65
% N	11,44	11,41	10,89	10,77	9,90	9,94	9,43	9,39	9,03	8,92
% S			—	—			7,20	7,26		
% Cl			9,19	9,06						
K/хвил ] в °C										
Ентальпія плавлення (Дж/г)	Незастосовно		Незастосовно		Незастосовно		Незастосовно		Незастосовно	
pH насиченого розчину										
У воді	8,7		5,65		6,07		4,34		5,54	
У буфері з pH = 6,8	6,91		5,67		5,57		5,38		5,70	
Розчинність (приблизно, при 25°C, мг/мл)										
Метанол	2,3		16,6		2,6		> 115		57,0	
Етанол	1,5		2,1		0,5 <		14,6		7,2	
2-Пропанол	4,0		0,8		0,3 <		2,2		1,6	
Ацетон	6,5		4,5		4,6		3,0		3,0	
Етилацетат	5,6		6,5		3,9		6,4		5,6	
Вода	0,004		2,4		3,5		12,9		2,6	
0,1 н HCl	0,3		0,2		0,4		0,6		0,7	
буфер з pH = 6,8	0,3		0,7		1,9		4,1		1,5	
Пропілен- гліколь	4,9		13,2		7,2		46,5		32,4	
Термогравиметрія (втрата маси у %)										
ВПС в %	4,8%		0,4%		0,3%		0,2%		0,1%	
T <sub>початку</sub> температура дегідратації	навколишнього середовища		—		—		—		—	
T <sub>початку</sub> температура розкладання	157,4 °C		235,7 °C		209,0 °C		192,4 °C		176,7 °C	
Власна швидкість розчинення (мг хвил <sup>-1</sup> см <sup>-2</sup> )										
HCl 0,1 N	ДН		0,13		1,16		6,51		1,00	
Вода	0,15		0,68		0,38		10,17		0,32	

\*ДН - даних немає

Як можна бачити з даних таблиці 18, розчинність кожної солі перевищує розчинність вільної основи приблизно на 3 порядки. Гідрохлорид, малеат та L-тартрат мають дуже близькі розчинності, рівні приблизно 0,3%. Мезилат має найбільшу розчинність, рівну 1,3%. (Наближені розчинності визначали за концентрацією в мг/мл при припущенні,

що густина розчину рівна 1 г/мл). Власні розчинності змінювалися відповідно.

Крім того, для моногідрату DL-лактату та безводного DL-лактату проведений ряд досліджень, а саме, визначали чистоту, температуру плавлення або розкладання, термогравіметричні характеристики, характеристики гігроскопічності та власну

швидкість розчинення. Результати зазначених вище досліджень приведені нижче в таблиці 19.

Таблиця 19

	Моногідрат DL-лактату	Безводний DL-лактат
Чистота (ВЕРХ)	98,4%	ДН
Температура початку плавлення за даними ДСК	111°C	18ГС
Термогравіметрія (ТГ, 10К/хвил.)	2,7% (аж до 130°C)	0,39% (аж до 130°C)
Вміст води (по Карлу Фішеру)	4,3%	0,69%
Гігроскопічність (динамічне поглинання пари)	Невелика 0,55% при 80% ВВ	Невелика 0,69% при 80% ВВ
Власна швидкість розчинення		
0,1 н. HCl	0,02	0,13
pH = 4	0,08	0,09
Вода	0,06	0,14

Крім того, проведені експерименти по перемішуванню для моногідрату та безводного DL-лактату. Зокрема, суміш форм А та Н<sub>А</sub> DL-лактату

перемішували протягом різних періодів часу та при різних температурах. Результати цих досліджень приведені нижче в таблицях 20 та 21.

Таблиця 20

Температура (°C)/тривалість перемішування	2	10	20	25	30
2 дні	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін
8 днів	Без змін	Без змін	Збільшення вмісту А	Перетворення в А	Перетворення в А
24 дні	Збільшення вмісту А	Збільшення вмісту А	Перетворення в А	Перетворення в А	Перетворення в А

Таблиця 21

Температура (°C)	25	35	50	70
Через 24 години	Без змін	Збільшення вмісту А	Перетворення в А	Перетворення в А

Також досліджені стабільність вільної основи, гідрохлориду, малеату, моногідрату DL-лактату, мезилату та гемі-тартрату N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-

пропенаміду в розчині (таблиця 22), в твердому стані (таблиця 23) та в присутності сумішей інертних наповнювачів (таблиця 24).

Таблиця 22. Стабільність розчину

	Сольова форма											
	Основа 99,41%		Мезилат 99,30%		Тартрат 99,62%		Гідрохлорид 99,63%		Моногідрат DL-лактата 99,51%		Малеат 99,48%	
Без посиленого впливу (площа, %)	% ПР [аналіз]	CL	% ПР [аналіз]	CL	% ПР [аналіз]	CL	% ПР [аналіз]	CL	% ПР [аналіз]	CL	% ПР [аналіз]	CL
2 мг/мл розчину/суспензії з 100 мл лактатного буферу, pH 3,5 протягом 1 тижня при 50°C												
pH вихідної суміші	3,60		3,48		3,58		3,52		3,57		3,51	
Дані по стабільності	1,47 [97,21]	A	1,60 [99,25]	A	1,53 [96,89]	A↓*	1,30 [96,61]	A↓*	1,31 [99,12]	A↓*	1,59 [97,48]	A↓*
2 мг/мл розчину/суспензії у воді протягом 1 тижня при 50°C												
pH вихідної суміші	9,59		6,55		6,82		5,93		6,30		5,40	
Дані по стабільності	0,73 [98,73]	A↓	1,16 [99,30]	A	1,21 [98,91]	A↓	0,89 [97,53]	A↓*	1,22 [98,85]	A↓	0,80 [97,26]	A↓
2 мг/мл розчину/суспензії в метанолі протягом 1 тижня при 50°C												
Дані по стабільності	1,50 [100,2]	A	0,62 [101,2]	A	0,86 [100,5]	A↓	0,38 [99,25]	A	0,71 [102,8]	A	0,83 [100,7]	A
2% розчину/суспензії, 1 день при КТ												
0,5% КМЦ	0,64 [98,07]	A	0,74 [79,72]	A↓↓	0,62 [79,98]	A↓↓	0,46 [85,28]	A↓↓	0,49 [77,50]	A↓↓	0,58 [77,42]	A↓↓
0,5% ГПМЦ 4000	0,65 [100,4]	A	0,66 [97,30]	A	0,54 [97,54]	A	0,43 [100,0]	A	0,41 [96,42]	A	0,60 [94,63]	A
0,5% Klucel HF	0,65 [99,28]	A	0,66 [97,63]	A	0,58 [96,39]	A	0,43 [100,6]	A	0,43 [96,99]	A	0,55 [96,78]	A
0,8% Tween 80	0,67 [98,91]	A	0,63 [98,05]	A	0,54 [96,60]	A	0,43 [97,83]	A	0,42 [95,06]	A	0,66 [96,83]	A
5% розчин, 1 день при КТ (розбавлений у співвідношенні 1:100 в буфері з pH 6,8)												
Дані по стабільності	0,69 [100,4]	A↓	0,78 [99,30]	A	0,71 [98,39]	A↓	1,40 [98,91]	A↓	0,52 [99,24]	A↓	0,67 [97,92]	A↓

Таблиця 23. Стабільність в твердому стані

	Сольова форма											
	Основа		Мезилат		Тартрат		Гідрохлорид		Моногідрат DL-лактата		Малеат	
	% ПР [аналіз]	CL	% ПР [аналіз]	CL	% ПР [аналіз]	CL	% ПР [аналіз]	CL	% ПР [аналіз]	CL	% ПР [аналіз]	CL
Об'ємна стабільність, 2 тижні												
50°C	0,71 [97,76]	A	0,80 [99,35]	A	0,84 [99,48]	A	0,44 [99,38]	A	0,43 [99,31]	A	0,71 [102,2]	A
50°C/75% BB	0,66 [98,61]	A	1,20 [100,0]	A	1,36 [97,66]	A	0,56 [99,04]	A	0,43 [99,86]	A	0,58 [100,0]	A
50°C/20% води	0,72 [99,48]	A	1,48 [97,36]	A	1,61 [97,07]	A	0,56 [100,6]	A	0,51 [100,3]	A	0,71 [101,1]	A
Дослідження впливу світла												
1200 кЛк (300 – 800 нм)	2,22 [99,39]	B	1,16 [98,28]	B	0,82 [100,4]	A	2,58 [98,15]	C	1,68 [98,65]	C	3,02 [96,72]	D
Об'ємна стабільність, 1 тиждень (PPPG)												
80°C	Перехід до помірної температури		Без змін		Без змін		Без змін		Без змін		Без змін	
80°C/75% BB	Без змін		Без змін		Без змін		Без змін		Без змін		Без змін	
Корудуюча здатність												
Зовнішній вигляд	A		A		A		A		A		A	

1. ПР = повна кількість продуктів розкладання (площа, %). Повна кількість продуктів розкладання в % (ПР) та результат аналізу м ожуть не дорівнювати 1 00%, оскільки в відносні значення коефіцієнтів чутливості для нествановлених д омішок не визначали.

2. Аналізи проводили з використанням зовнішнього стандарту при співставленні з свіжоприготовленим стандартом відповідної солі.

