I515179

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I515179 B**

(45)公告日： 中華民國 105 (2016) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：103124314 (22)申請日： 中華民國 96 (2007) 年 06 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07D209/14 (2006.01)*

(30)優先權：2006/06/12 美國 60/804,517

2007/01/03 美國 60/883,224

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：艾斯莫格魯 穆瑞 ACEMOGLU, MURAT (TR)；巴瓦 裘金德 S BAJWA, JOGINDER S. (US)；卡賓斯基 皮爾特 KARPINSKI, PIOTR (US)；帕普薩奇 狄米崔 PAPOUTSAKIS, DIMITRIS (GR)；史賴德 喬爾 SLADE, JOEL (US)；史多瓦瑟 法蘭克 STOWASSER, FRANK (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 6833384B2

Remiszewski, S. W., "N-Hydroxy-3-phenyl-2-propenamides as Novel Inhibitors of Human Histone Deacetylase with in Vivo Antitumor Activity: Discovery of (2E)-N-Hydroxy-3-[4-[[(2-hydroxyethyl) [2-(1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]-phenyl]-2-propenamide (NVP-LAQ824)"J. Med. Chem. 2003, 46, 4609-4624 第 4611 頁化合物 21、23，第 4612 頁表 1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：13 共 57 頁

(54)名稱

N-羥基-3-〔4-〔〔〔2-（2-甲基-1H-吲哚-3-基）乙基〕胺基〕甲基〕苯基〕-2E-2-丙烯醯胺之多晶型

POLYMORPHS OF N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-YL)ETHYL]AMINO] METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE

(57)摘要

本發明係關於以各種方法製備之 N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼及其鹽之多晶型。

Polymorphic forms of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl] phenyl]-2E-2-propenamide free base and salts thereof are prepared by various processes.

指定代表圖：

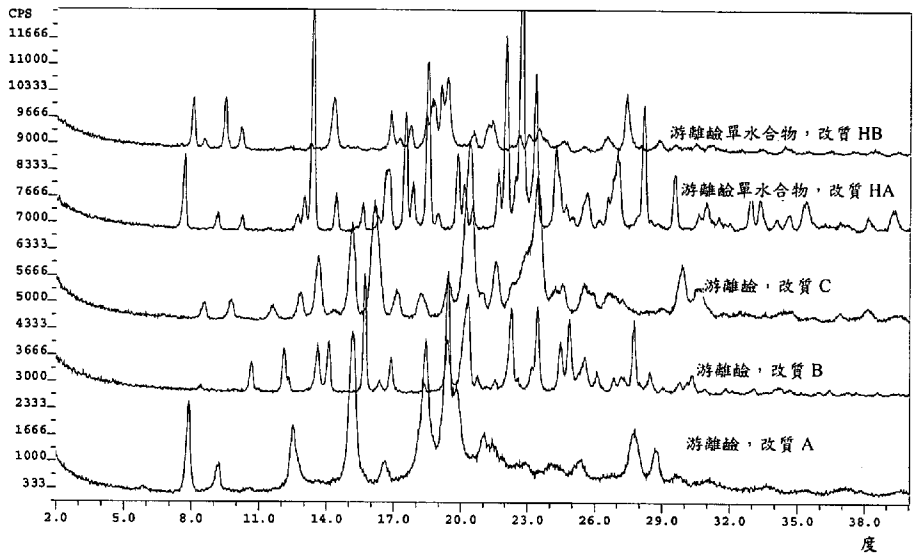
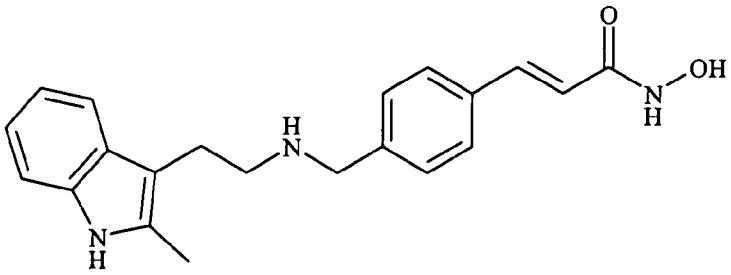

CPS
11666
11000
10333
9666
9000
8333
7666
7000
6333
5666
5000
4333
3666
3000
2333
1666
1000
333
游離鹼單水合物，改質 HB
游離鹼單水合物，改質 HA
游離鹼，改質 C
游離鹼，改質 B
游離鹼，改質 A
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
度

圖 1

特徵化學式：


O
OH
N
H
H
N
N
H

(I)

I515179

公告本

發明摘要

※ 申請案號： 103124314 (由96120847分割)

※ 申請日： 96.6.8 ※IPC 分類：C07D209/14 (2006.01)

【發明名稱】

N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之多晶型

POLYMORPHS OF N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-YL)ETHYL]AMINO]METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE

【中文】

本發明係關於以各種方法製備之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼及其鹽之多晶型。

【英文】

Polymorphic forms of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide free base and salts thereof are prepared by various processes.

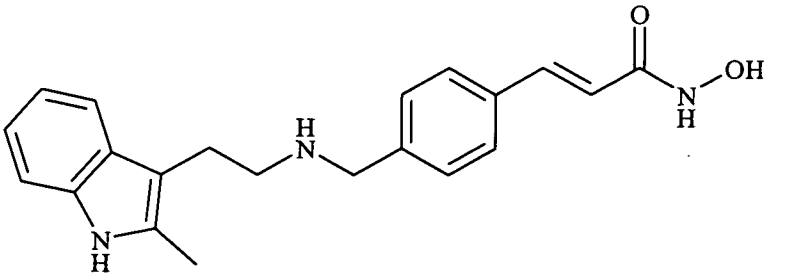
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之多晶型

POLYMORPHS OF N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-YL)ETHYL]AMINO]METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE

【技術領域】

本發明關於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之結晶型或多晶型、以及其製法、包括彼等之醫藥組合物及使用該化合物之治療方法。

【先前技術】

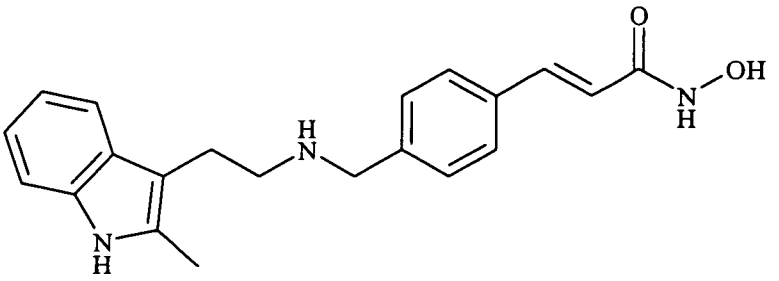
多晶型代表物質存在有超過一種的結晶結構。化學物質以超過一種結晶變化形式結晶之能力對於藥物之物理化學性質、儲存時間、溶解度、調配物性質及加工性具有顯著影響。此外，藥物之作用會受到藥物分子之多晶型影響。不同之多晶型在體內可能具有不同攝取速率，導致低於或高於所需之生物活性。在極端情況下，非所需之多晶型甚至會呈現出毒性。製造期間出現未知多晶型態可能具有極不良之影響。

因此，了解並控制多晶型在將可新藥物導入市場時可提供明確之有利點。首要的是，對藥物產物預測任何可能之多晶型可用於減低藥物製造或儲存期間受其他多晶型污染之可能性。無法清楚的描述污染在某些情況下會造成致命的結果。製造期間使非所需之多晶型結晶可能意味著生產線數週甚至數個月的停工，同時科學家需尋找並修正

該新結晶型之肇因或進行另一回合的試驗以獲得新晶型的上市認可。

第二，了解可能的結晶結構在某些情況下可使研究者讓化合物所需之性質如溶解度、調配性、加工性及儲存性達到最大。在新藥物發展初期了解此等因素可能意味著更有效、更穩定或更便宜製造之藥物。

化合物N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺(或者為N-羥基-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯醯胺)如WO 02/22577所述具有下式(I)：



(I)

該化合物具有有價值之醫藥性質，因此該化合物可用作例如治療對於組織蛋白脫乙醯酶活性的抑制作用有反應之疾病用之組織蛋白脫乙醯酶抑制劑。已知悉潛在多晶型之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺可用於發展適宜之劑型，因為在臨床或穩定性研究期間無法利用單一之多晶型可能導致一批到另一批次之已使用或研究之確實劑型無法相比較。一旦選用，則重要的是多晶型可被再現性地製備且於所發展的劑型中在延長期間內仍保持不變。亦希望一種以高純度製造N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之方法，因為雜質的存在可能產生不希望之毒性作用。

WO 02/22577完全未提供有關N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之可能結晶改質。如今已意外發現下列特性化之不同結晶改質(新穎多晶型之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺)可藉由特

定選定之製程條件選擇，例如選擇溶劑系統、結晶時間等而製備。

【發明內容】

本發明係關於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的結晶型，及N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之鹽的實質上純的結晶型。

本發明進而關於一種醫藥組合物，其包括：

(a) 治療有效量之本發明實質上純的結晶型之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼或其鹽；及

(b)至少一種醫藥可接受性載劑、稀釋劑、載體或賦型劑。

本發明亦關於治療對組織蛋白脫乙醯酶活性之抑制作用有反應之疾病之方法，該方法包括為對需要該治療之個體投予治療有效量之本發明實質上純的結晶型之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼或其鹽。

【圖式簡單說明】

圖1顯示本發明之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之A、B、C、H_A及H_B型之x-射線粉末繞射圖案。

圖2顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之馬來酸鹽之A及H_A型之x-射線粉末繞射圖案。

圖3顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-酒石酸鹽之A、B及C型之x-射線粉末繞射圖案。

圖4顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺

基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之甲烷磺酸鹽之A及B型之x-射線粉末繞射圖案。

圖5顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之乙酸鹽之A及S_A型之x-射線粉末繞射圖案。

圖6顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之苯甲酸鹽之A、S_A及S_B型之x-射線粉末繞射圖案。

圖7顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-富馬酸鹽之A、B及H_A型之x-射線粉末繞射圖案。

圖8顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-蘋果酸鹽之A及S_A型之x-射線粉末繞射圖案。

圖9顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之磷酸鹽之A、S_A、S_B及H_A型之x-射線粉末繞射圖案。

圖10顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之丙酸鹽之A及S_A型之x-射線粉末繞射圖案。

圖11顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之硫酸鹽之A及S_A型之x-射線粉末繞射圖案。

圖12顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-琥珀酸鹽之A、B、S_A及H_A型之x-射線粉末繞射圖案。

圖13A、13B及13C分別顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之DL-乳酸鹽之A、H_A及S_A型之x-射線粉末繞射圖案。

圖13D及13E分別顯示本發明N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之無水L-乳酸鹽及D-乳酸鹽之x-射線粉末繞射圖案。

【實施方式】

N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼可以新穎多晶型A、B、C、H_A及H_B型獲得。此等"結晶改質"(或"多晶型"、"多晶型"或"結晶型"，該等名詞可交替使用)之x-射線粉末繞射圖案、物理化學及藥物動力學性質及熱動態安定性不同。就本發明目的而言，各種水合物及溶劑化物形式均包含於"多晶型"之範圍中。本發明有關之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之結晶型係以圖1中所示之x-射線粉末繞射圖案(XRPD)特性化。

至於本文所用名詞"單離"及/或"實質上純的"意指超過50%之結晶N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其鹽係以本文所述形式之一存在，且較好至少70%，更佳為至少80%，且最佳為至少90%以本文所述結晶形式之一存在。

本發明第一具體例係關於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的多晶型A。其x-射線粉末繞射圖案顯示選自7.9、9.2、12.5、15.2、18.4、19.4、19.7、19.8、27.7及28.7 (2θ度)之最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖1中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的多晶型A。無水A型可自含水量低的乙醇-水溶液

(EtOH:H_2O=20:1)中直接單離。中度含水量(EtOH:H_2O=10:1及7.5:1)會產生A型及H_B型(A型之單水合物)之混合物。A型可溶於熱乙醇中，具有在約110℃下開始熔解接著在約130℃下分解之廣範圍熔點。在110℃之乾燥損失(LOD)小於0.7%。

本發明第二具體例係關於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的多晶型B。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自10.6、12.1、13.6、14.1、15.7、16.9、19.4、20.3、22.2、23.4、24.4、24.8、25.5及27.7 (2θ度)之最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖1中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的多晶型B。無水B型不溶於熱乙醇中；加熱後，在約187℃下未熔解即分解。在160℃之LOD小於0.15%。

本發明第三具體例係關於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的多晶型C。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自8.5、9.7、11.6、12.8、13.6、15.1、16.1、17.1、18.2、19.4、20.4、21.5、22.9、23.4、24.5、25.5、29.9及30.5 (2θ度)之最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖1中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的多晶型C。H_A型可完全脫水轉化成無水C型，其在周圍溫度下儲存時可再水合回到H_A型。無水C型可溶於熱乙醇-水混合物中；加熱後，在約149℃下會分解及熔解。在140℃之LOD小於0.9%。

本發明第四具體例係關於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的多晶型H_A。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.7、13.0、13.4、14.4、16.7、

17.5、17.8、18.5、19.8、20.1、21.7、22.0、22.3、22.7、23.3、24.2、24.4、25.6、27.0、28.1及29.5 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖1中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的多晶型H_A。H_A型為C型之單水合物。較高含水量(EtOH:H_2O=5:1至3:1)產生H_A型。H_A型在真空中甚至在周圍溫度下完全脫水且轉化成C型。C型在周圍溫度下儲存時將自動再水合成H_A型。H_A型具有150℃之相對高分解溫度。其稍微吸濕、在水中有不良溶解度，約為0.004毫克/毫升，及在常用有機溶劑中有較佳溶解度(乙醇中約1.5毫克/毫升，甲醇中約2.3毫克/毫升，乙酸乙酯中約5.6毫克/毫升)。LOD為4.8%相當於單水合物。

本發明第五具體例係關於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的多晶型H_B。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自8.0、9.5、10.2、14.3、16.9、17.7、18.4、18.7、19.1、19.4、21.2、21.4及27.4 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖1中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼之實質上純的多晶型H_B。H_B型為A型之單水合物。加熱後，在約115℃開始分解。LOD約為5.0%相當於單水合物。

此外，亦已經顯示N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之各種單離之鹽形式呈現為多晶型。例如，各馬來酸鹽、半-酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、苯甲酸鹽、半-富馬酸鹽、半-蘋果酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、硫酸鹽、半-琥珀酸鹽及乳酸鹽均呈現多晶型。至於本文所用之"鹽"係指經由有機酸或鹼性藥物與醫藥可接受性無機或有機酸或鹼反應製備之化合物；適宜

之醫藥可接受性無機或有機酸或鹼列於*醫藥用鹽手冊(Handbook of Pharmaceutical Salts)*, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), VHCA, Zurich 2002, pp. 334-345中之表1-8中。

馬來酸鹽之A及H_A型可見於圖2顯示之XRPD圖案。半-酒石酸鹽之A、B及C型可見於圖3所示之XRPD圖案。甲烷磺酸鹽之A及B型可見於圖4所示之XRPD圖案。乙酸鹽之A及S_A型可見於圖5所示之XRPD圖案。苯甲酸鹽之A、S_A及S_B型可見於圖6所示之XRPD圖案。半-富馬酸鹽之A、B及H_A型可見於圖7所示之XRPD圖案。半-蘋果酸鹽之A及S_A型可見於圖8所示之XRPD圖案。磷酸鹽之A、S_A、S_B及H_A型可見於圖9所示之XRPD圖案。丙酸鹽之A及S_A型可見於圖10所示之XRPD圖案。硫酸鹽之A及S_A型可見於圖11所示之XRPD圖案。半-琥珀酸鹽之A、B、H_A及S_A型可見於圖12所示之XRPD圖案。DL-乳酸鹽之A、H_A及S_A型可見於圖13A-13C所示之XRPD圖案。據此，本發明之額外具體例係關於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之所提及鹽之各此等實質上純的多晶型。

馬來酸鹽之A型(二羧酸鹽形成劑中僅1:1之鹽)在加熱時在約177℃下未熔解即分解。其LOD在150℃下小於0.2%，且其為非吸濕。馬來酸鹽具有2.6毫克/毫升之良好水溶解度及良好之固有解離性。其在甲醇及乙醇中呈現高溶解度且在其他常用有機溶劑中具有相當的溶解度。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自6.9、8.9、9.3、10.3、13.7、16.8、17.8、19.6、20.7、24.7、25.4及27.7 (2θ度)之最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖2中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之馬來酸鹽實質上純的多晶型A。

馬來酸鹽之H_A態(A型之水合物)在加熱時會在約150℃下未經熔解即分解。在100℃之LOD約為6.0%。其x-射線粉末繞射圖案呈現選

自7.0、8.5、9.4、11.0、11.7、12.4、13.7、23.1、24.2、24.9、28.5及30.2 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖2中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之馬來酸鹽實質上純的多晶型H_A。

L-酒石酸鹽之A態(無水半-酒石酸鹽)在加熱時在約209℃下未經熔解即分解。在150℃之LOD小於0.3%，且A型稍微吸濕(再85% r.h下小於0.5%水份)。L-酒石酸鹽具有3.5毫克/毫升之良好水溶解度及良好之固有解離性。其在丙酮、乙酸乙酯及常用有機溶劑中呈現良好之溶解度，且在醇中呈現有限之溶解度。平衡時，A型在甲醇中會轉化成C型，在0.1N HCl中會轉化成氯化物鹽，且在磷酸鹽緩衝液(pH=6.8)中會轉化成游離鹼。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自9.8、11.9、14.2、15.8、16.8、20.2、21.1、21.7及25.0 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖3中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之酒石酸鹽實質上純的多晶型A。

酒石酸鹽之B型(亦為無水半-酒石酸鹽)加熱時在約160℃下未經熔解即分解。在150℃之LOD小於2.0%，顯示其吸濕性。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自9.7、11.9、13.7、14.2、15.8、17.8、18.8、21.2、21.7、24.9、25.9及27.9 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖3中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之酒石酸鹽實質上純的多晶型B。

酒石酸鹽之C型係在周圍溫度下，自A型於丙酮中平衡所獲得。其x-射線粉末繞射圖案呈現10.2、11.5、13.3、16.1、16.9、17.2、19.8 (2θ度)之最大峰。最佳具體例係關於圖3中所示之N-羥基-3-[4-

[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之酒石酸鹽實質上純的多晶型C。

甲烷磺酸鹽之A型加熱時在約192℃下未經熔解即分解。其在150℃之LOD小於0.2%，且A型之吸濕性極微(在85% r.h.下小於0.35%之水份)。甲烷磺酸鹽具有12.9毫克/毫升之極佳水溶解度及高的固有解離速率。其在甲醇及乙醇中具有高溶解度且在其餘有機溶劑中相當可觀之溶解度。平衡時，A型在水中會轉化成B型，於0.1N HCl中轉化成鹽酸鹽，且在磷酸鹽緩衝液(pH=6.8)中轉化成游離鹼。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自4.1、8.2、14.5、18.1、18.4、19.8、23.5及24.6 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖4中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之甲烷磺酸鹽實質上純的多晶型A。

甲烷磺酸鹽之B型可在周圍溫度下於乙酸乙酯中反應，接著使懸浮液加熱至50℃而獲得，或於水中使A型轉化而獲得。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.6、11.5、13.8、15.1、17.3、18.9、20.4、21.7、23.7及24.0 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖4中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之甲烷磺酸鹽實質上純的多晶型B。

乙酸鹽之A型加熱時在高過60℃下未經熔解即快速分解。其具有約2毫克/毫升之水溶解度。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.1、8.2、8.1、12.6、16.3、21.8及23.2 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖5中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之乙酸鹽實質上純的多晶型A。

乙酸鹽之S_A型為丙酮溶劑化物，其LOD在約140℃為13.5%。此溶劑化物在90℃下穩定。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.9、8.4、9.0、16.5、20.3、22.6、23.4及24.4 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖5中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之乙酸鹽實質上純的多晶型S_A。

自丙酮中反應單離之苯甲酸鹽之A型具有極佳之結晶度及超過160℃之高分解溫度。其LOD在140℃小於0.6%。其水溶解度約0.7毫克/毫升。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自6.6、7.9、13.2、16.4、16.8、19.1、23.6及24.1 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖6中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之苯甲酸鹽實質上純的多晶型A。

苯甲酸鹽之S_A型為乙醇溶劑化物，其LOD在高於110℃下發生分解前為5.2%。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自9.2、9.6、11.5、12.6、18.5、19.4、23.1及23.4 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖6中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之苯甲酸鹽實質上純的多晶型S_A。

苯甲酸鹽之S_B型為2-丙醇溶劑化物，其LOD在高於100℃發生分解前為6.3%。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自9.3、11.6、12.2、17.9、21.0、23.3、24.1及24.6 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖6中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之苯甲酸鹽實質上純的多晶型S_B。

自乙醇及水(1:0.05)中反應所單離之半-富馬酸鹽之A型具有極佳

之結晶度及高分解溫度，217℃。其LOD在200℃下小於0.7%。其水溶解度約為0.4毫克/毫升。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自11.5、12.5、15.8、17.2、18.8、22.9、24.5及25.0 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖7中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-富馬酸鹽實質上純的多晶型A。

自乙醇中反應所單離之半-富馬酸鹽之B型具有良好之結晶度及超過160℃之分解溫度。其呈現二步驟LOD：高達150℃下約1.1%，接著在150℃至200℃間為1.7%。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自11.6、11.9、12.5、14.1、15.8、22.9、24.2及27.9 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖7中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-富馬酸鹽實質上純的多晶型B。其呈現二步驟LOD：高達75℃下約3.5%，接著在75℃至150℃間為6%。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.0、10.1、11.2、15.1、22.1及22.8 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖7中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-富馬酸鹽實質上純的多晶型H_A。

自乙醇及水(1:0.05)或純乙醇及2-丙醇中反應所單離之半-蘋果酸鹽之A型具有極佳之結晶度及206℃之高分解溫度。其在高達175℃下呈現2%之LOD。其水溶解度約為1.4毫克/毫升。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自9.7、12.0、14.2、15.9、16.9、20.3、21.4及21.9 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖8中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-蘋果酸鹽實質上純的多晶型A。

半-蘋果酸鹽之S_A型係自丙酮中之鹽形成反應獲得。其具有極佳

之結晶度但在約80℃下會逐漸分解。其在高達75℃下之LOD約為0.6%。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自6.6、7.2、9.4、16.1、18.4、19.0、21.9及22.4 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖8中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-蘋果酸鹽實質上純的多晶型S_A。

自丙酮中反應所單離之磷酸鹽之A型具有極佳之結晶度及187℃之高分解溫度。其在高達165℃下呈現1%之LOD。其水溶解度約為6毫克/毫升。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.3、9.4、16.7、17.7、18.4、21.5、24.3及26.9 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖9中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之磷酸鹽實質上純的多晶型A。

自乙醇中反應所單離之磷酸鹽之S_A型具有良好之結晶度且在加熱時呈現重量逐漸損失。其在高達150℃下呈現6.6%之LOD。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自8.4、16.5、20.2、21.8、23.6、25.4及31.0 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖9中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之磷酸鹽實質上純的多晶型S_A。

自2-丙醇中反應所單離之磷酸鹽之S_B型具有極佳之結晶度且加熱時呈現重量逐漸損失。其在高達150℃下呈現7%之LOD。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自6.2、7.5、8.2、17.9、22.1、22.6、23.7及25.5 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖9中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之磷酸鹽實質上純的多晶型S_B。

自乙醇及水(1:0.05)中反應所單離之磷酸鹽之H_A型(水合物)具有

極佳之結晶度及約180℃之高分解溫度。其在高達150℃下呈現7%之LOD。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.4、7.6、8.3、16.2、17.4、18.1及24.4 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖9中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之磷酸鹽實質上純的多晶型H_A。

自丙酮中反應所單離之丙酸鹽之A型具有極佳之結晶度；其分解溫度約為99℃。其在高達140℃下呈現約7%之LOD。其水溶解度約為4毫克/毫升。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.0、8.2、9.5、12.6、14.1、14.5、18.4、22.0、23.9及25.5 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖10中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之丙酸鹽實質上純的多晶型A。

自2-丙醇中反應所單離之丙酸鹽之S_A型為具有極佳結晶度之2-丙醇溶劑化物。其加熱時呈現重量逐漸損失，且在高達140℃下呈現約15%之LOD。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.0、8.1、8.7、11.2、12.0、12.5、16.1、19.8及22.3 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖10中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之丙酸鹽實質上純的多晶型S_A。

自乙酸乙酯中反應所單離之硫酸鹽之A型之黃色吸濕性粉末具有不良結晶度，約160℃之高分解溫度，且在高達150℃下呈現約7%之LOD。其吸濕性在周圍條件下相當明顯。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自8.9、10.2、13.4、16.1、18.5、22.0、22.7及23.4 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖11中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯

基]-2E-2-丙烯醯胺之硫酸鹽實質上純的多晶型A。

自2-丙醇中反應所單離之硫酸鹽之S_A型(為2-丙醇溶劑化物)具有極佳結晶度及約162℃之高分解溫度。其在高達150℃下呈現約9-12%之LOD。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自4.6、9.1、13.7、15.2、18.4、20.2、22.5及22.9 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖11中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之硫酸鹽實質上純的多晶型S_A。

自乙醇及水(1:0.05)或純乙醇中反應而再現性單離之半-琥珀酸鹽之A型具有極佳結晶度與約204℃之極高分解溫度。其在高達200℃下呈現約1.1%之LOD。其水溶解度約為0.4毫克/毫升。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自11.6、12.5、15.6、17.3、18.8、23.1及24.7 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖12中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-琥珀酸鹽實質上純的多晶型A。

自丙酮或乙酸乙酯中反應所單離之半-琥珀酸鹽之B型具有良好結晶度及超過150℃之高分解溫度。其呈現二步驟LOD：高達125℃下約1.5%，且高達150℃下另為1.3-2.9%。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.2、7.7、9.7、11.5、13.1、15.1、16.1及19.1 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖12中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-琥珀酸鹽實質上純的多晶型B。

自2-丙醇中反應所單離之半-琥珀酸鹽之S_A型為具有良好結晶度及約155℃之高分解溫度之2-丙醇溶劑化物。其呈現二步驟LOD：高達70℃下約3%，且高達140℃下另為4.6%。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.0、10.2、10.6、11.1、18.1及19.9 (2θ度)最大峰之至少二

峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖12中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-琥珀酸鹽實質上純的多晶型S_A。

自2-丙醇雨水(1:0.05)中反應所單離之半-琥珀酸鹽單水合物之H_A型具有極佳結晶度及約180℃之高分解溫度。其在高達160℃下呈現約4.6%之LOD，相當於單水合物。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自7.5、11.6、12.5、14.1、17.4、23.0、24.3及28.4 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖12中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之半-琥珀酸鹽實質上純的多晶型H_A。

DL-乳酸鹽之A型(無水DL-乳酸鹽)在約183-186℃下熔解並分解且稍微吸濕，LOD直到120℃為0.2%。在水中及大部份有機溶劑中，A型比DL-乳酸鹽之其他型更安定。在大部分環境下，A型不會轉化成任何其他形式，但在pH 1及2下平衡時，會形成氯化物鹽，且在0℃及10℃下及在丙酮/水混合物中，會發現A型與H_A型一起出現。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自9.9、11.4、13.8、15.7、18.2、19.7、20.3、21.5、25.3、27.4及30.0 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖13A中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之DL-乳酸鹽實質上純的多晶型A。

DL-乳酸鹽之H_A型(單水合之DL-乳酸鹽)在約120℃下熔化並分解且稍微吸濕，LOD直到110℃為0.4%，直到130℃為0.3%，及直到155℃為4.4%(伴隨降解)。在大部份環境下，H_A型會緩慢轉化成A型，但當在pH 1及2下平衡時，會形成氯化物鹽。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自5.8、8.5、9.0、11.7、13.7、14.5、15.1、17.1、17.4、17.7、18.5、20.5及21.2 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最

佳為所有峰。最佳具體例係關於圖13B中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之DL-乳酸鹽實質上純的多晶型H_A。

在甲醇中平衡時，DL-乳酸鹽之H_A型會轉化成S_A型，其為DL-乳酸鹽之單甲醇溶劑化物。S_A型在約123℃下熔解並分解，LOD直到140℃為5.9% (伴隨降解)。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自9.9、17.2、17.7、18.1、19.5、20.5、21.4、21.7、22.5、23.6、24.6及26.1 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。最佳具體例係關於圖13C中所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之DL-乳酸鹽實質上純的多晶型S_A。

最佳具體例係關於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之L-(+)-乳酸鹽實質上純的多晶型S_A；更佳者，此乳酸鹽為N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之無水L-(+)-乳酸鹽。N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之L-(+)-乳酸鹽之XRPD圖案示於圖13D中。其x-射線粉末繞射圖案呈現選自9.9、11.4、13.8、18.1、18.5、19.7、20.2、21.6、25.2及29.9 (2θ度)最大峰之至少二峰，更佳為至少四峰，且最佳為所有峰。對N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺無水物形式之L-(+)-乳酸鹽而言之熔解與分解同時發生在約184.7℃。

最佳具體例係關於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之D-(-)-乳酸鹽實質上純的多晶型S_A，更佳者，此乳酸鹽為N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之無水D-(-)-乳酸鹽。N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之D-(-)-乳酸鹽之XRPD圖案示於圖13E中。其x-射線粉末繞射圖案呈現選

自9.9、11.4、13.8、18.1、18.5、19.7、20.2、21.6及25.2 (2θ度)最大峰之至少二峰，更好至少四峰，且最佳為所有峰。對N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺無水物形式之D-(-)-乳酸鹽而言之熔解與分解同時發生在約184.1℃。

各種方法均可用於達成N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之各游離鹼與上述鹽之多晶型。該方法係如上述及如下列實例中所述。

本發明另一具體例係關於一種醫藥組合物，其包括：

(a) 治療有效量之本發明前述具體例之一之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼或其鹽之實質上純的結晶型；及

(b)至少一種醫藥可接受性載劑、稀釋劑、載體或賦型劑。

較好，組合物中含有超過50%，更佳為至少70%，又更佳為至少80%，且最佳為至少90%之結晶型為本發明形式之一。

"治療有效之量"意味著本發明之多晶型對有此需要之個體之投藥量足以藉由抑制組織蛋白脫乙醯酶活性而減輕疾病症狀進行有效治療。本發明指定化合物之有效治療量會隨著如疾病症狀與其嚴重性、需要治療個體之特性等因素而變，該量可由熟悉本技藝者依例行方式決定。