3. = суспензія; \* = прозорий розчин після посиленого впливу; 44 = після посиленого впливу не міг повністю розчинитися в розчиннику для зразку.  
4. Зовнішній вигляд: A – без змін, B – невелике знебарвлення, C – середнє знебарвлення, D – сильне знебарвлення

Таблиця 24 Стабільність сумішей

	Сольова форма									
	Основа		Мезилат		Тартрат		Гідрохлорид		Моногідрат DL-лактату	
	% ЛВ	%ПР	% ЛВ	%ПР	% ЛВ	%ПР	% ЛВ	%ПР	% ЛВ	%ПР
Стабільність при 50°C/75% ВВ, 2 тижні										
Стандарт	99,5	0,5	99,5	0,5	99,4	0,6	99,7	0,3	99,6	0,4
Суміш 1	98,8	1,2	99,2	0,8	98,8	1,2	99,4	0,6	99,4	0,6
Суміш 2	99,4	0,6	99,3	0,7	98,7	1,3	99,5	0,5	99,6	0,4
Суміш 3	99,3	0,6	99,3	0,7	98,7	1,3	99,4	0,6	99,5	0,5
Суміш 4	99,4	0,5	99,2	0,8	98,7	1,3	99,5	0,5	99,5	0,5
Суміш 5	99,2	0,8	99,2	0,8	98,7	1,3	99,5	0,5	99,5	0,5
Суміш 6	99,4	0,6	99,3	0,7	98,7	1,3	99,5	0,5	99,3	0,6
Суміш 7	99,5	0,5	99,4	0,6	98,7	1,3	99,5	0,5	99,5	0,5
Суміш 8	98,6	0,6	-	-	98,7	1,3	99,5	0,5	99,4	0,6

1. Використовували свіжоприготовлені стандарти; 2. ПР = повна кількість продуктів розкладання (площа, %) та ЛВ = лікарська речовина (площа, %); 3. - = не проводили

Суміш 1:	50% ПВП (полівінілпіролідон) + 50% кросповідон
Суміш 2:	50% крохмаль 1500 + 50% MCC 102
Суміш 3:	5% ПВП + 5% кросповідон + 10% крохмаль 1500 + 80% MCC 102
Суміш 4:	99% лактоза + 1% БГТ/БГА (бутилгідрокситолуол/бутилгідроксианізол)
Суміш 5:	99% маніт + 1% БГТ/БГА
Суміш 6:	50% маніт + 47% HPCLH21 + 1% БГТ/БГА + 2% стеарат магнію (Примітка: 1% стеарат магнію спочатку змішували з сіллю)
Суміш 7:	50% цетиловий спирт + 49% HPCLH21 + 1% стеарат магнію
Суміш 8:	100% поліетиленгліколь 3350

Вільна основа, гідрохлорид, DL-лактат, малеат, мезилат та тартрати N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду мають дуже гарні характеристики стабільності та в розчині, та в твердому стані. Спостерігається приблизно 1,5% повний розклад

всіх солей та вільної основи в розчині в лактатно-му буфері (pH 3,5), воді та метанолі. Солі також мають дуже високу стабільність у всіх досліджених розчинах (в КМЦ (карбоксиметилцелюлоза), ГПМЦ (гідроксипропілметилцелюлоза), Klucel та Tween-80).

Крім того, вільна основа, гідрохлорид, DL-лактат, малеат, мезилат та тартрат N-гідрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенаміду також мають дуже високу стабільність у сумішах з інертними наповнювачами, дослідженими після витримання протягом 2 тижнів при 50°C/75% ВВ.

#### Додаткові дослідження

Проведені додаткові дослідження розчинності зазначених нижче солей у воді та при рН 1 шляхом суспендування 5-15 мг солі в 1 мл розчиннику. Зразкам давали прийти в рівновагу при температурі навколишнього середовища протягом не ме-

нше 20 годин. Надосадову рідину фільтрували та використовували для визначення розчинності, яке проводили гравіметрично, для визначення розчинності у воді та за допомогою спектроскопії в УФ-видимій області при рН 1. Твердий залишок аналізували за допомогою ПРРГ. Крім того, тверді зразки вказаних нижче солей витримували при 93% ВВ протягом 7 або 10 днів. Потім їх аналізували за допомогою ПРРГ та ТГА, якщо останній здавався необхідним. Можна було виявити тільки необоротні або повільно оборотні явища. Результати приведені нижче в таблиці 25.

Таблиця 25

Сіль (Відношення основи:поверхнево- активної речовини)	Розчин (EQ t > 20 год.)				Твердий стан (EQ 93% ВВ)  Ступінь кристалічності та форма за даними ПРРГ ВПС за даними ТГА
	Вода		рН 1		
	S мг/мл	Ступінь кристалічності та форма за даними ПРРГ	S мг/мл	ПРРГ	
Ацетат (1:1)	2,18	Непогана В (нова форма)	0,27	Відповідає гідрохлориду	Непогана В ВПС=8,8% (105°C)
Бензоат (1:1)	0,69	Прекрасна В (нова форма)	0,50	Відповідає гідрохлориду	Без змін (7 днів)
Цитрат	1,25	Без змін	0,28	Відповідає гідрохлориду	Без змін (10 днів)
Фумарат (2:1)	0,41	Прекрасна С (нова форма)	0,35	Відповідає гідрохлориду	Без змін (10 днів)
Гентизат	0,25	Без змін	0,30	Відповідає гідрохлориду	Без змін (10 днів)
Малат	1,38	Без змін	0,42	Відповідає гідрохлориду	Без змін (10 днів)
Малонат	1,92	Аморфна речовина	0,49	Відповідає гідрохлориду	Без змін (10 днів)
Пропіонат	4,19	ДН залишок вільної основи	0,34	Відповідає гідрохлориду	Погана кристалічність
Фосфат	6,26	(погана кристалічність) Без змін	0,61	Відповідає гідрохлориду	Без змін (7 днів)
Сукцинат	0,39	Прекрасна С (нова форма)	0,29	Відповідає гідрохлориду	Без змін (10 днів)

Як можна бачити з приведеної вище таблиці 25, більшість солей не зазнає яких-небудь необоротних перетворень після зберігання при 93% ВВ протягом 7 або 10 днів. Однак виявлено наступне: ацетат перетворювався в нову форму, яка була виділена після встановлення рівноваги солі у воді. Напевно, ця нова форма являє собою гідрат.

Тверді залишки після встановлення рівноваги у воді досліджені за допомогою ПРРГ та інших методик, якщо це вважалось за необхідне. Результати можна підсумувати наступним чином:

- Не виявлені структурні зміни для цитрату, гентизату, малату та фосфату.
- Твердий залишок приведенного в рівновагу пропіонату містив тільки вільну основу.

- Ацетат, бензоат, фумарат та сукцинат перетворювалися в нові поліморфні форми.

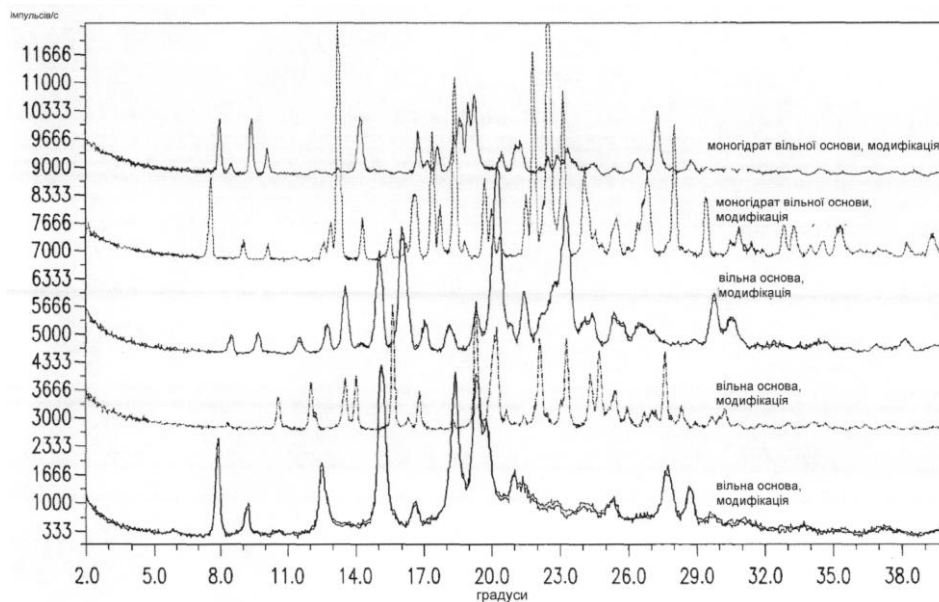
Оскільки аналіз за допомогою ПРРГ показав, що у всіх випадках, крім пропіонату, розчин знаходився в рівновазі з відповідною сіллю, розчинності у воді, приведені в таблиці 25, типові для солей (Chapter 2, in Handbook of Pharmaceuticals Salts; Authors: M. Pudipeddi, A. T. M. Serajuddin, D. J. W. Grant, and P. H. Stahl).

Під час встановлення рівноваги в розчинах в буфері при рН 1 всі солі перетворювалися в хлорид. Це проявлялось у вузькому діапазоні даних розчинності, що спостерігаються, які завжди знаходились в діапазоні від 0,3 до 0,6 мг/мл (S = 0,25 мг/мл для хлориду).

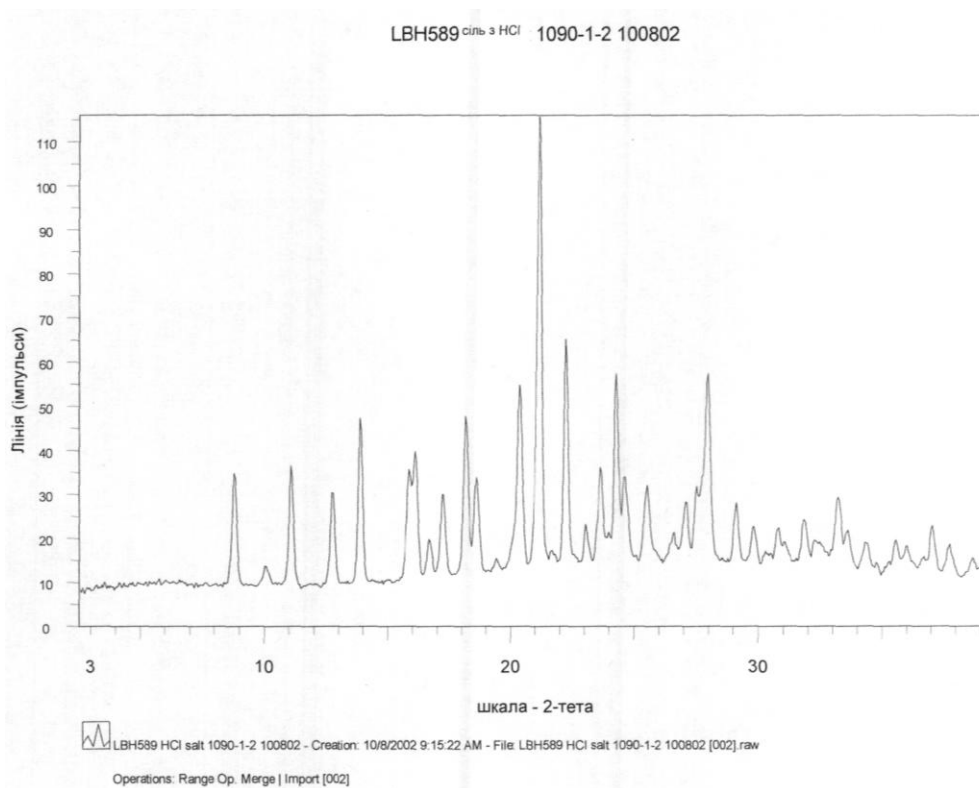


Хоча даний винахід описано вище за допомогою кращих варіантів здійснення, зрозуміло, що без відхилення від основних положень, розкритих в даному винаході, в нього можна внести численні зміни та модифікації. У відповідності до цим передбачається, що всі такі зміни та модифікації

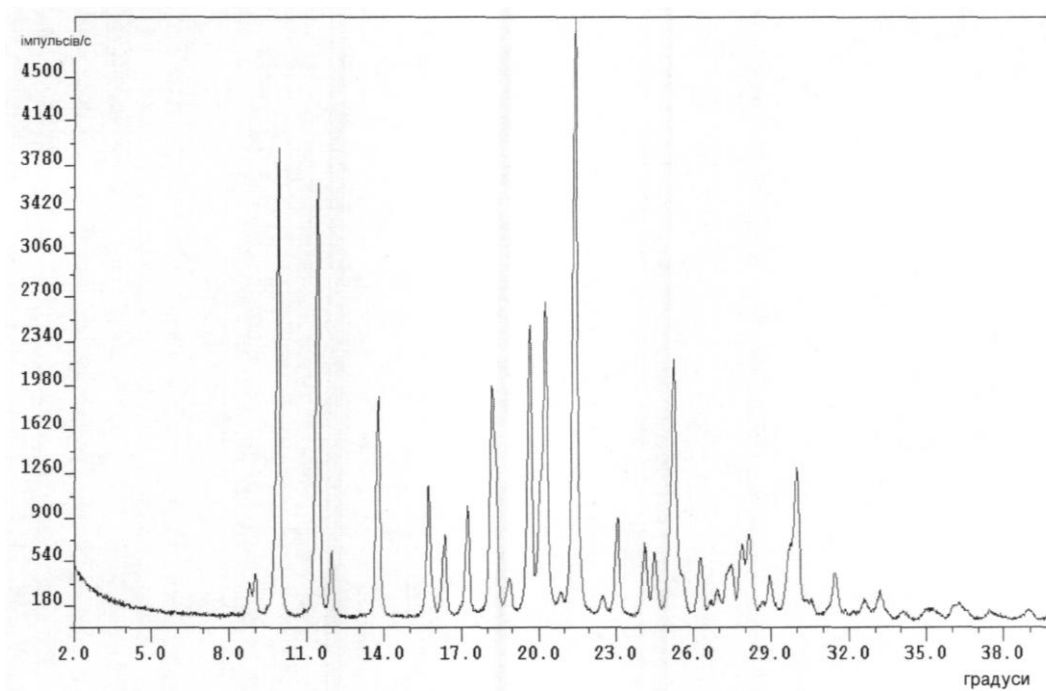
входять в суть та в широкому сенсі в обсяг Формули винаходу, що додається. Всі заявки на патенти, патенти та інші публікації, процитовані в даному винаході, у всій своїй повноті включені в даний винахід як посилання.