至少一種醫藥可接受性載劑、稀釋劑、載體或賦型劑可由熟悉本技藝者輕易的選用，且依期望之投藥模式決定。適宜之投藥模式之說明實例包含口服、經鼻、非經腸胃、局部、經皮及直腸。本發明之醫藥組合物可依需要以熟悉本技藝者了解之任何醫藥形式服用。適宜之醫藥形式包含固體、半固體、液體或凍乾之調配物，如錠劑、粉劑、膠囊、栓劑、懸浮液、脂質及氣溶膠。

本發明又另一具體例係關於一種治療對於組織蛋白脫乙醯酶活

性之抑制作用有反應之疾病之方法，該方法包括對需要該治療之個體投予治療有效量之本發明前述具體例之一之實質上純的結晶型N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺。較好，投予超過50%，更佳為至少70%，又更佳為至少80%，且最佳為至少90%之結晶型為本發明形式之一。如上述，說明之投藥模式包含口服、經鼻、非經腸胃、局部、經皮及直腸。結晶型之投藥可藉由投予本發明之醫藥組合物或經由任何其他有效之裝置達成。

本發明之特定具體例將參考下列實例證明。應了解此等實例主要係藉由說明本發明揭示，不應視同以任何方式限制本發明之範圍。

下列實例中，關於結晶度，"極佳"係指XRPD主峰陡峭且強度超過70計數值之物質，"良好"係指XRPD主峰陡峭且強度在30-70計數值之間之物質，且"不良"係指XRPD主峰寬廣且強度在30計數值以下之物質。另外，LOD代表在周圍溫度至分解溫度間測定之重量損失。後者係以熱重力曲線對溫度之第一導函數開始值之趨近值。此並非實際之開始值，因為種量損失未必對所有鹽均以相同速率發生。因此，實際分解溫度可能低於所列之溫度。鹽形成、化學計量及溶劑之存在或不存在係藉由觀察對應之鹽形成劑及反應溶劑之^{1}H-NMR化學位移而確認(表中含有一種針對鹽形成劑或溶劑之特性化化學位移)。水含量無法自NMR數據獲取，因為水峰相當寬。游離鹼之質子化程度係藉由苄基(H_{bz})質子之化學位移改變而評估。另外，本發明之鹽會以自由流動之粉末(FFP)、黏狀無定型物質(SAM)(其具有傾向於凝聚之膠體狀粘稠性，形成單一球體或黏在反應槽壁上)或無定型凝膠(AG)沉澱出。最後，"-"代表未進行測量。

實例1

乙酸鹽之製備

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺

基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表1中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之乙酸。使混合物在60℃下或周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表1

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$ ($T_{解離}$)	^{1}H-NMR
丙酮	周圍溫度	FFP	極佳 S_A	13.5 (107.9) 147.9	1.89 (乙酸鹽, 3H) 2.08 (乙酸鹽, 6H) 3.74 (H_{bz})
IPA	60	FFP	良好 A	~10.5 (72.5) 148.7	—
AcOEt	60	FFP	良好 A	9.3 (105.1) 147.9	1.89 (乙酸鹽, 3H) 3.73 (H_{bz})

丙酮中之鹽形成反應產生高度結晶鹽，且N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺與乙酸鹽之比為1:1，確定為化學計量丙酮之溶劑化物S_A。在60℃下於異丙醇及乙酸乙酯中之鹽形成反應產生相同之結晶，非溶劑化之乙酸鹽(A型)。高於105℃所伴隨之重量損失係因為水損失或因乙酸損失或二者。

實例2

苯甲酸鹽之製備

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表2中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之苯甲酸。使混合物在周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表2

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$ ($T_{溶解}$)	^{1}H-NMR
EtOH:H_2O (1:0.05)	周圍溫度	FFP	極佳 S_A	在110°C分解之前為1.5	—
IPA:H_2O (1:0.05)	周圍溫度	FFP	極佳 S_B	6.3 * (在120°C等溫)	1.02 (IPA, 6H) 3.83 (H_{bz})
EtOH	周圍溫度	FFP	極佳 S_A	5.2 * (在120°C等溫)	1.04 (EtOH, 5H) 3.43 (EtOH, 1H) 7.93 (苯甲酸鹽, 2H) 3.85 (H_{bz})
IPA	周圍溫度	FFP	極佳 S_B	在100°C分解前為1.5%	—
丙酮	周圍溫度	FFP	極佳 A	0.5% 160.2	7.93 (苯甲酸鹽, 2H) 3.84 (H_{bz})

*等溫維持在120℃下歷時10分鐘

在僅有乙醇及乙醇與水中之鹽形成反應產生相同之乙醇溶劑化物S_A。質子化鹼:苯甲酸鹽:乙醇之化學計量經NMR測定為1:1:0.5。溶劑損失及分解在10℃/分鐘之加熱速率下相當接近，且乙醇之含量一開始無法測定。最終，其係經由在120℃下維持10分鐘測定。5.2%之LOD相當於每一化學式單元0.5莫耳之乙醇。僅有異丙醇及異丙醇與水產生相同之異丙醇(IPA)溶劑化物S_B。質子化鹼:苯甲酸鹽之化學計量經NMR測定為1:1。溶劑損失及分解在10℃/分鐘之加熱速率下相當接近，且異丙醇含量一開始無法測定。最終，其係經由在120℃下維持10分鐘測定。6.3%之LOD相當於每一化學式單元0.5莫耳之IPA。基於溶劑含量及XRPD圖案，二種溶劑化物S_A及S_B呈現異結構。在丙酮中之鹽形成反應產生苯甲酸鹽，其不含任何溶劑或水，1:1化學計量量之鹽具有極佳結晶度及高的分解溫度(A型)。

實例3

半-富馬酸鹽之形成

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表3中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之富馬酸。使混合物在60℃或周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表3

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$	^{1}H-NMR
EtOH	周圍溫度	FFP至SAM至FFP	極佳 B	1.1 + 1.7 (2-步驟) 213.2	3.93 (H_{bz}) 6.50 (1H, 富馬酸鹽)
IPA	周圍溫度	FFP	由一強度峰構成 H_A	3.4 + 6.0 (2-步驟) 159.8	3.91 (H_{bz}) 6.50 (1H, 富馬酸鹽) 僅小量IPA
EtOH:H_2O (1:0.05)	周圍溫度	FFP至SAM至FFP	極佳 A	0.7 217.4	3.90 (H_{bz}) 6.49 (1H, 富馬酸鹽)
IPA:H_2O (1:0.05)	周圍溫度	FFP	極佳 A	1.5 208.2	—
IPA:H_2O (1:0.05)	周圍溫度	FFP	極佳 A	—	—
EtOH:H_2O (1:0.025)	周圍溫度	FFP至SAM至FFP	不良 A	0.7 154.8	—
EtOH:H_2O (1:0.05)	周圍溫度	FFP至SAM至FFP	極佳 A	0.9 217.1	3.90 (H_{bz}) 6.49 (1H, 富馬酸鹽)

在周圍溫度下於異丙醇及丙酮中之鹽形成反應產生化學計量2:1(質子化鹼:富馬酸鹽)之富馬酸鹽，亦即半-富馬酸鹽。雖然均非溶劑化物，但其具有不良結晶度及低的分解溫度。異丙醇在周圍溫度下之LOD多半與水損失相關(多半為H_A型)。在乙醇、乙醇與水、及異丙醇與水中之鹽形成反應(所有均在周圍溫度下或60℃下)產生化學計量

2:1(質子化鹼:富馬酸鹽)之富馬酸鹽，亦即半-富馬酸鹽。在乙醇與水及異丙醇與水(1:0.05)於周圍溫度或60℃下之鹽形成反應產生相同之XRPD光譜(無水A型)。在周圍溫度下以乙醇形成之鹽之光譜雖然類似，但仍呈現出部分小差異，且可能代表類似結構之獨特、半-富馬酸鹽晶型(B型)。

實例4

馬來酸鹽之形成

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表4中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之馬來酸。使混合物在60℃或周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表4

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$	^{1}H-NMR
EtOH	RT至4	澄清溶液至FFP	極佳 H_A ?	6.2 (RT) 150	4.22 (H_{bz}) 6.01 (2H, 馬來酸鹽)
IPA	60	SAM至FFP	極佳 A	0.2 178.1	4.22 (H_{bz}) 6.01 (2H, 馬來酸鹽)
丙酮	60	SAM至FFP	極佳 A	0.2 176.1	4.22 (H_{bz}) 6.01 (2H, 馬來酸鹽)

在60℃下於異丙醇及丙酮中之鹽形成反應產生在高於約180℃時分解之高度結晶、無水固體。馬來酸為與N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺產生1:1鹽之唯一二羧酸。其^{1}H-NMR光譜在6.01 ppm下呈現共振現象，相當於兩個烯烴質子，且由於一個未經質子化之羧酸因此在10.79 ppm下產生共

振。馬來酸亦與高水含量之水形成鹽，水在溫和加熱條件下會損失。在乙醇中(RT至4℃)之鹽形成反應多半產生水合物(H_A型)。

實例5

半-蘋果酸酸鹽之形成

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表5中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之蘋果酸。使混合物在60℃或周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表5

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$	^{1}H-NMR
EtOH:H_2O (1:0.05)	60	SAM至FFP	極佳 A	1.9 206.0	3.96 (H_{bz}) 3.83 (0.5H, 蘋果酸鹽)
EtOH	60	SAM至FFP	極佳 A	0.4 199.3	—
IPA	60	SAM至FFP	極佳 A	—	—
丙酮	60	SAM至FFP	極佳 S_A	0.6 95	3.97 (H_{bz}) 3.84 (0.5H, 蘋果酸鹽)
EtOH:H_2O (1:0.05)	周圍溫度	SAM至FFP	極佳 A	—	—

在乙醇與水、乙醇與異丙醇中之鹽形成反應產生相同結晶及無水半-蘋果酸鹽。乙醇與水(1:0.05)及乙醇間之LOD差異可能反映二樣品中改變量之無定型物質。在丙酮中之鹽形成反應獲得在高於約95℃時重量持續損失之不同半-蘋果酸鹽。該鹽為丙酮溶劑化物(S_A型)。溶劑損失及分解在熱事件下極為相近。

實例6

甲烷磺酸鹽之形成

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表6中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之甲烷磺酸。使混合物在60℃或周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表6

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$	^{1}H-NMR
丙酮	60	SAM至FFP	極佳 A + B ?	1.6 172.8	4.22 (H_{bz}) 2.33 (~5H, 甲烷磺酸鹽)
AcOEt	周圍溫度	FFP	極佳 A	1.3 + 1.3 (2-步驟) 170.9	4.22 (H_{bz}) 2.36 (~5H, 甲烷磺酸鹽)

在乙酸乙酯中之鹽形成反應於室溫下攪拌後獲得黃色鹽。該鹽(A型)為結晶，呈現出2-步驟重量損失，且經NMR確認不含溶劑，但呈現出具有一個以上分子之甲烷磺酸鹽。在丙酮中之鹽形成反應在60℃下加熱後獲得單離之白色粉末。其呈現出極佳之結晶度，但可能為一種以上多晶型(A型及B型)之複合物。經NMR確任不含任何溶劑，但呈現出含有一個以上分子之甲烷磺酸鹽。在乙酸乙酯中之另一鹽形成反應(其中之反應在周圍溫度下起始，接著使所得之黃色懸浮液加熱至50℃)獲得單離之新的B型，如圖4中所示。

實例7

磷酸鹽之形成

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表7中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之磷酸。使混合物在60℃

或周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表7

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$	^{1}H-NMR
EtOH:H_2O (1:0.05)	60	FFP	極佳 H_A	7.0 179.6	3.94 (H_{bz})
EtOH	周圍溫度	FFP	良好 S_A	~6.6	1.1 (~1.5 H, EtOH) 4.00 (H_{bz})
IPA	周圍溫度	FFP	極佳 S_B	~7.0	1.02 (3-4 H, IPA) 4.00 (H_{bz})
丙酮	RT至60	SAM至FFP	極佳 A	1.0 187.4	4.00 (H_{bz})
AcOEt	RT至60	SAM至FFP	良好 A	1.2 175.5	—

在乙醇及異丙醇中之鹽形成反應獲得乙醇及異丙醇之半-溶劑化物(分別為S_A型及S_B型)。在乙醇及水中，以NMR僅偵測到微量乙醇，儘管有大的LOD。該等物質為吸濕性或在溫和加熱及真空條件下會損失水分(以TGA測量之水份損失在10℃/min下於約60℃完成)之水合物(H_A型)。在丙酮及乙酸乙酯中之鹽形成反應產生相同之結晶及無水磷酸鹽(A型)。化學計量多半為1:1。該鹽呈現高的分解溫度。

實例8

丙酸鹽之形成

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表8中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之丙酸。使混合物在60℃或周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表8

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$	^{1}H-NMR
IPA	60	FFP	極佳 S_A	15.1	0.97 (3H, 丙酸) 1.02 (~4 H, IPA) 3.73 (H_{bz})
丙酮	60	FFP	極佳 A	7.0 98.9	0.97 (3H, 丙酸) 3.73 (H_{bz})
AcOEt	60	FFP	極佳 A	6.3 ~100	—

在乙醇中之鹽形成反應獲得未反應之游離檢(多半為H_B型)。異丙醇產生丙酸鹽之IPA溶劑化物(S_A型)。以NMR為準，IPA含量約0.5。該鹽呈現之重量損失為15%，相當於IPA加上未確認成分之損失。在丙酮及乙酸乙酯中之鹽形成反應產生相同之結晶及非溶劑化物鹽(A型)。在約100℃下開始之6.3-7%重量損失係由於水、丙酸或分解產物。當重量損失完全後(約140℃)，鹽分解。應指出當物質溶於NMR用之DMSO時，偵測到游離之丙酸及僅微量之丙酸鹽。

實例9

硫酸鹽之形成

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表9中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之硫酸。使混合物在60℃或周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表9

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$	^{1}H-NMR
IPA	60	SAM至FFP	極佳 S_A	8.9至12 162	1.02 (6H, IPA) 1.10 (3H, IPA^+) 4.22 (H_{bz})
AcOEt	周圍溫度	FFP	不良 A	~6.7 ~160	4.22 (H_{bz})

在異丙醇中之鹽形成反應獲得單離之白色結晶鹽。其經確認為異丙醇溶劑化物(S_A型)，每化學式單元中含有1.5莫耳IPA。在DMSO中，0.5莫耳之IPA被質子化。在乙酸乙酯中之鹽形成反應獲得單離之黃色吸濕性粉末(A型)。過濾期間，樣品明顯吸收水分，且此效果造成其不良結晶度。

實例10

半琥珀酸鹽之形成

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表10中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之琥珀酸。使混合物在60℃或周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表10

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$	^{1}H-NMR
EtOH:H_2O (1:0.05)	60	SAM至FFP	極佳 A	1.1 203.7	2.31 (2H, 琥珀酸鹽) 3.86 (H_{bz})
IPA:H_2O (1:0.05)	60	SAM至FFP	極佳 H_A	4.6	2.31 (2H, 琥珀酸鹽) 3.85 (H_{bz})
EtOH	周圍溫度	FFP至SAM至FFP	極佳 A	1.1 194.6	2.31 (2H, 琥珀酸鹽) 3.85 (H_{bz})
IPA	周圍溫度	FFP	良好 S_A	2.8 + 4.6 (90.6) (2-步驟) 155.8	1.02 (~3H, IPA) 2.32 (2H, 琥珀酸鹽) 3.88 (H_{bz})
丙酮	周圍溫度	FFP	良好 B	1.5 + 1.3 (2-步驟) 162.3	2.31 (2H, 琥珀酸鹽) 3.86 (H_{bz})

AcOEt	周圍溫度	FFP	良好 B	1.3 + 2.9 154.5	—
EtOH	60	SAM至FFP	極佳 A	—	—
EtOH:H_2O (1:0.025)	60	SAM至FFP	極佳 A	1.0 197.3	2.31 (2H, 琥珀酸鹽) 3.85 (H_{bz})
EtOH:H_2O (1:0.05)	60	SAM至FFP	極佳 A	—	—

單離出四種明顯不同之半-琥珀酸鹽：單水合物(A型)(在周圍溫度之乙醇中)、異丙醇之半-溶劑化物(S_A型)(異丙醇中)、及二種非溶劑化A及B型。A型呈現較高結晶度，高達200℃時有最小的重量損失，及較高之分解溫度。另外，如在60℃下於乙醇及乙醇與水中之證明，其可再現性地合成。

實例11

半-L-酒石酸鹽之形成

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼單水合物懸浮於1毫升表11中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之酒石酸。使混合物在60℃或周圍溫度下攪拌(當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌)。過濾收集固體且以XRPD、TGA分析且在某些例中以^{1}H-NMR分析。

表11

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度 及形式	LOD, % $T_{分解}$	^{1}H-NMR
EtOH:H_2O (1:0.05)	RT至 60	FFP至SAM 至FFP	極佳 A	0.5 206.9	3.86 (1H, 酒石酸鹽) 3.95 (H_{bz})
EtOH:H_2O (1:0.025)	60	SAM至FFP	極佳 A	—	—
EtOH:H_2O (1:0.05)	60	SAM至FFP	極佳 A	0.5 207.6	3.86 (1H, 酒石酸鹽) 3.95 (H_{bz})

EtOH	60	SAM至FFP	極佳 A	—	—
IPA:H_2O (1:0.05	60	SAM至FFP	良好 B	1.9及3.4 > 160°C	3.90 (1H, 酒石酸鹽) 3.96 (H_{bz})

游離鹼與酒石酸之鹽形成反應需要加熱至高溫。單離出在高於200℃下分解之高度結晶無水鹽之半-酒石酸鹽，且標示為A型。在60℃下於異丙醇及水中再度單離出B型，雖然結構與A極為類似，但其XRPD圖案中可看出明顯差異。

實例12

L-酒石酸鹽之形成

將3.67克(10毫莫耳)游離鹼單水合物(N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺)及50毫升無水乙醇饋入配置有磁石攪拌器及添加漏斗之250毫升3-頸瓶中。使混合物加熱至60℃，且於熱懸浮液中滴加溶於15毫升無水乙醇中之0.83克(5.5毫莫耳，10%過量)L-酒石酸。最初，形成大的黃色凝聚物，會妨礙適當攪拌，但一段時間後此等會轉化成自由流動且可攪拌之黃色粉末。在60℃下持續攪拌2小時。接著使混合物冷卻至室溫，且置於冰浴中約30分鐘。過濾回收黃色粉末且以冷的無水乙醇(10毫升)再洗滌一次。使之真空乾燥隔夜，獲得4.1克N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之L-酒石酸鹽(半酒石酸鹽)(96.6%)。

實例13

甲烷磺酸鹽之形成

將3.67克(10毫莫耳)游離鹼單水合物(N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺)及75毫升乙酸乙酯饋入配置有磁石攪拌器及添加漏斗之250毫升3-頸瓶中。於攪拌懸浮液中滴加溶於20毫升乙酸乙酯中之0.65克(10毫莫耳)甲烷磺酸，獲

得自由流動黃色粉末之可攪拌懸浮液。使混合物加熱至50℃且保持隔夜，於該期間黃色粉末轉化成為白色固體。使懸浮液冷卻至室溫且過濾回收白色固體。使之經冷卻之乙酸乙酯(15毫升)再洗滌一次，且真空乾燥隔夜，獲得4.38克N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之甲烷磺酸鹽(98.3%)。

須了解最初形成之黃色粉末為甲烷磺酸鹽態，其含有超過等莫耳量之甲烷磺酸。因此，該固體之吸濕性極高。當溫和加熱至40℃或50℃且歷時2-4小時後，黃色粉末轉化成含有等莫耳甲烷磺酸之白色結晶固體。該鹽為非吸濕性。亦建議在周圍溫度下添加甲烷磺酸，隨後使溫度上升。經發現在較高溫下添加可使鹽立即沉澱成軟質及膠狀物質。

實例14

馬來酸鹽之形成

將3.67克(10毫莫耳)游離鹼單水合物(N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺)及75毫升丙酮饋入配置有磁石攪拌器及添加漏斗之250毫升3-頸瓶中。使混合物加熱至45℃，且於熱懸浮液中滴加溶於25毫升丙酮中之1.16克(10毫莫耳)馬來酸。雖然緩慢添加，但鹽以阻礙攪拌之軟質膠質固體沉澱出來。在45℃下持續攪拌隔夜，且於該期間固體轉化成為自由流動之粉末。使混合物冷卻至室溫且置於冰浴中約30分鐘。過濾回收白色固體，以冷卻丙酮(15毫升)再洗滌一次，且真空乾燥隔夜，獲得4.21克N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之馬來酸鹽(90.5%)。

須了解更有利的合成溶劑為2-丙醇。然而，最優化期間，發現除所需型態外，會自2-丙醇單離出低分解溫度(118.9℃)之另一種多晶型之黃色粉末。

實例15

無水DL-乳酸鹽之形成

以水(27.2克)稀釋DL-乳酸(4.0克，85%之水溶液，相當於3.4克純的DL-乳酸)，且使溶液加熱至90℃(內溫)歷時15小時。使溶液冷卻至室溫，且使用作後續鹽形成步驟中之乳酸溶液。

將N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼H_A型(10.0克)置於配置有機械攪拌器之4-頸反應瓶中。添加脫礦水(110.5克)，且使懸浮液於30分鐘內加熱至65℃(內溫)。在65℃下於30分鐘內將DL-乳酸溶液添加於該懸浮液中。添加乳酸鹽溶液期間，懸浮液轉化成溶液。以脫礦水(9.1克)洗滌添加漏斗，且使溶液在65℃下再攪拌30分鐘。使溶液冷卻至45℃(內溫)並在該溫度下添加晶種(10毫克N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺DL-乳酸鹽單水合物)。使懸浮液冷卻至33℃，且於該溫度下再攪拌20小時。使懸浮液再加熱至65℃，於該溫度下攪拌1小時，且於1小時內冷卻至33℃。在33℃下再攪拌3小時後，過濾使產物單離，且以脫礦水(2x20克)洗滌濾餅。使濕濾餅在50℃下真空乾燥，獲得無水N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺DL-乳酸鹽之結晶產物。此產物之HPLC及^{1}H-NMR與單水合物鹽(H_A型)相同，但^{1}H-NMR光譜中水訊號之積分不同。XRPD顯示存在無水形式。

除依據上述程序進行鹽形成實驗外，在65℃下過濾產物溶液接著冷卻至45℃，播晶並結晶。所有情況下獲得A型(無水形式)產物。

實例16

無水DL-乳酸鹽之形成

以水(13.6克)稀釋DL-乳酸(2.0克，85%水溶液，相當於1.7克純的DL-乳酸)，且使溶液加熱至90℃(內溫)歷時15小時。使溶液冷卻至室溫，且作為後續鹽形成步驟中之乳酸溶液。

將N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼H_A型(5.0克)置於配置有機械攪拌器之4-頸反應瓶中。添加脫礦水(54.85克)，且使懸浮液於30分鐘內加熱至48℃(內溫)。在48℃下於30分鐘內將DL-乳酸溶液添加於該懸浮液中。添加晶種(含5毫克N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺DL-乳酸鹽無水A型之0.25克水之懸浮液)，且在48℃下再持續攪拌2小時。使溫度在30分鐘內上升至65℃(內溫)，且使懸浮液在該溫度下再攪拌2.5小時。接著使溫度在2小時內冷卻至48℃，且在該溫度下持續攪拌22小時。過濾單離產物且以脫礦水(2x10克)洗滌濾餅。濕濾餅在50℃下經真空乾燥，獲得無水N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺DL-乳酸鹽(A型)之結晶產物。熔點及分解溫度同時發生在183.3℃。

實例17

DL-乳酸鹽單水合物轉化成DL-乳酸鹽水合物

以水(4.1克)稀釋DL-乳酸(0.59克，85%水溶液，相當於0.5克純的DL-乳酸)，且使溶液加熱至90℃(內溫)歷時15小時。使溶液冷卻至室溫，且使用作後續鹽形成步驟中之乳酸溶液。

將10克N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺DL-乳酸鹽單水合物H_A型置於4-頸反應瓶中。加水(110.9克)，接著添加乳酸溶液。以水(15.65克)洗滌乳酸之添加漏斗。使懸浮液加熱至82℃(內溫)獲得溶液。使溶液在82℃下攪拌15分鐘且熱過濾至另一反應瓶中，獲得澄清溶液。使溫度冷卻至50℃，且添加晶種(含10毫克N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺DL-乳酸鹽無水態之0.5克水之懸浮液)。使溫度冷卻至33℃且在該溫度下持續攪拌19小時。形成之懸浮液在45分鐘內再度加熱至65℃(內溫)，在65℃下攪拌1小時且於1小時內冷卻至

33℃。在33℃下再攪拌3小時後，過濾單離產物且以水(50克)洗滌濾餅。使產物在50℃下真空乾燥，獲得結晶無水N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺DL-乳酸鹽(A型)。

實例18

無水DL-乳酸鹽之形成

以水(54.4克)稀釋DL-乳酸(80克，85%水溶液，相當於6.8克純的DL-乳酸)，且使溶液加熱至90℃(內溫)歷時15小時。使溶液冷卻至室溫，且使用作為後續鹽形成步驟中之乳酸溶液。

將N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼H_A型(20克)置於1升玻璃反應器中，添加乙醇/水(209.4克之1:1 w/w混合物)。使淡黃色懸浮液在30分鐘內加熱至60℃(內溫)，且在該溫度下於30分鐘內添加乳酸溶液。以水(10克)洗滌添加漏斗。使溶液在2小時內冷卻至38℃，且在38℃下添加晶種(20毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺DL-乳酸鹽，無水態)。在38℃下再攪拌2小時後，使混合物在6小時內冷卻至25℃。在5分鐘內自25℃持續冷卻至10℃，在4小時內自10℃冷卻至5℃，且在1小時內自5℃冷卻至2℃。使懸浮液在2℃下再攪拌2小時，且過濾單離產物。以水(2x30克)洗滌濾餅且使產物在45℃下經真空乾燥，獲得結晶無水N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺DL-乳酸鹽(A型)。

實例19

DL-乳酸鹽單水合物鹽之形成

將3.67克(10毫莫耳)游離鹼H_A型(N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺)及75毫升丙酮饋入配置有磁石攪拌器及添加漏斗之250毫升3-頸瓶中。於攪拌之懸浮液中滴加10毫升溶於20毫升丙酮中之含1 M乳酸之水(10毫莫耳)，獲得澄清

溶液。在周圍溫度下持續攪拌，在約1小時後沉澱出白色固體。使混合物於冰浴中冷卻，且再攪拌1小時。過濾回收白色固體且以冷卻丙酮(15毫升)再洗滌一次。隨後經真空乾燥，獲得3.94克N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之DL-乳酸鹽單水合物(86.2%)。

實例20

單水合物DL-乳酸鹽之形成

將約40-50毫克之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離態H_A懸浮於1毫升表12中所列之溶劑中。接著於懸浮液中添加化學計量量之乳酸。使混合物在周圍溫度下攪拌，且當形成澄清溶液時，在4℃下持續攪拌。過濾收集固體且以XRPD、TGA及^{1}H-NMR分析。

表12

溶劑	T, °C	物理外觀	結晶度及形式	LOD, % $T_{分解}$	^{1}H-NMR
IPA	4	FFP	極佳 H_A	4.3 (79.3) 156.3	—
丙酮	4	FFP	極佳 H_A	4.5 (77.8) 149.5	4.18 (H_{bz})

在4℃下於異丙醇及丙酮中之鹽形成反應產生化學計量(1:1)DL-乳酸鹽，單水合物。該鹽為結晶，在高於77℃下開始水解，且在高於150℃分解。

實例21

無水L-(+)-乳酸鹽之形成

依據實例19中所述程序，以L-(+)-乳酸(6.8克)處理N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼(20.0克)，獲得結晶N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺

基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺L-(+)-乳酸鹽，無水態。熔點及分解溫度同時發生在184.7℃。XRPD圖案如圖13D所示(2θ = 9.9、11.4、13.8、18.1、18.5、19.7、20.2、21.6、25.2、29.9)。

實例22

無水D-(-)-乳酸鹽之形成

依據實例19中所述程序，以D-(-)-乳酸(6.8克)處理N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼(20.0克)，獲得結晶N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺D-(-)-乳酸鹽，無水態。熔點及分解溫度同時發生在184.1℃。XRPD圖案示於圖13E(2θ = 9.9、11.4、13.8、18.1、18.5、19.7、20.2、21.6、25.2)。

形態性質

參數								
	游離鹼		L-酒石酸鹽		甲烷磺酸鹽		馬來酸鹽	
As 為								
- DSC	無法應用		無法應用		無法應用		無法應用	
- XRPD (結晶)	極佳		極佳		極佳		極佳	
樣品 RH%	吸附	解吸附	吸附	解吸附	吸附	解吸附	吸附	解吸附
1.5	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.00	NA
5	0.06	4.11	0.04	-0.09	0.03	-0.03	0.02	-0.02
25	3.39	5.11	0.11	0.03	0.10	0.07	0.07	0.05
50	5.17	5.21	0.20	0.16	0.16	0.16	0.12	0.10
75	5.22	5.31	0.31	0.36	0.23	0.25	0.16	0.17
85	5.24	5.33	0.35	0.42	0.31	0.33	0.17	0.19
95	5.37	5.37	0.49	0.49	0.82	0.82	0.21	0.21
	XRPD		XRPD		XRPD		XRPD	
甲醇	改變成新形式(A)		改變成新型式(C)		NA		未改變	
乙醇	改變成新形式(A)		未改變		未改變		未改變	
2-丙醇	未改變		未改變		未改變		未改變	

參數				
	游離鹼	L-酒石酸鹽	甲烷磺酸鹽	馬來酸鹽
丙酮	未改變	未改變	未改變	未改變
乙酸乙酯	未改變	未改變	未改變	未改變
水	未改變	未改變	改變成新形式(B)	未改變
0.1 N HCl	轉化成鹽酸鹽	轉化成鹽酸鹽	轉化成鹽酸鹽	轉化成鹽酸鹽
pH = 6.8 緩衝液	未改變	轉化成游離鹼(H_A)	轉化成游離鹼(H_A)	未改變
	結塊	不規則結塊之凝聚物	NA	結塊及微結晶粉末

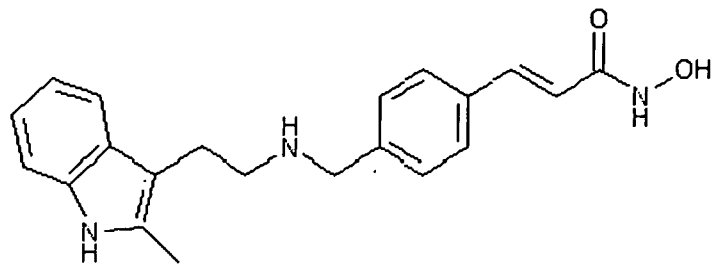
吸附-解吸附等溫線係以VTI溼度平衡記錄。先使N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之鹽進行乾燥步驟(25℃，r.h.低於2%，2小時)，且接著進行吸附-解吸附-吸附順序，且各RH%步驟均維持3小時。使游離鹼維持在2% r.h.下數小時，因此在乾燥步驟之後完全脫水。由於所有情況中之二次吸附循環極為類似，因此表中僅提供第一次吸附循環之數據。