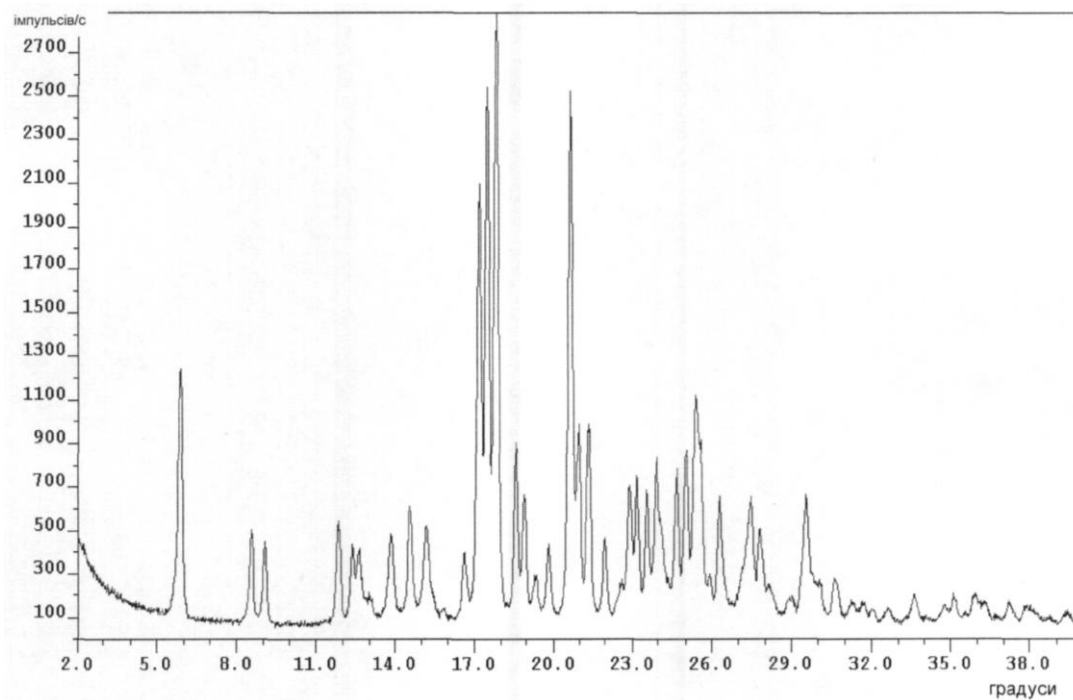
Фіг. 1



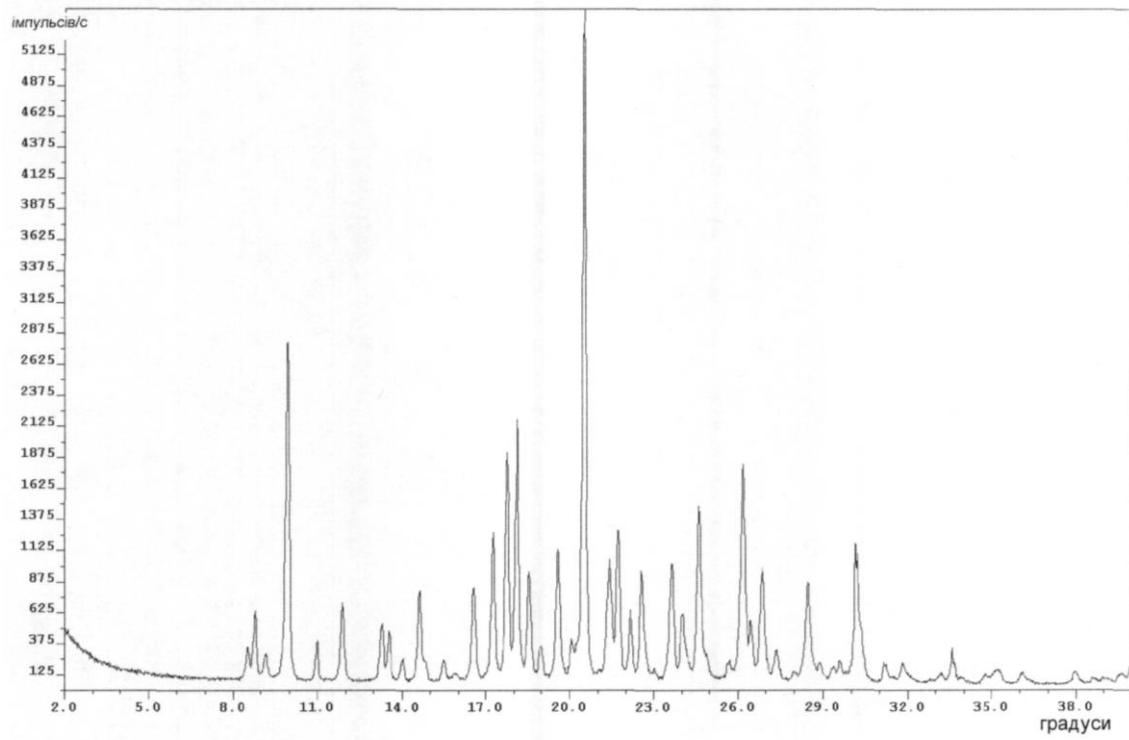
Фіг. 2



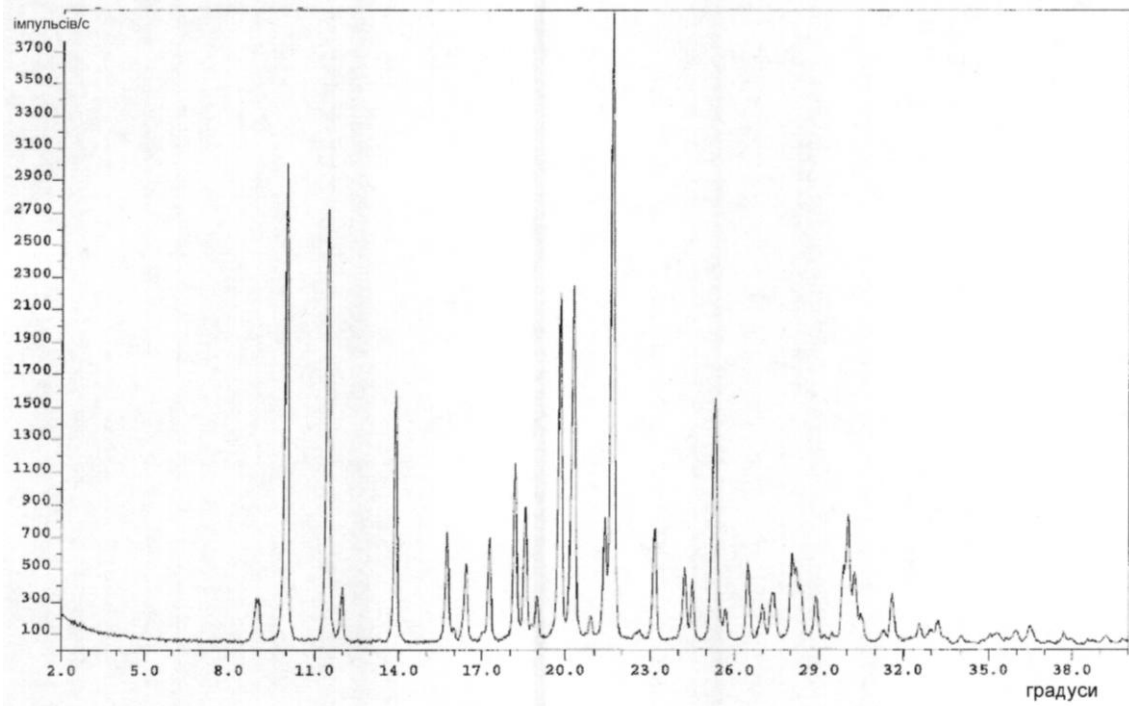
Фіг. 3А



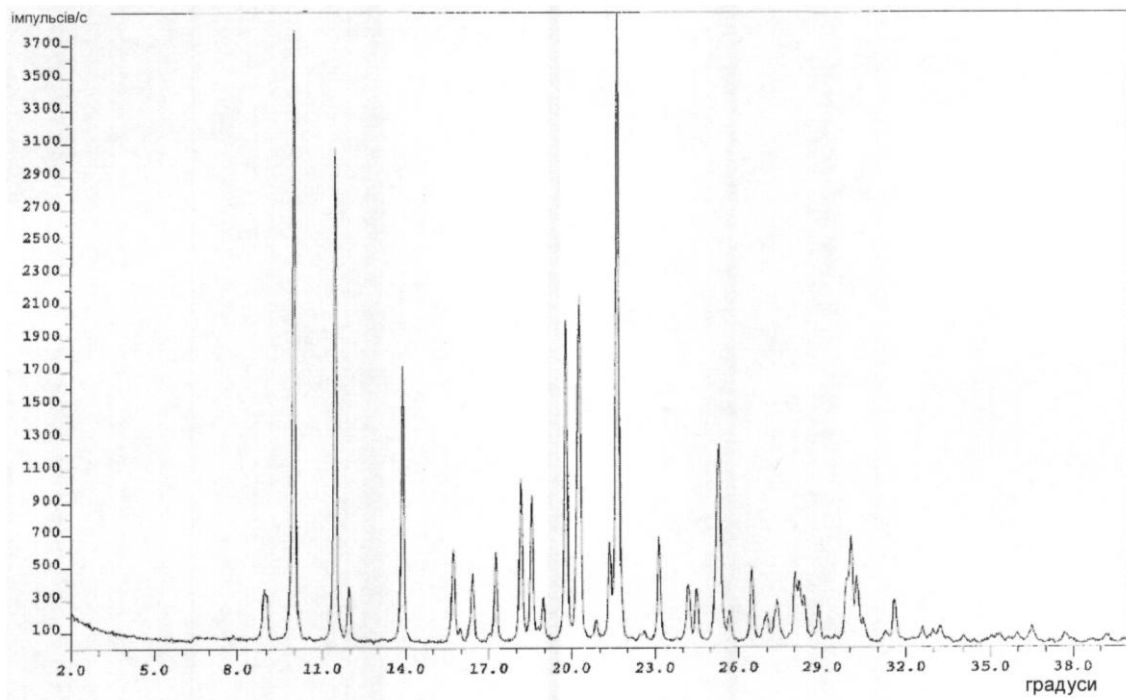
Фіг. 3В