雖然本發明已經參考其特定具體例敘述，但應了解可進行許多的改變、改良及變化，但均不脫離本文揭示之本發明之概念。據此，本發明將涵蓋所有該等改變、改良及變化，且均落在附屬申請專利範圍之精神及廣泛範圍中。本文所列之所有專利申請案、專利及其他公告均併入本文中供參考。

【符號說明】

申請專利範圍

1. 一種具有如下式之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之乳酸鹽之實質上純的結晶無水物(結晶型A)：



，

其中該結晶無水物係選自：

L-乳酸鹽，其具有9.9、11.4、13.8、18.1、18.5、19.7、20.2、21.6、25.2及29.9 (2θ度)之最大峰之x-射線粉末繞射圖案；及

D-乳酸鹽，其具有9.9、11.4、13.8、18.1、18.5、19.7、20.2、21.6及25.2 (2θ度)之最大峰之x-射線粉末繞射圖案。

2. 如請求項1之實質上純的結晶無水物，其中該L-乳酸鹽之x-射線粉末繞射圖案如圖13D所示。

3. 如請求項1之實質上純的結晶無水物，其中該D-乳酸鹽之x-射線粉末繞射圖案如圖13E所示。

圖式

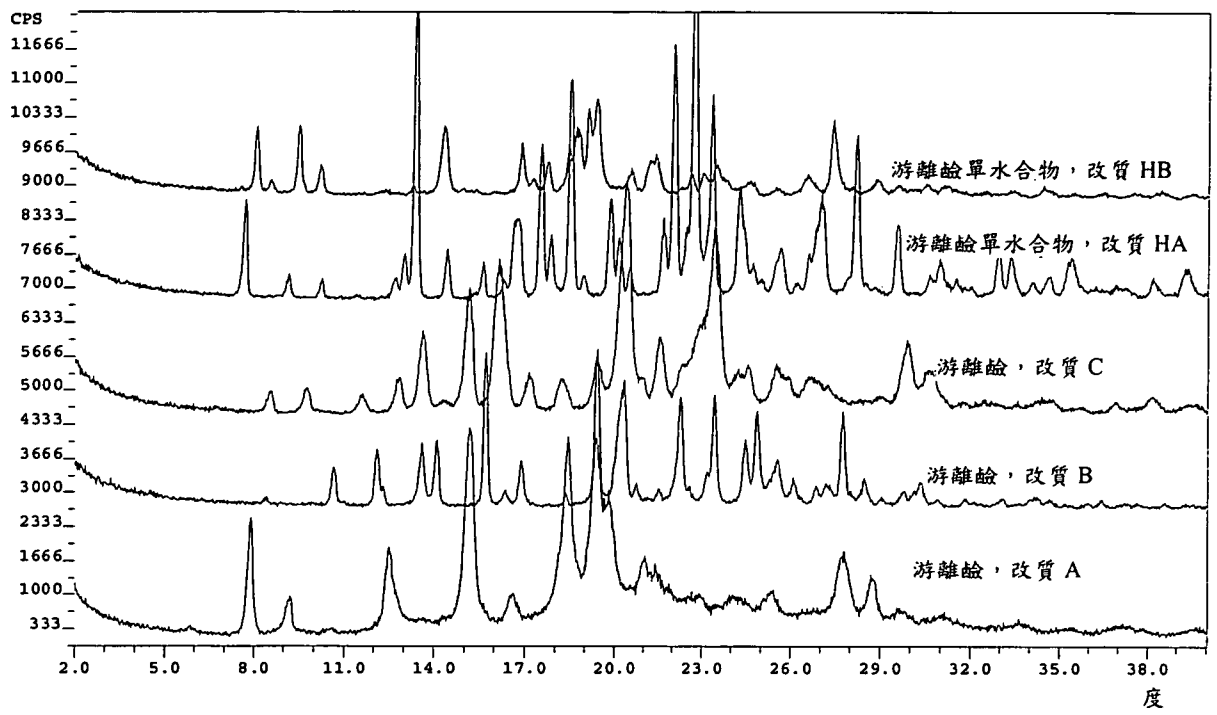

CPS
11666
11000
10333
9666
9000
8333
7666
7000
6333
5666
5000
4333
3666
3000
2333
1666
1000
333
游離鹼單水合物，改質 HB
游離鹼單水合物，改質 HA
游離鹼，改質 C
游離鹼，改質 B
游離鹼，改質 A
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
度

圖 1

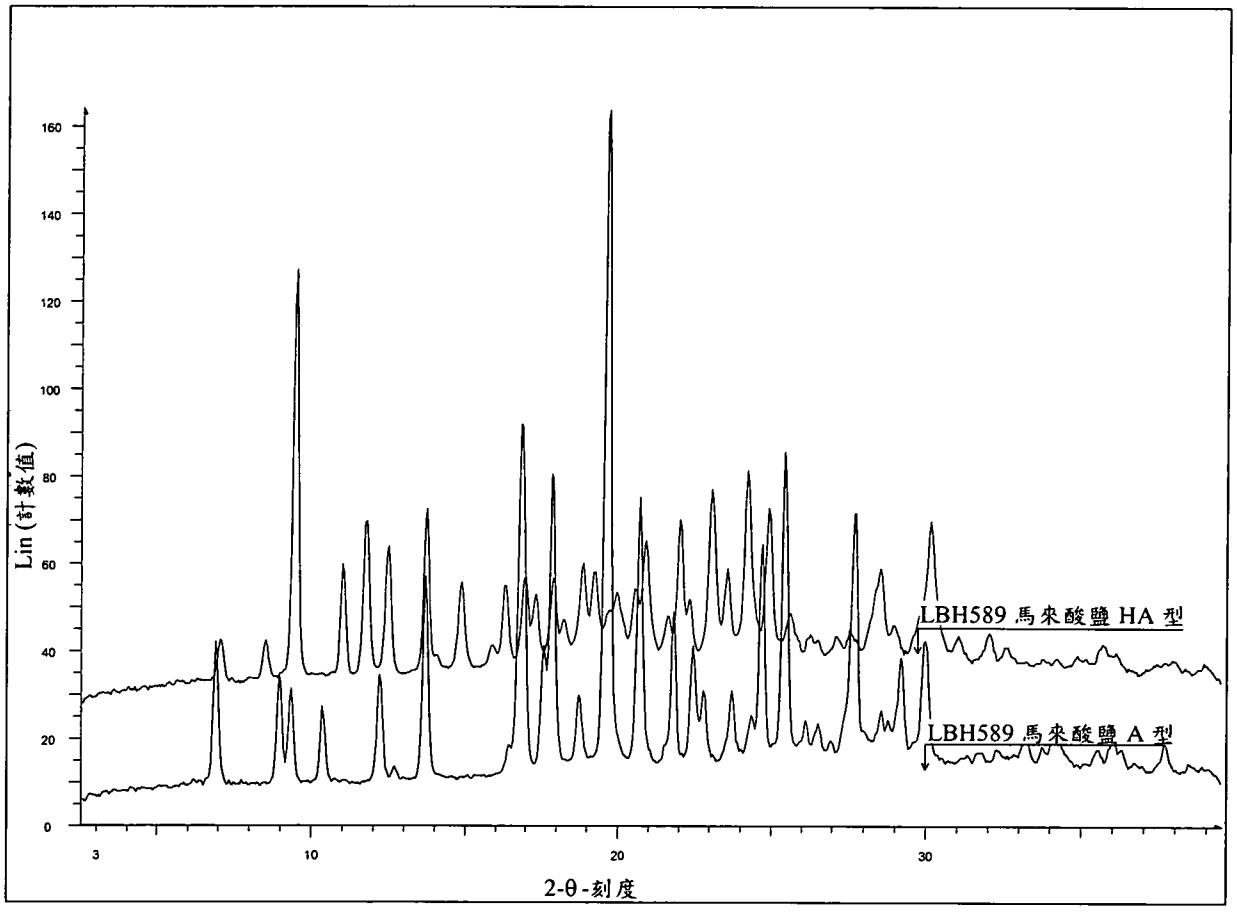

160
140
120
100
80
60
40
20
0
Lin (計數值)
3
10
20
30
2-θ-刻度
LBH589 馬來酸鹽 HA 型
LBH589 馬來酸鹽 A 型

圖 2

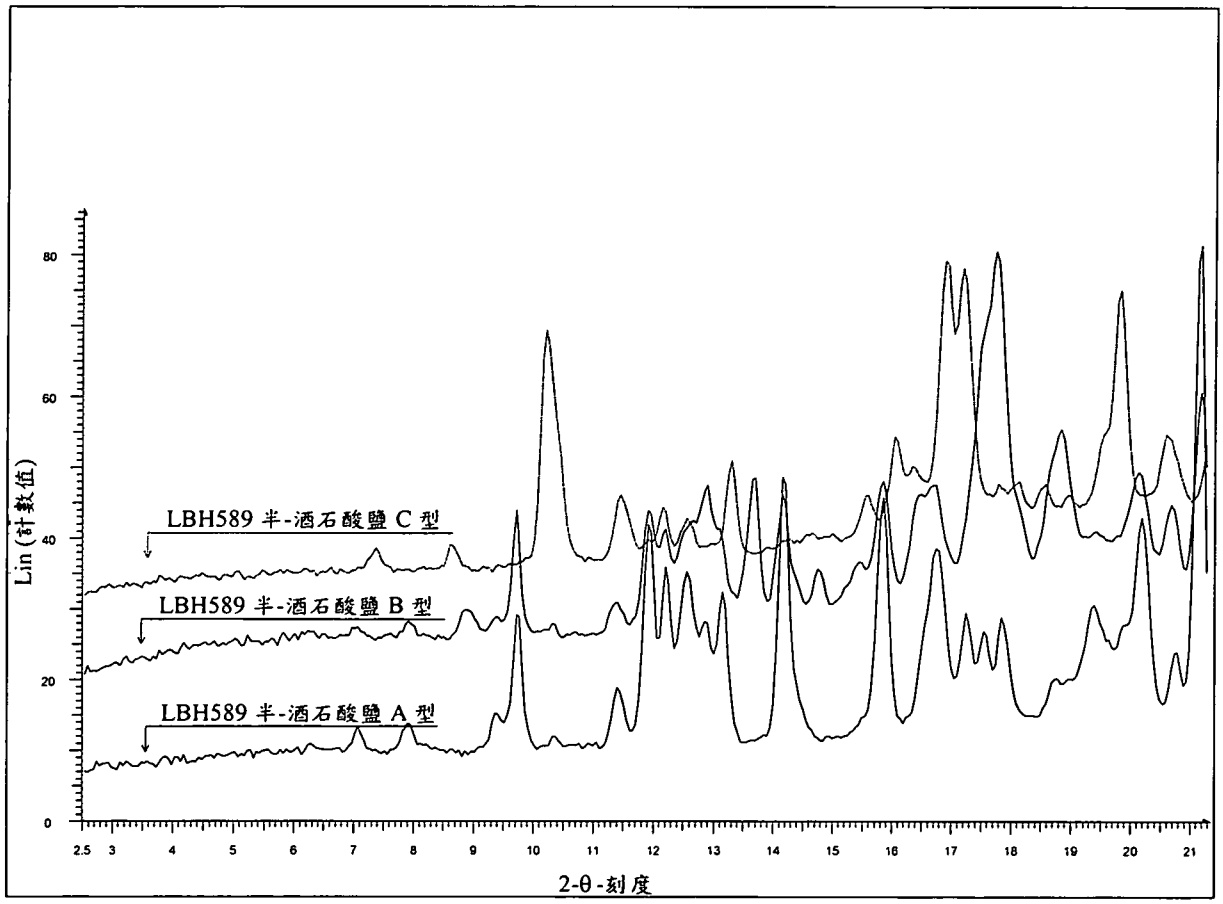

LBH589 半-酒石酸鹽 C 型
LBH589 半-酒石酸鹽 B 型
LBH589 半-酒石酸鹽 A 型
Lin (計數值)
0
20
40
60
80
2.5 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
2-θ-刻度

圖 3

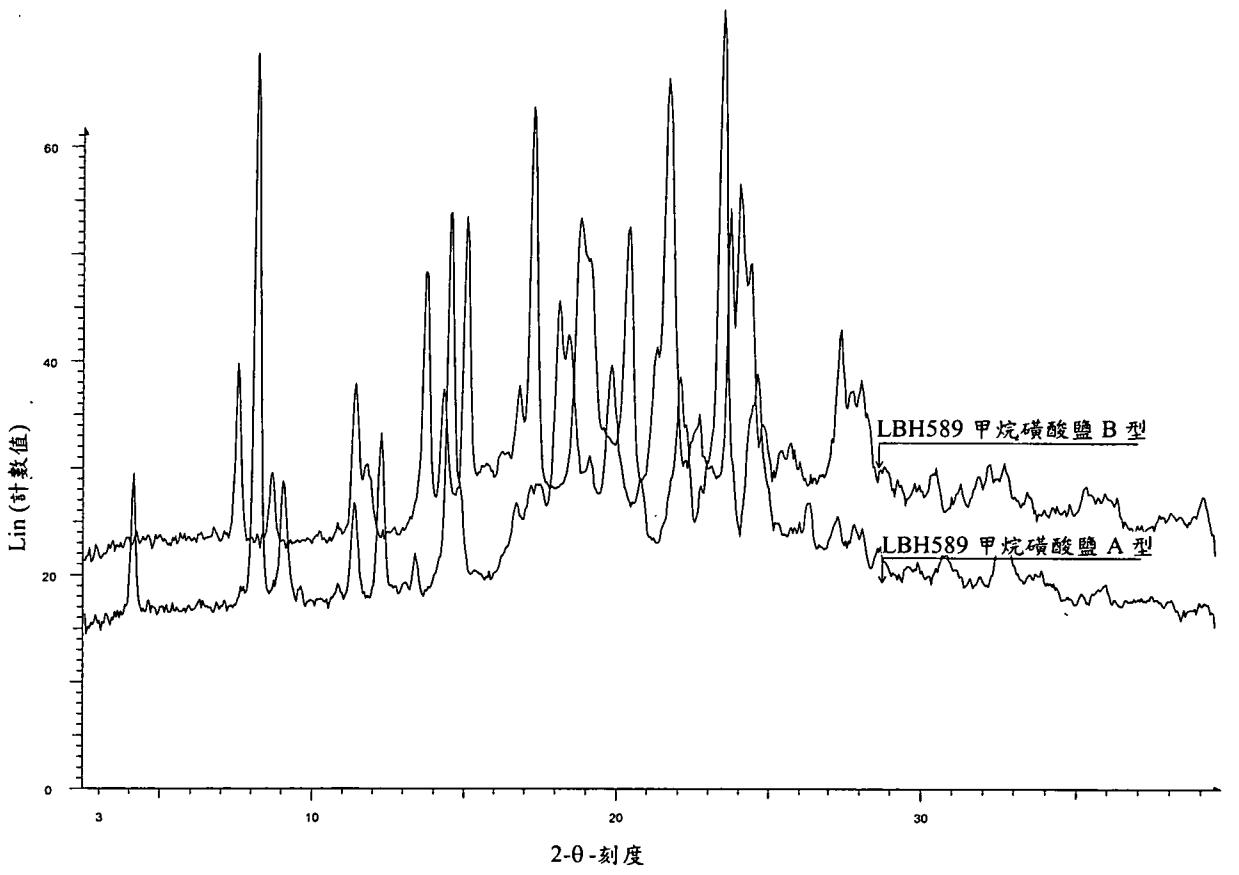

60
40
20
0
Lin (計數值)
3
10
20
30
2-θ-刻度
LBH589 甲烷磺酸鹽 B 型
LBH589 甲烷磺酸鹽 A 型

圖 4

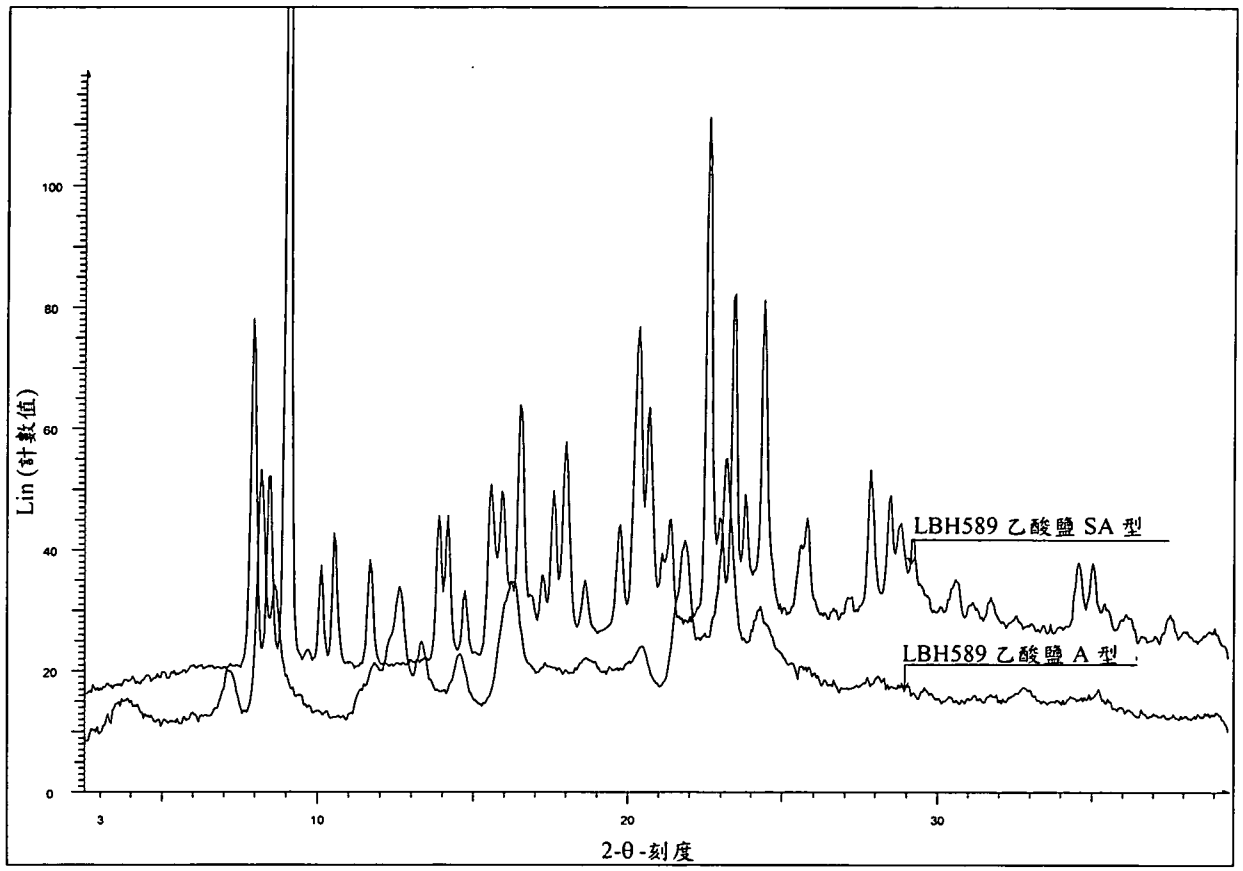

Lin (計數值)
100
80
60
40
20
0
3
10
20
30
2-θ-刻度
LBH589 乙酸鹽 SA 型
LBH589 乙酸鹽 A 型

圖 5

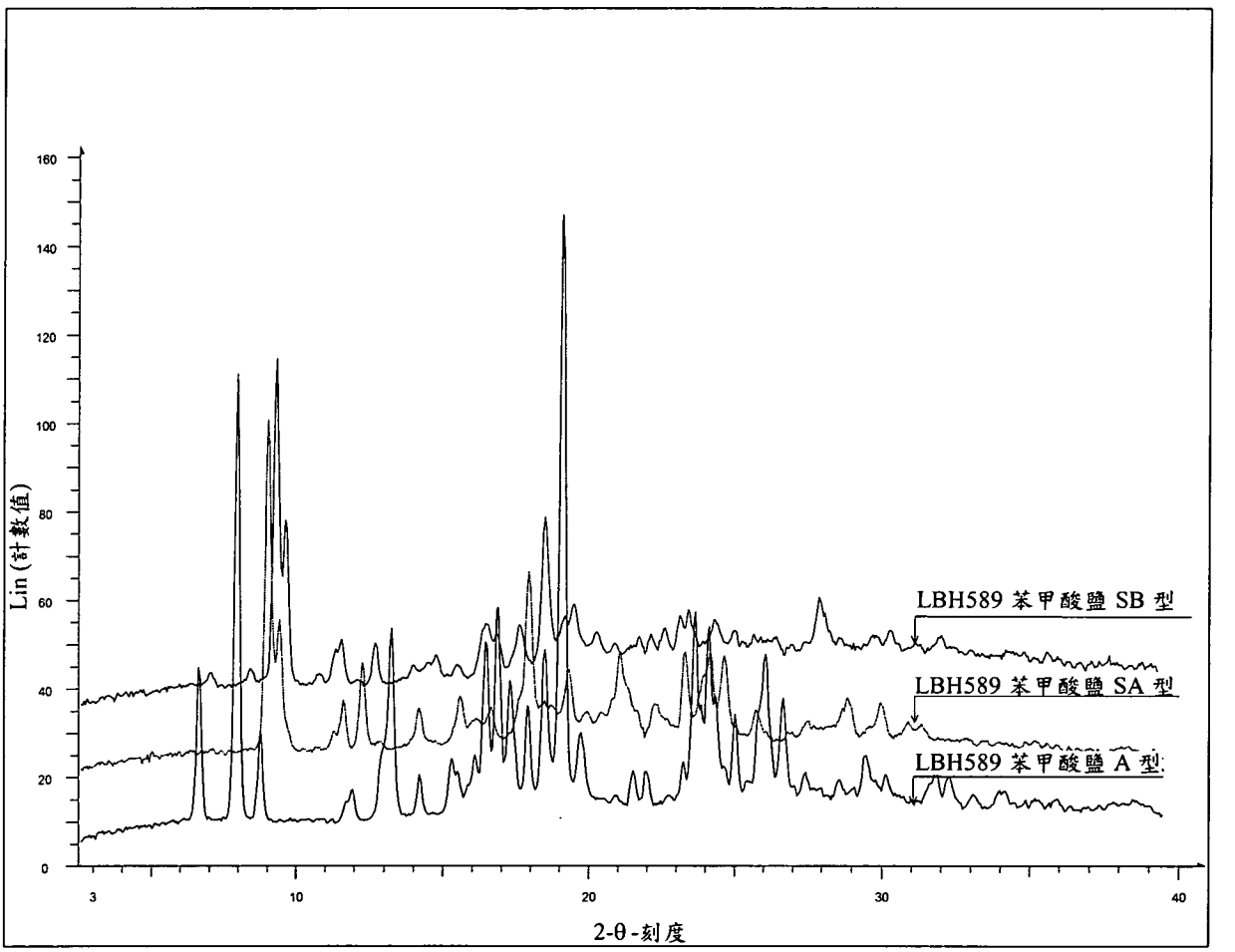

160
140
120
100
80
60
40
20
0
Lin (計數值)
3
10
20
30
40
2-θ-刻度
LBH589 苯甲酸鹽 SB 型
LBH589 苯甲酸鹽 SA 型
LBH589 苯甲酸鹽 A 型

圖 6

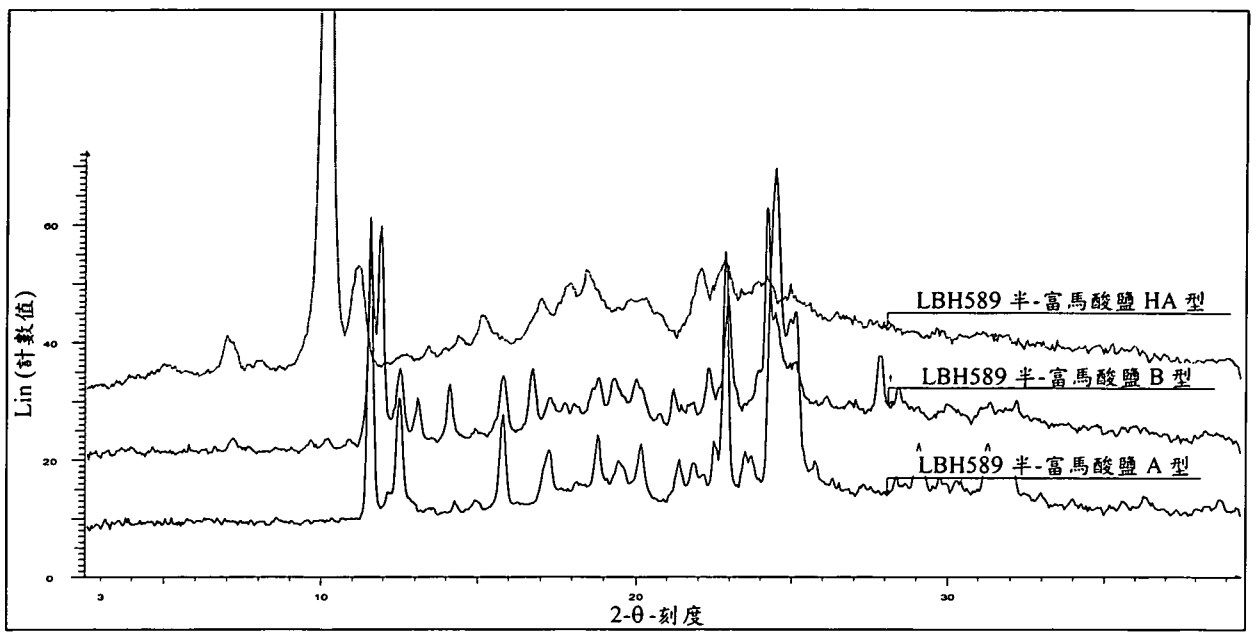

LBH589 半-富馬酸鹽 HA 型
LBH589 半-富馬酸鹽 B 型
LBH589 半-富馬酸鹽 A 型
Lin (計數值)
2-θ-刻度

圖 7

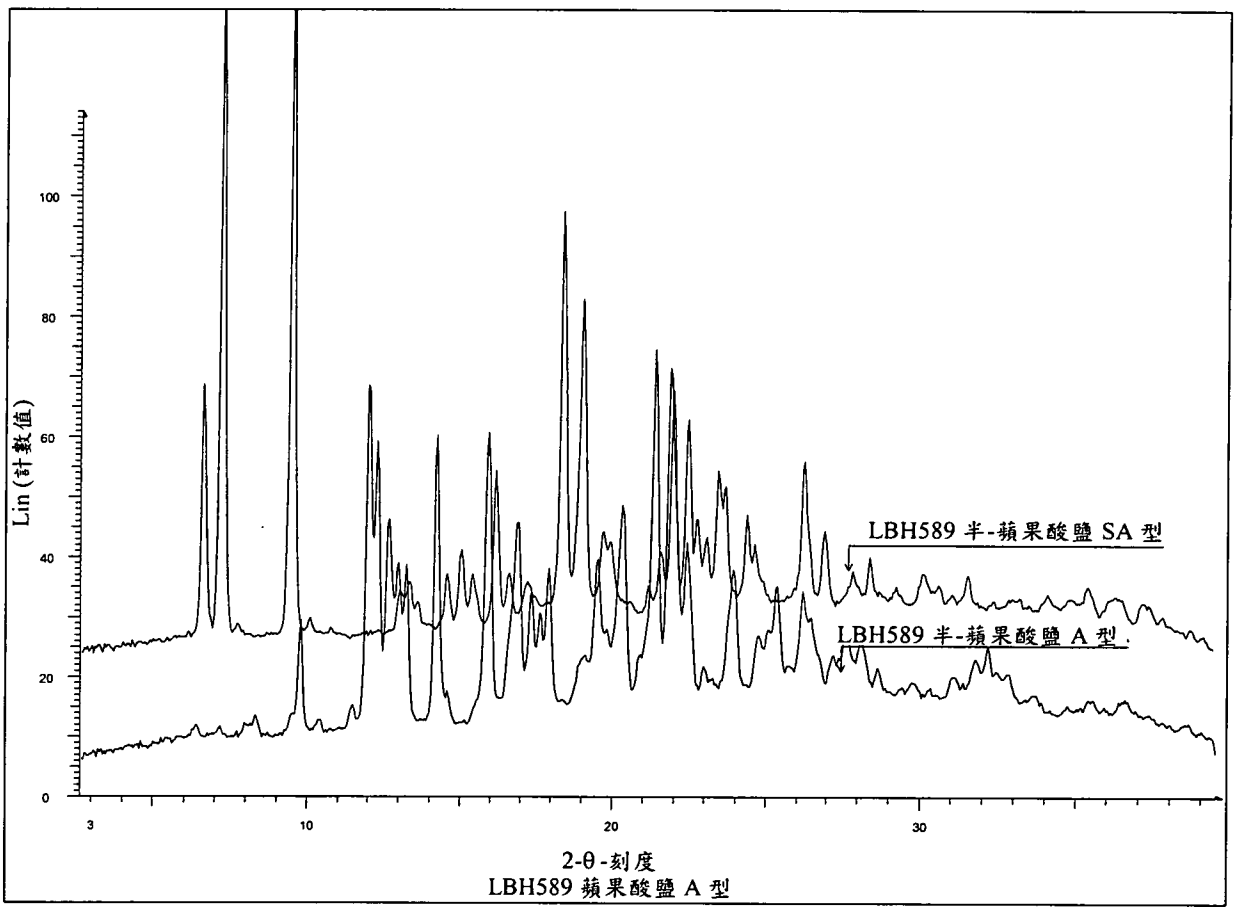

Lin (計數值)
100
80
60
40
20
0
3
10
20
30
LBH589 半-蘋果酸鹽 SA 型
LBH589 半-蘋果酸鹽 A 型
2-θ-刻度
LBH589 蘋果酸鹽 A 型