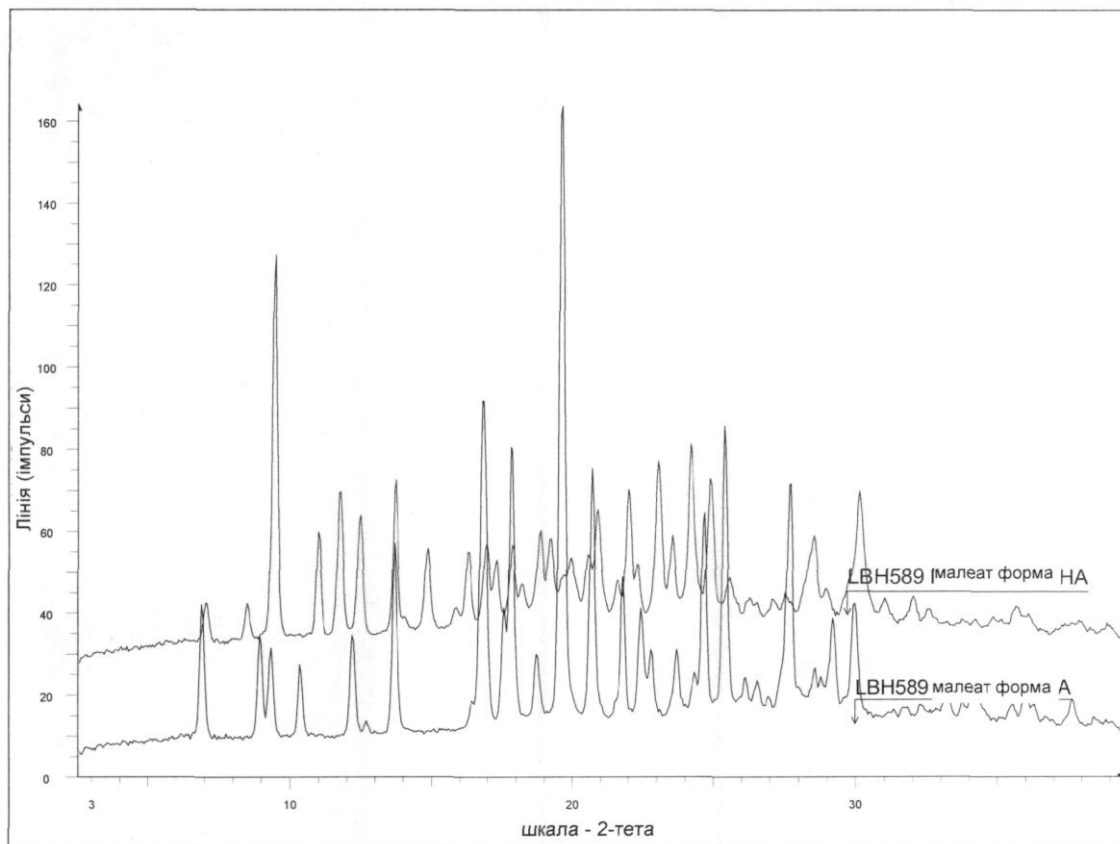
Фіг. 3С



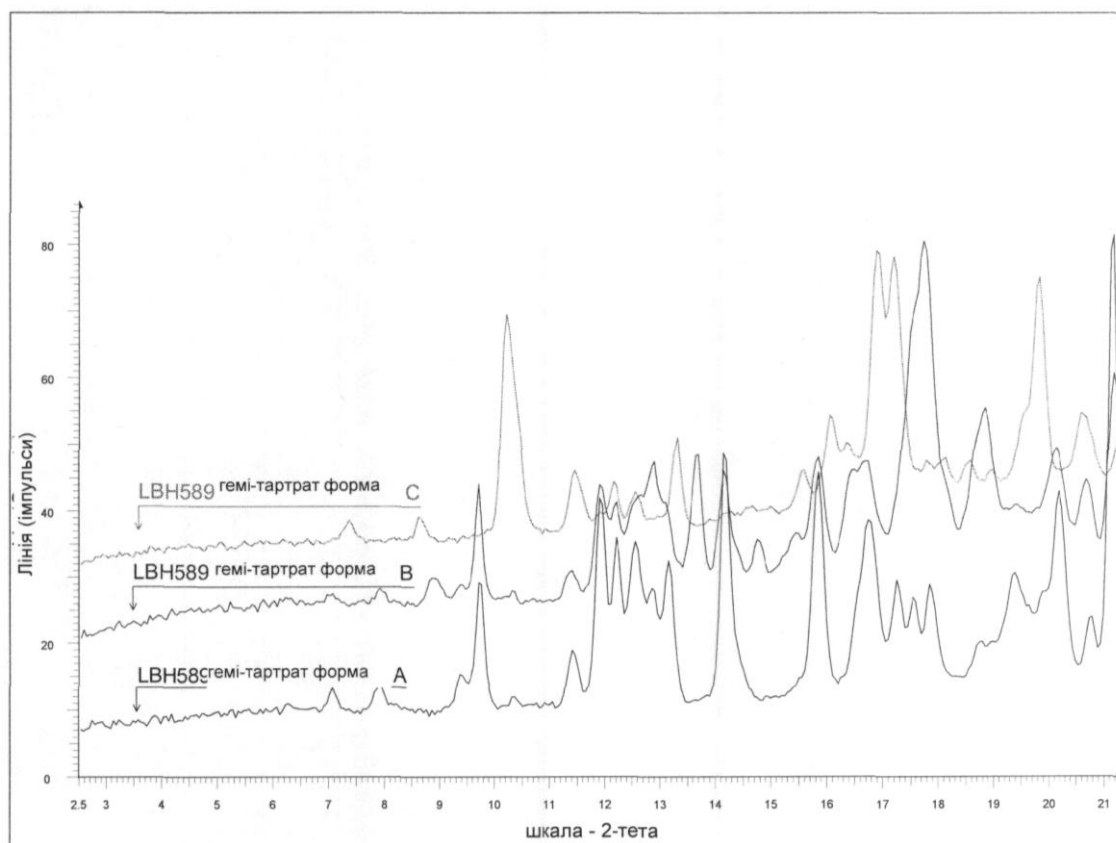
Фіг. 3D



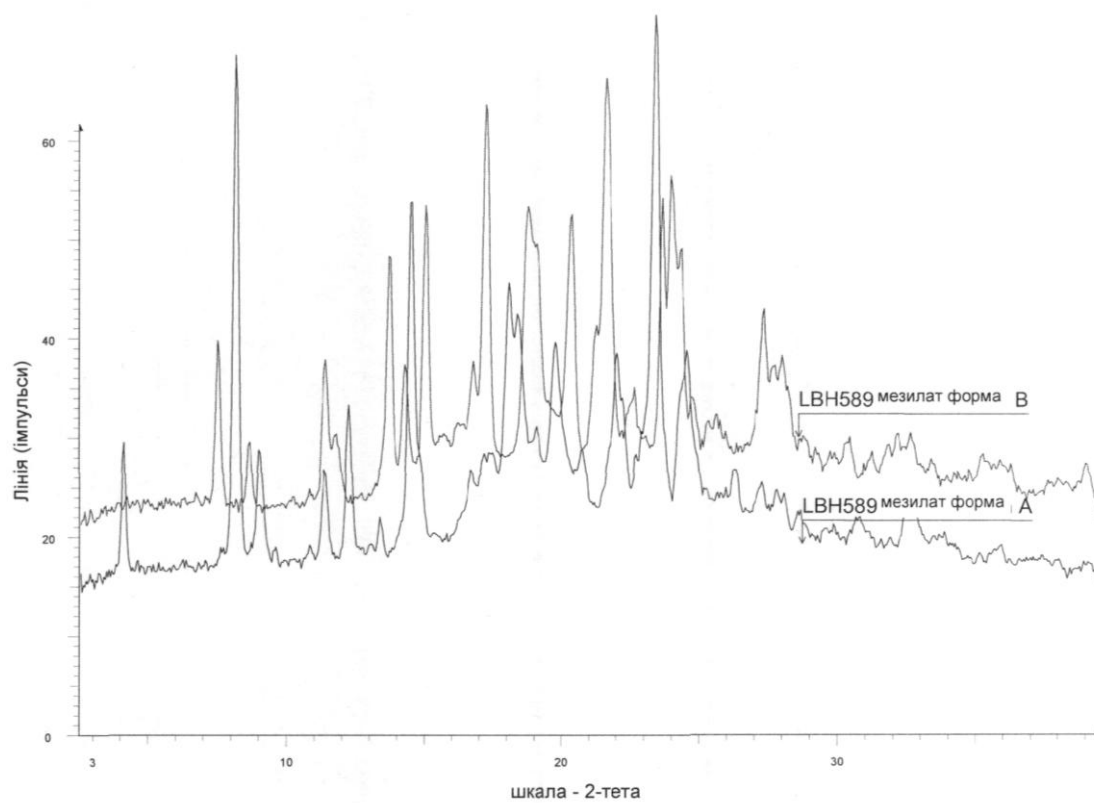
Фіг. 3E



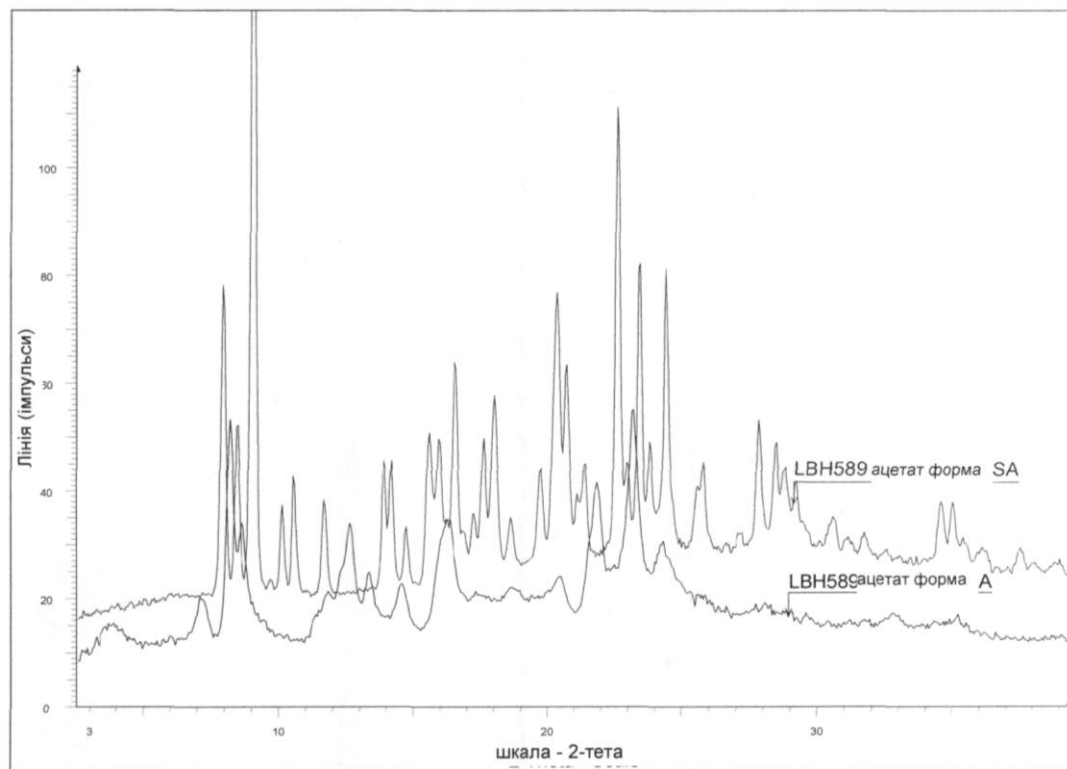
Фіг. 4



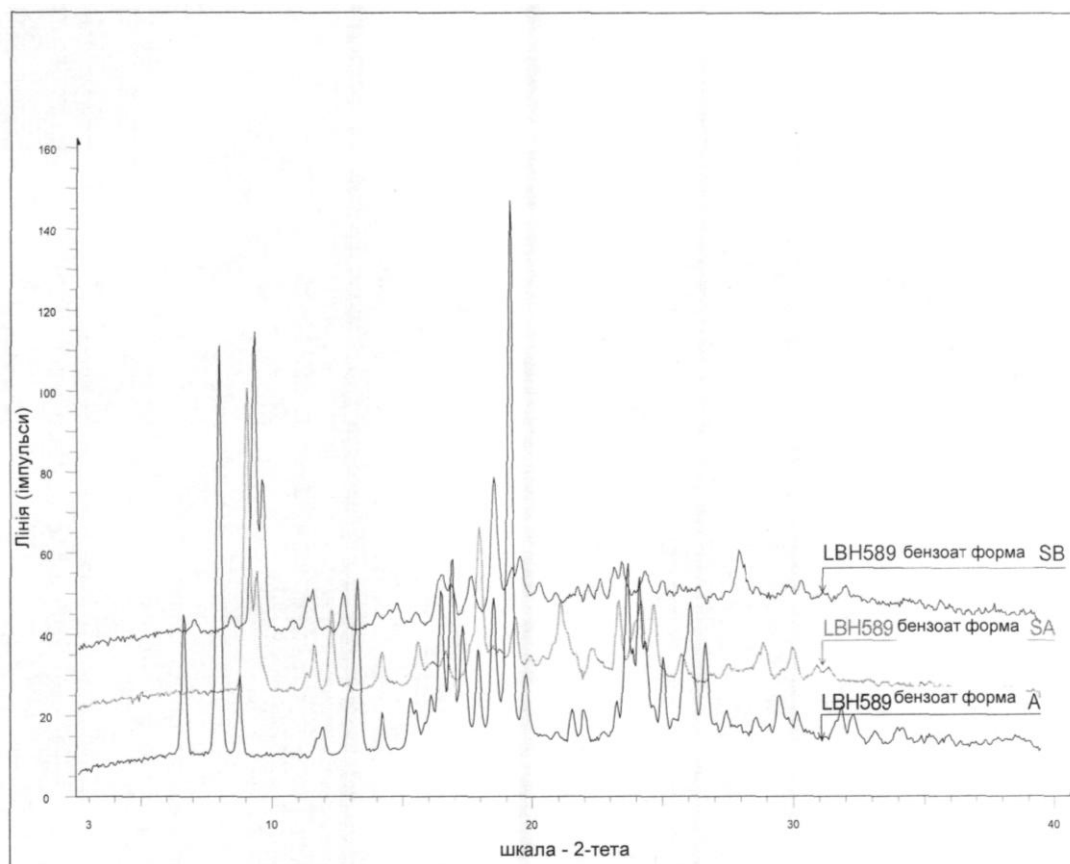
Фіг. 5



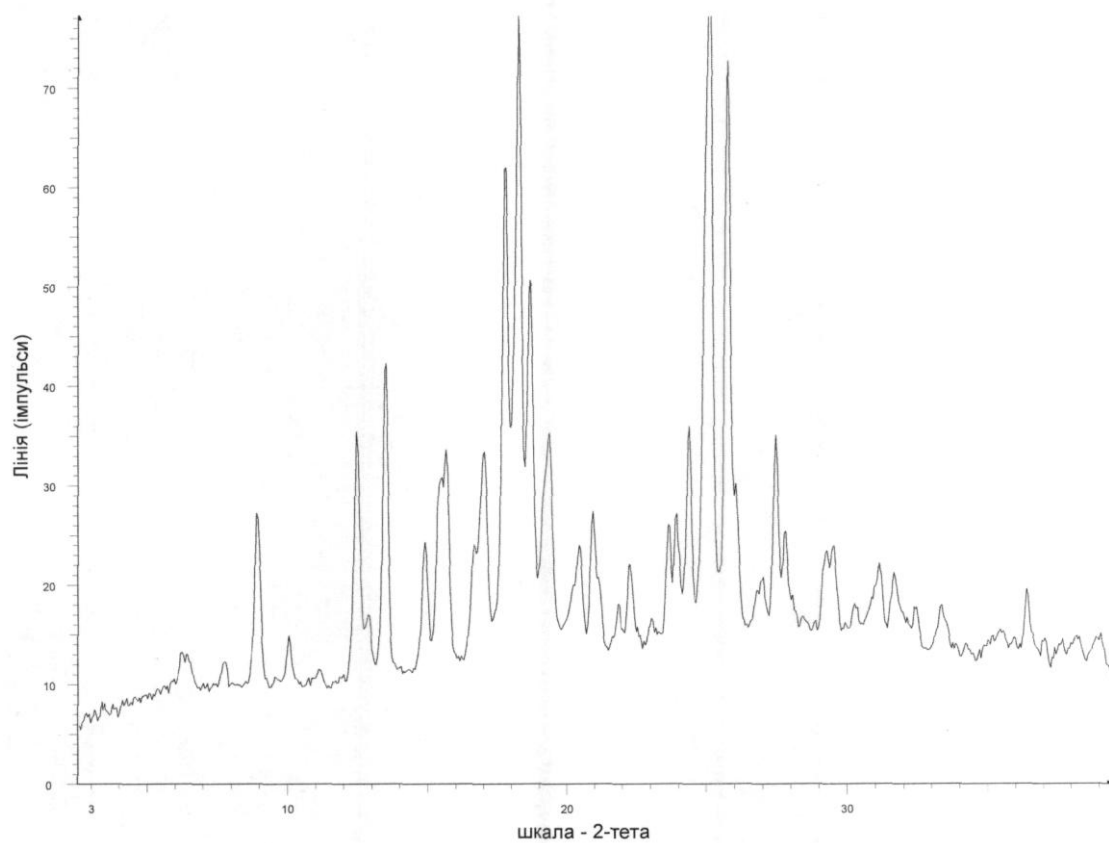
Фіг. 6



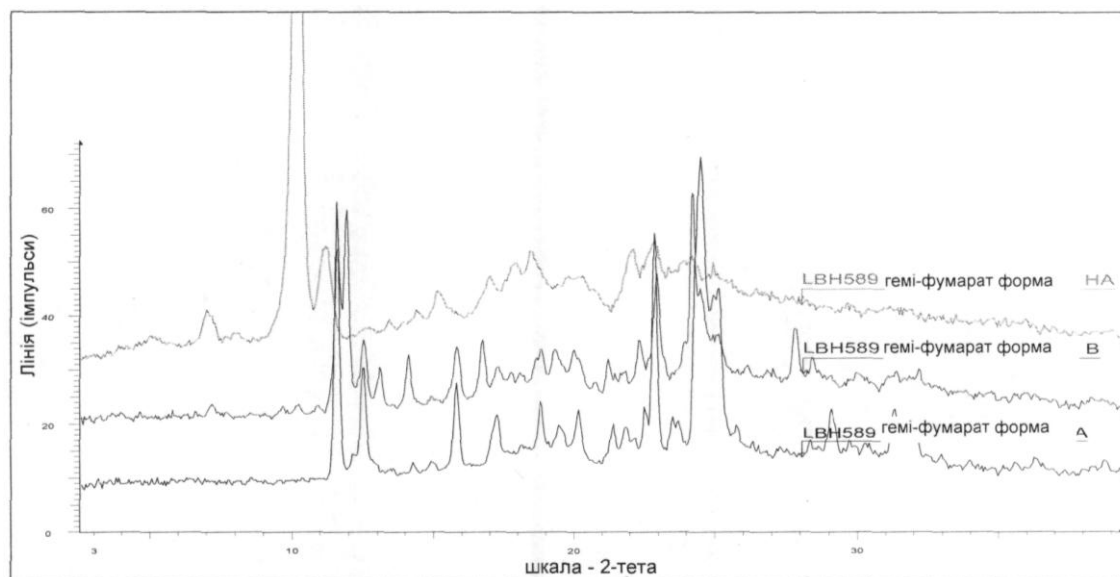
Фіг. 7



Фіг. 8



Фіг. 9

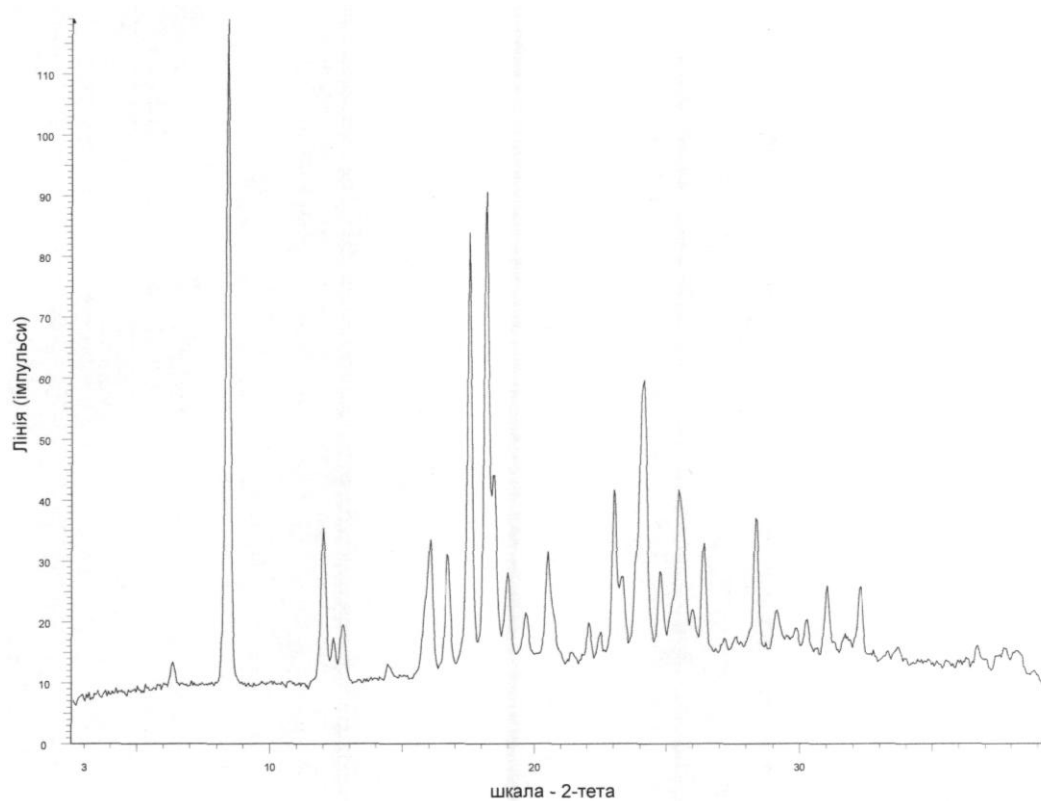