圖 8

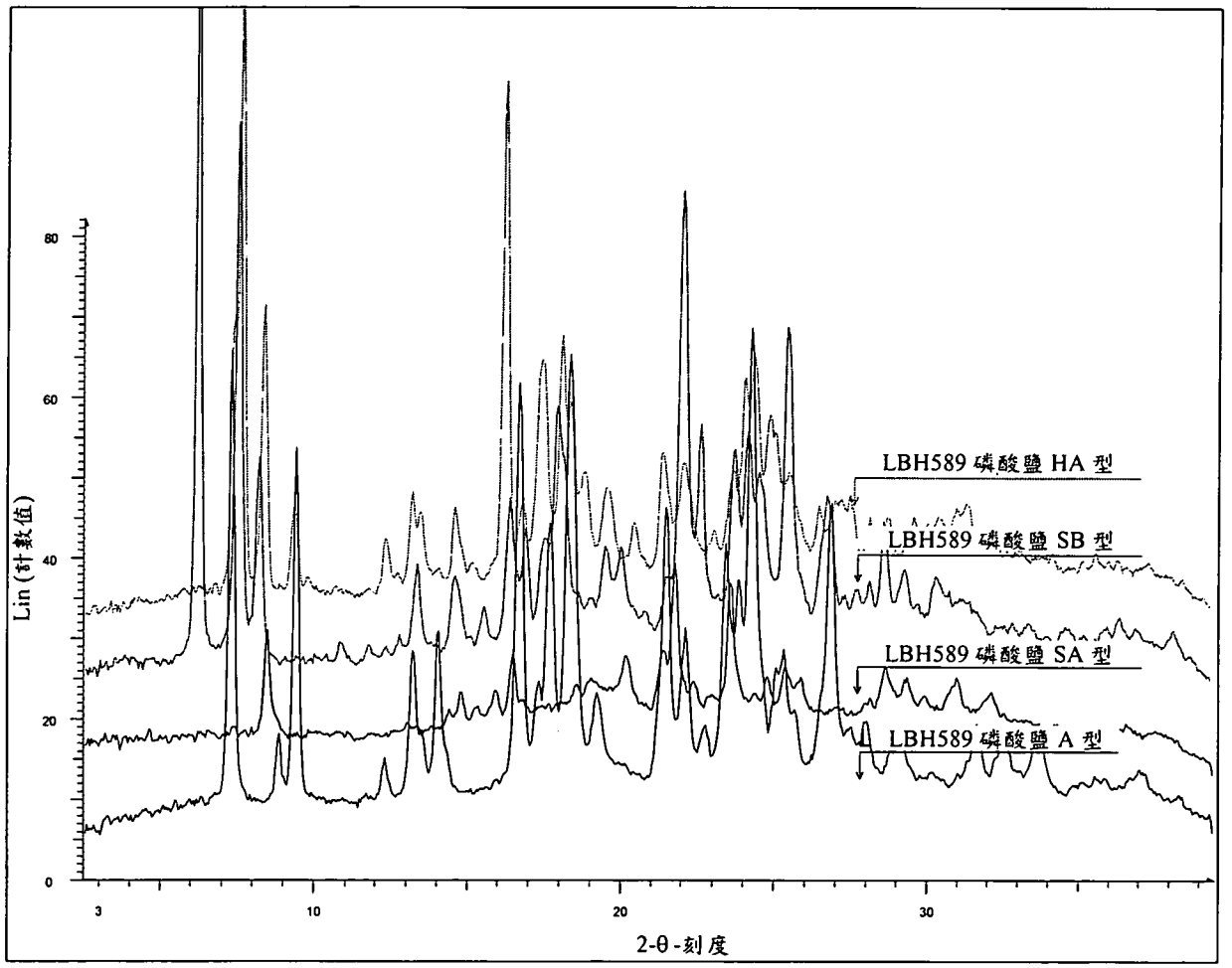

LBH589 磷酸鹽 HA 型
LBH589 磷酸鹽 SB 型
LBH589 磷酸鹽 SA 型
LBH589 磷酸鹽 A 型
Lin (計數值)
0
20
40
60
80
3
10
20
30
2-θ-刻度

圖 9

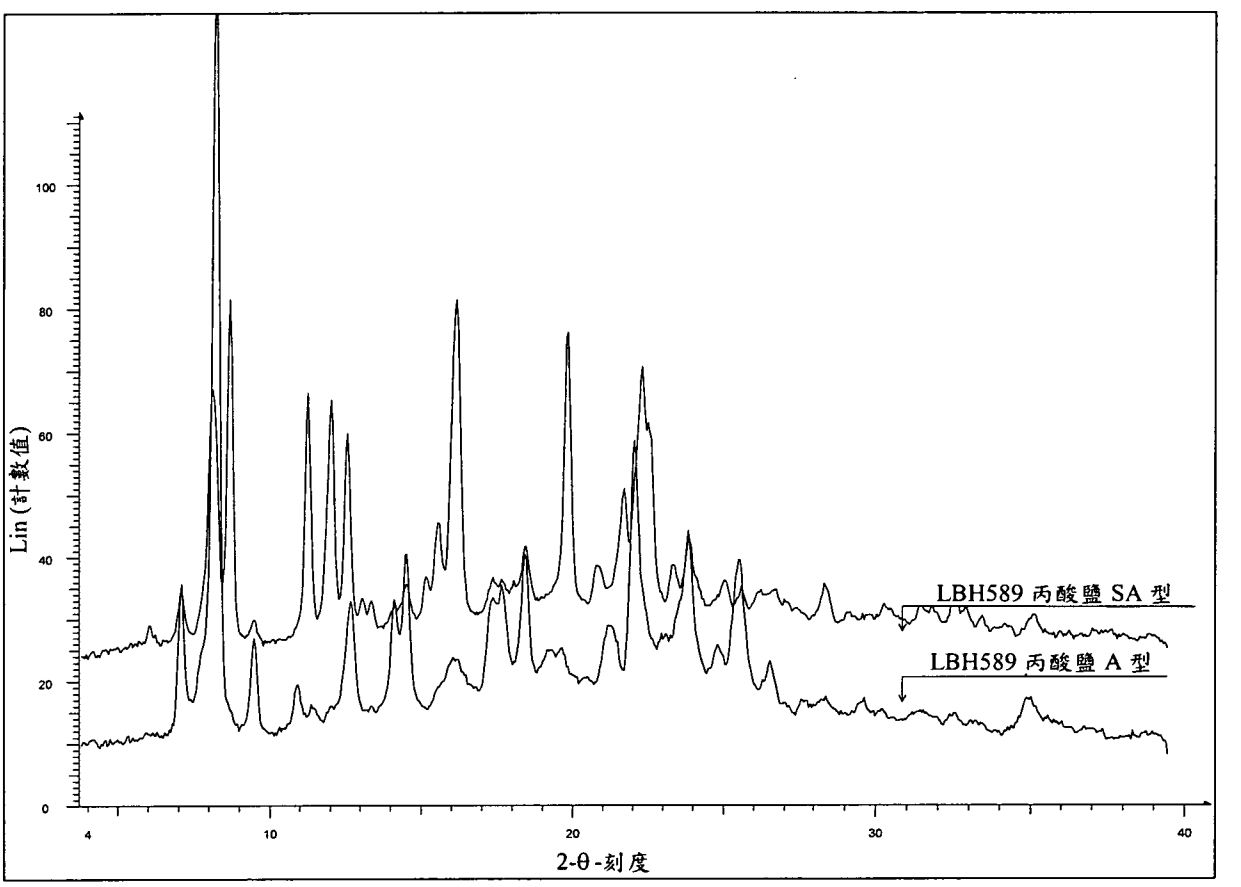

Lin (計數值)
100
80
60
40
20
0
4
10
20
30
40
2-θ-刻度
LBH589 丙酸鹽 SA 型
LBH589 丙酸鹽 A 型

圖 10

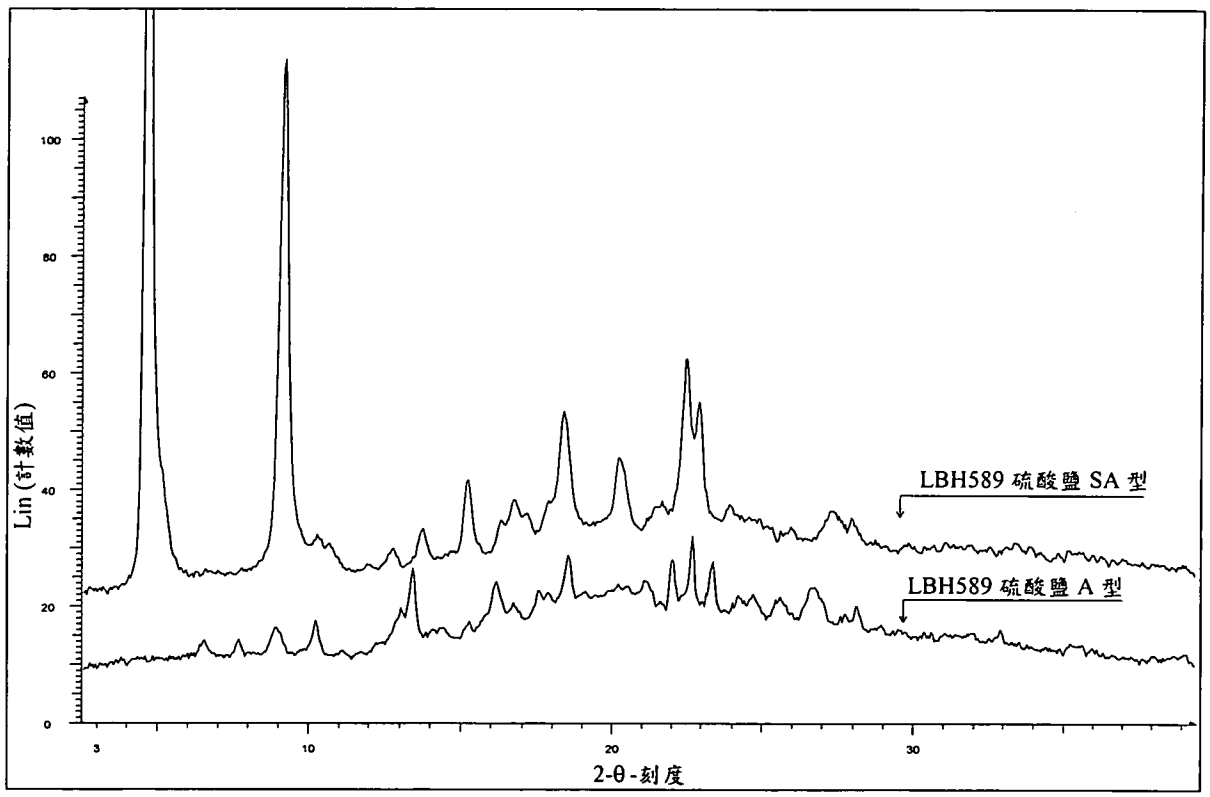

Lin (計數值)
100
80
60
40
20
0
3
10
20
30
2-θ-刻度
LBH589 硫酸鹽 SA 型
LBH589 硫酸鹽 A 型

圖 11

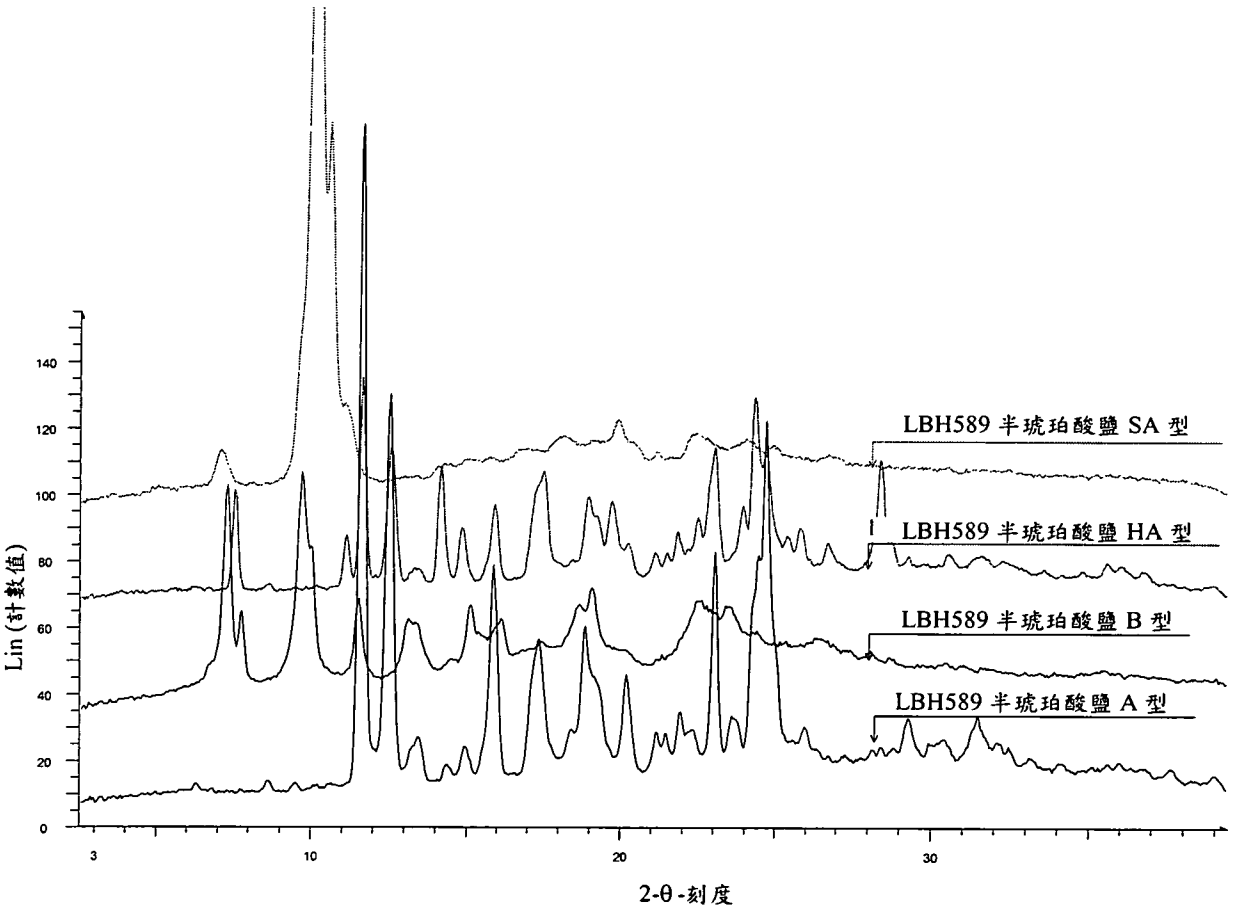

LBH589 半琥珀酸鹽 SA 型
LBH589 半琥珀酸鹽 HA 型
LBH589 半琥珀酸鹽 B 型
LBH589 半琥珀酸鹽 A 型
Lin (計數值)
0
20
40
60
80
100
120
140
3
10
20
30
2-θ-刻度