Фіг. 10

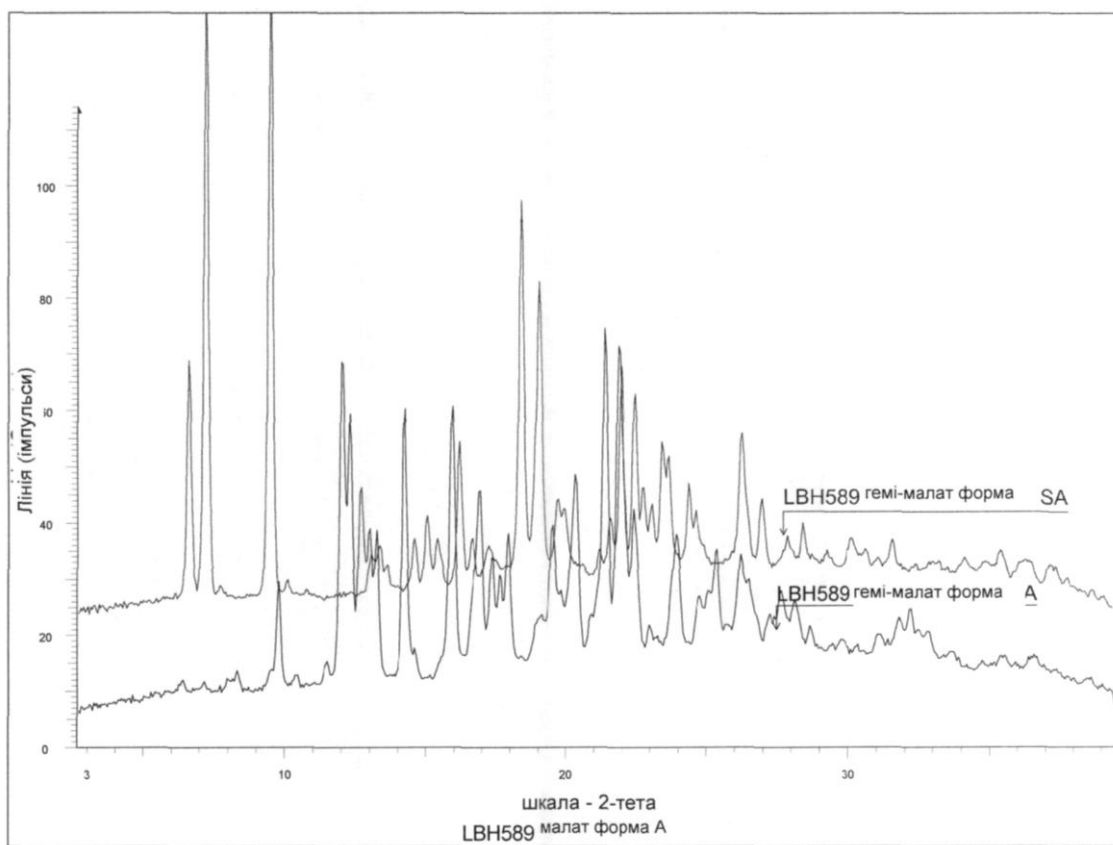
63

95289

64

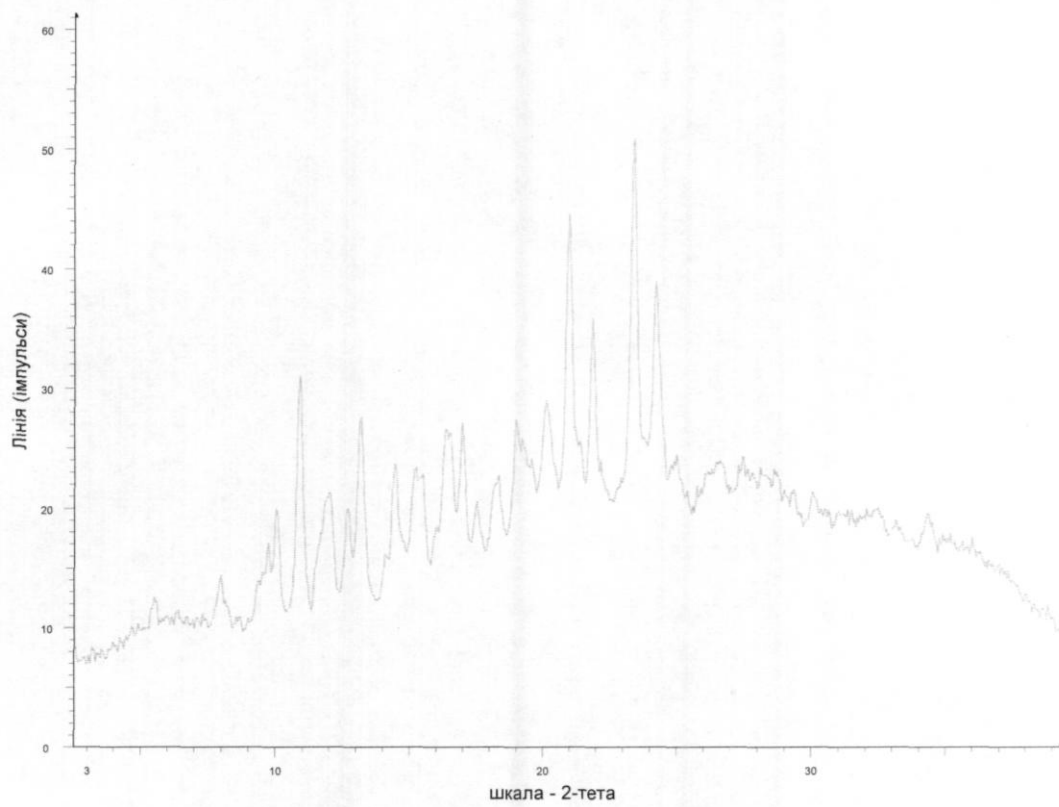


Фіг. 11

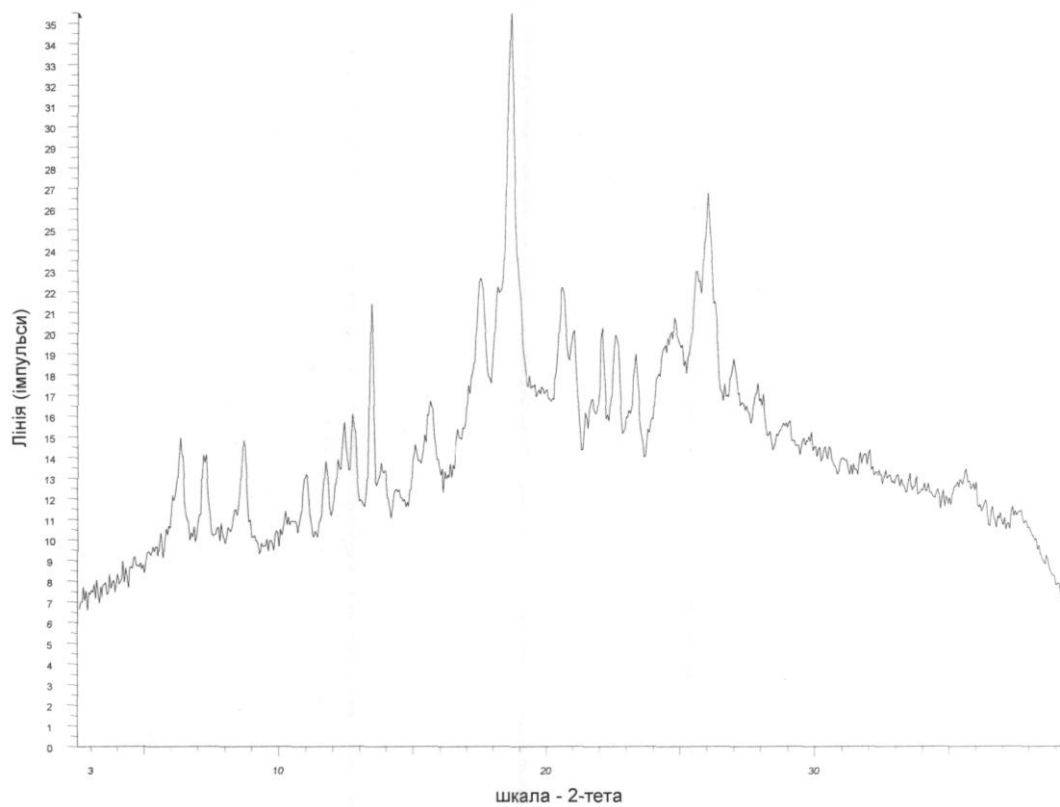


Фіг. 12

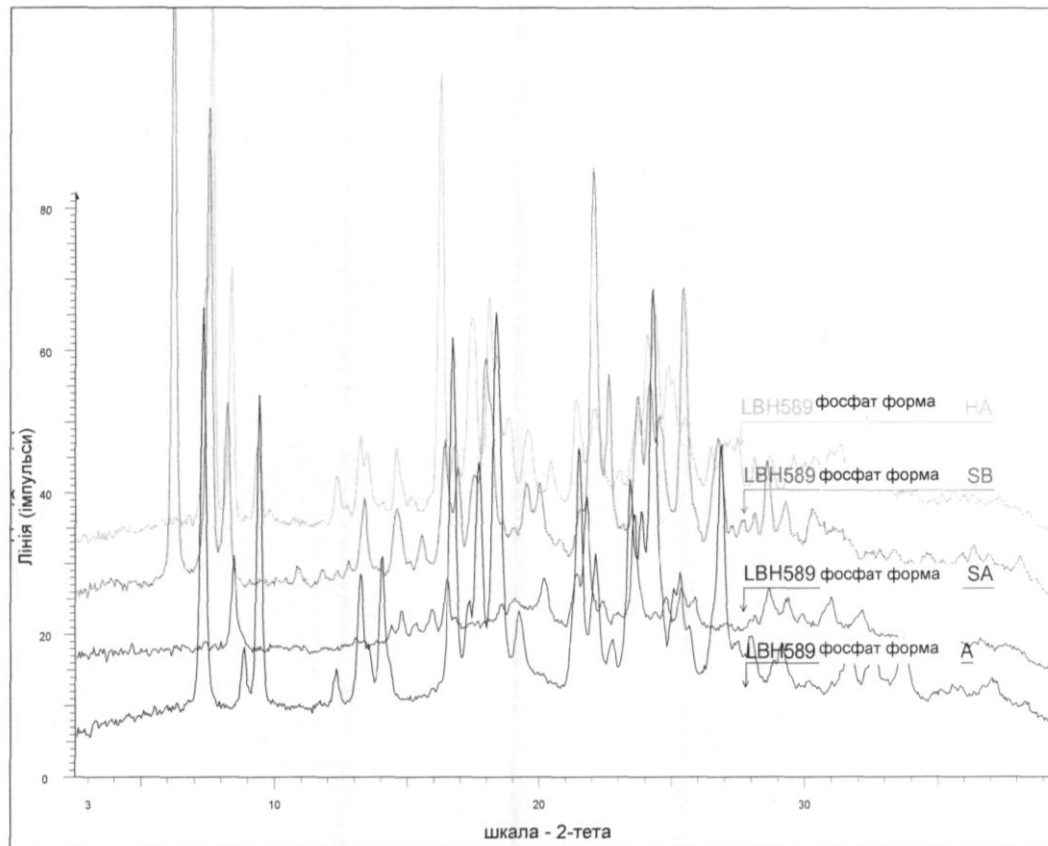