圖 12

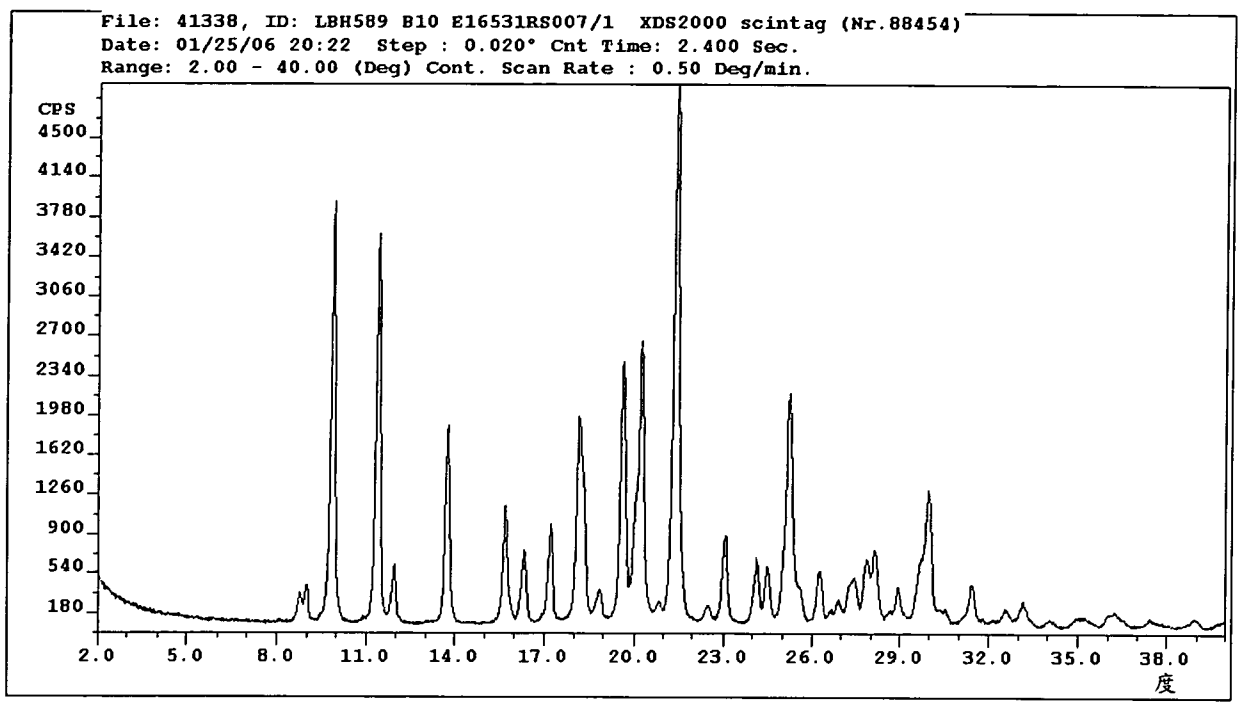

File: 41338, ID: LBH589 B10 E16531RS007/1 XDS2000 scintag (Nr.88454)
Date: 01/25/06 20:22 Step : 0.020° Cnt Time: 2.400 Sec.
Range: 2.00 - 40.00 (Deg) Cont. Scan Rate : 0.50 Deg/min.
CPS
4500
4140
3780
3420
3060
2700
2340
1980
1620
1260
900
540
180
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
度

圖 13A

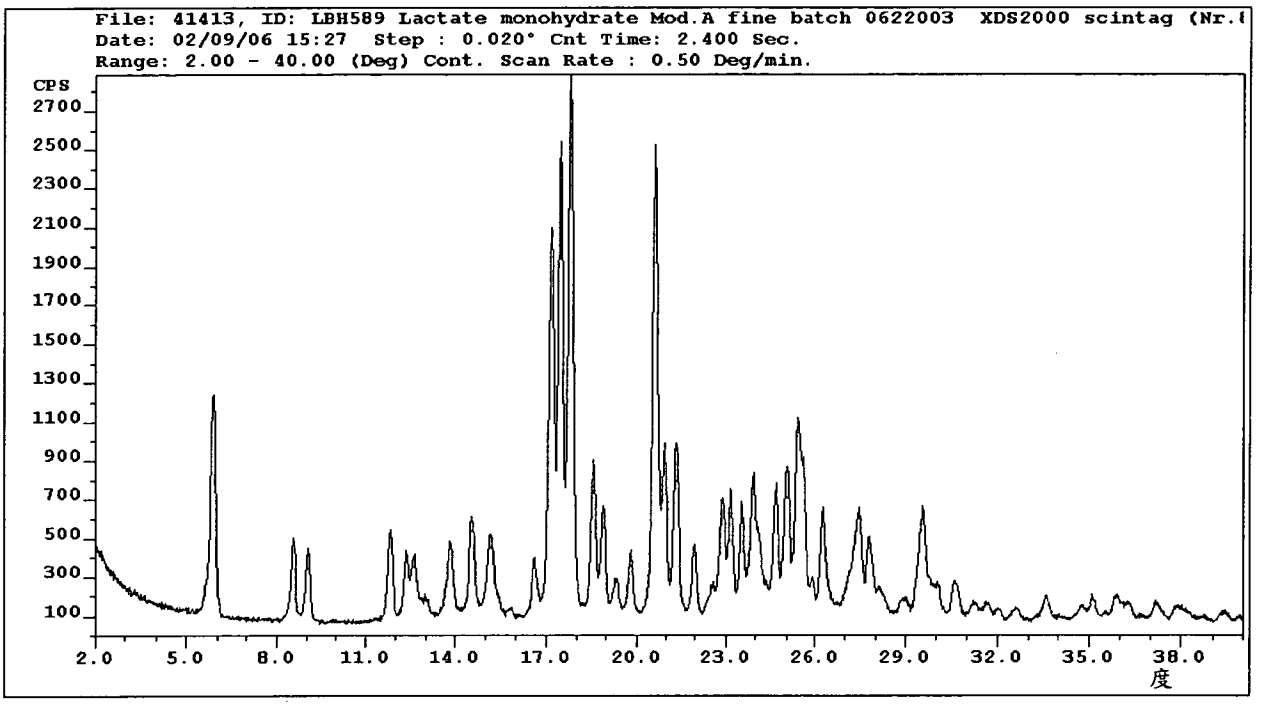

File: 41413, ID: LBH589 Lactate monohydrate Mod.A fine batch 0622003 XDS2000 scintag (Nr.
Date: 02/09/06 15:27 Step : 0.020° Cnt Time: 2.400 Sec.
Range: 2.00 - 40.00 (Deg) Cont. Scan Rate : 0.50 Deg/min.
CPS
2700
2500
2300
2100
1900
1700
1500
1300
1100
900
700
500
300
100
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
度

圖 13B

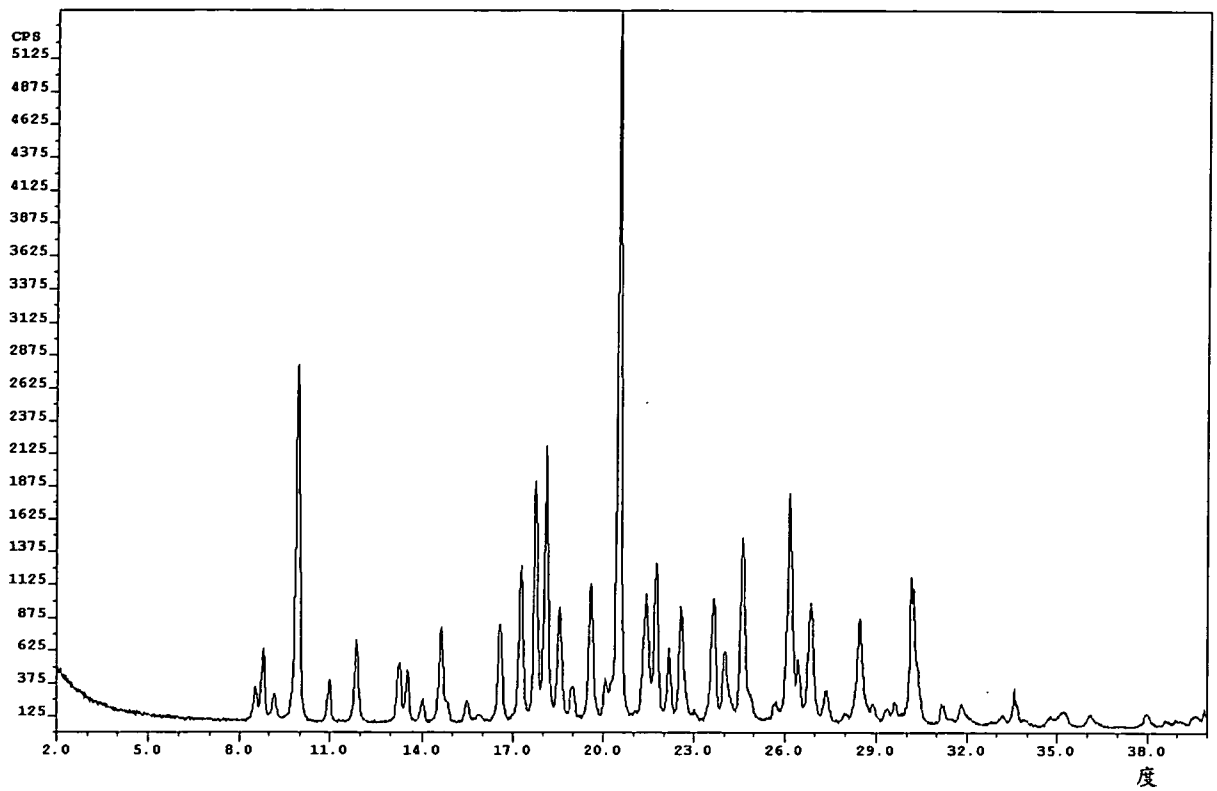

CPS
5125
4875
4625
4375
4125
3875
3625
3375
3125
2875
2625
2375
2125
1875
1625
1375
1125
875
625
375
125
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
度

圖 13C

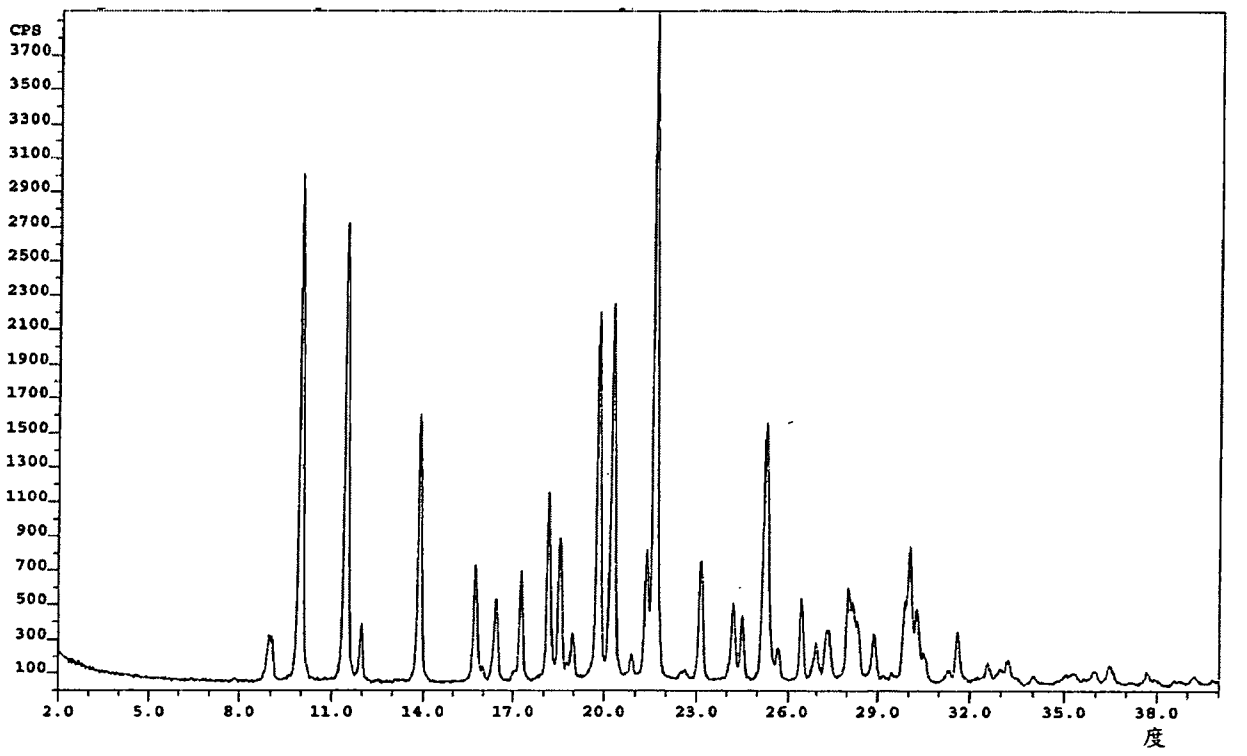

CPS
3700
3500
3300
3100
2900
2700
2500
2300
2100
1900
1700
1500
1300
1100
900
700
500
300
100
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
度

圖 13D

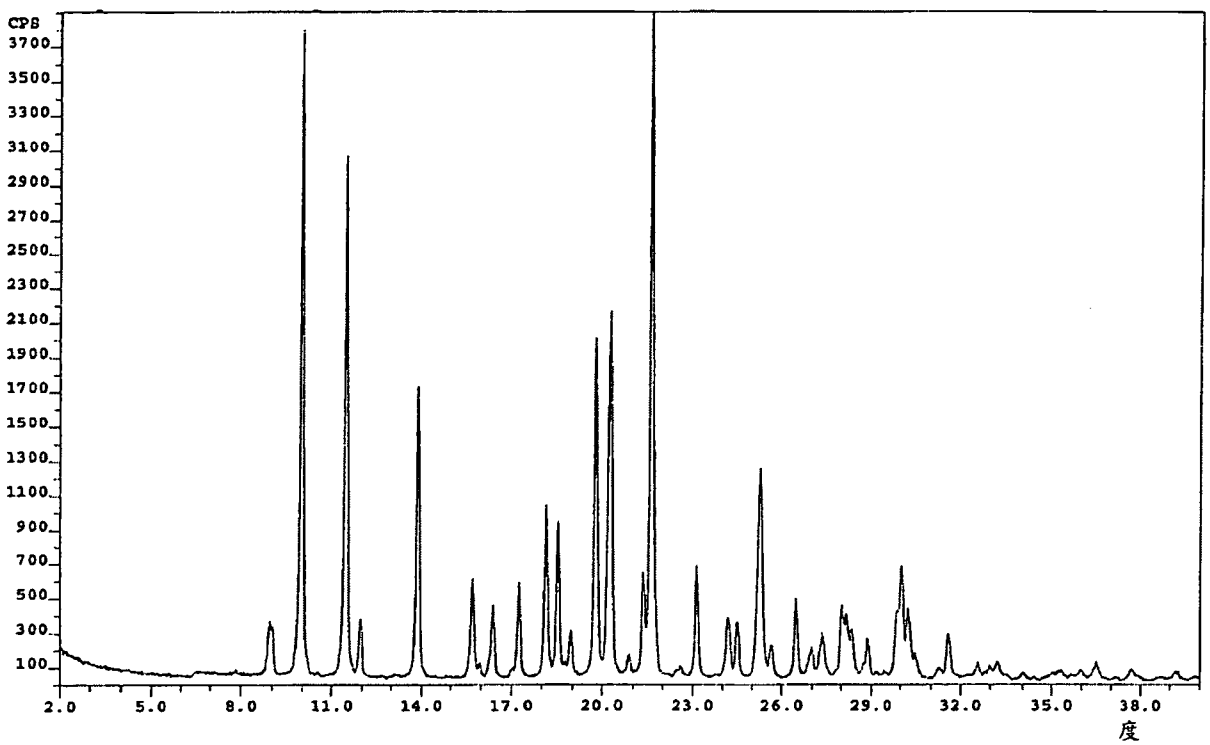

CPS
3700
3500
3300
3100
2900
2700
2500
2300
2100
1900
1700
1500
1300
1100
900
700
500
300
100
2.0
5.0
8.0
11.0
14.0
17.0
20.0
23.0
26.0
29.0
32.0
35.0
38.0
度

圖 13E