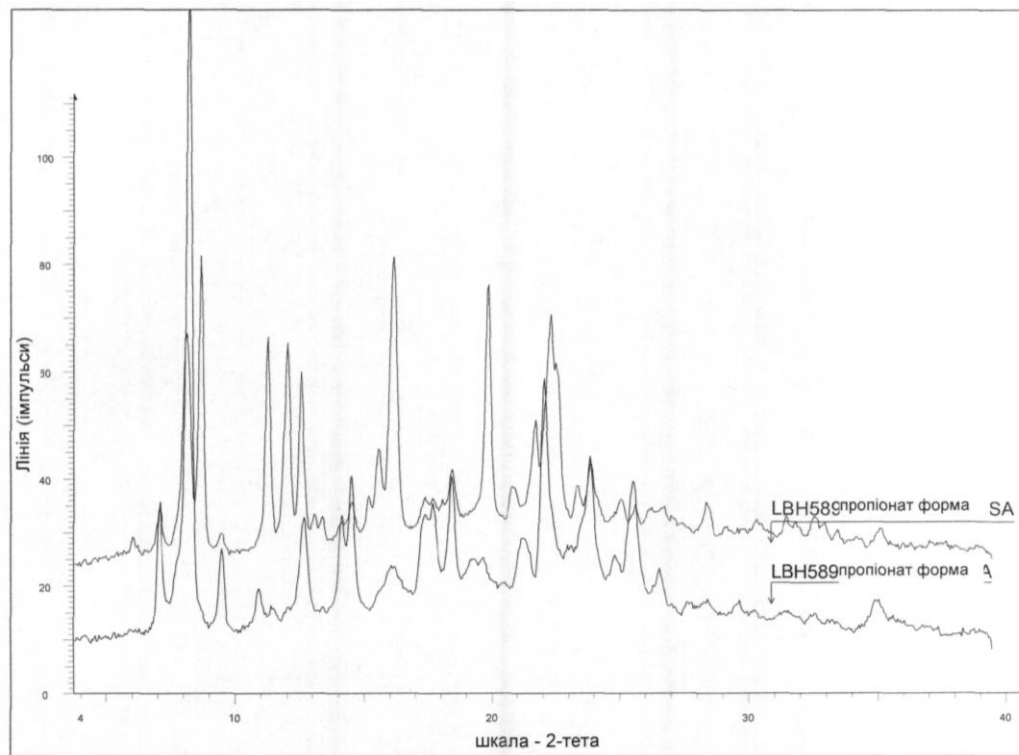
Фіг. 13



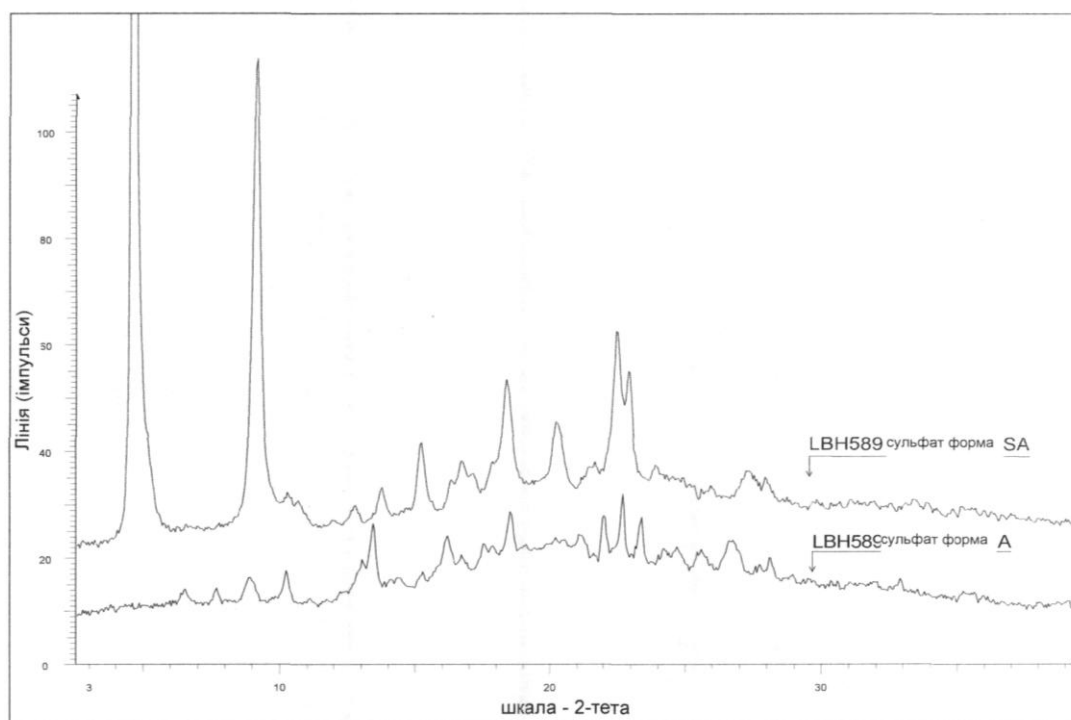
Фіг. 14



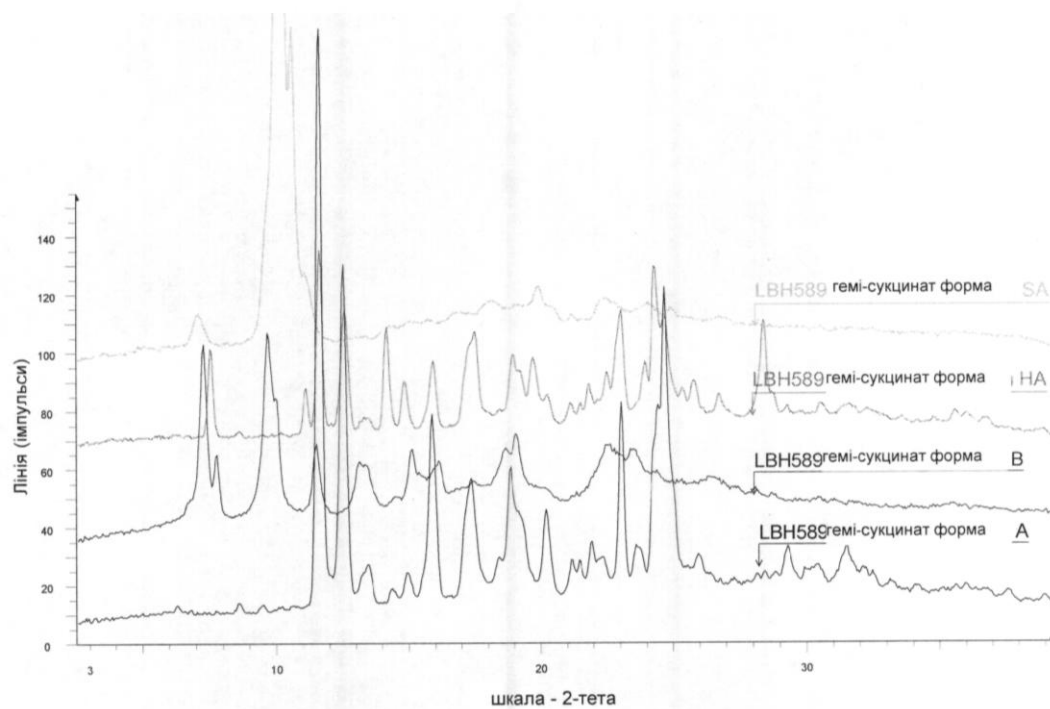
Фіг. 15



Фіг. 16



Фіг. 17



Фіг. 18