



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
 (19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
 CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
 (51)⁷ C07D 307/85; A61P 35/00; A61K 31/343; A61P 29/00 (13) B



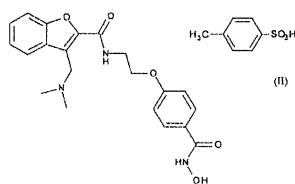
1-0023267

- (21) 1-2015-03461 (22) 03/03/2014
 (86) PCT/FR2014/050455 03/03/2014 (87) WO2014/135776 12/09/2014
 (30) 61/772,191 04/03/2013 US; 13/51898 04/03/2013 FR
 (45) 27/04/2020 385 (43) 27/08/2018 365A
 (73) PHARMACYCLICS LLC (US)
 995 East Arques Avenue, Sunnyvale, 94085, United States of America
 (72) PIMONT-GARRO, Anne (FR); LETELLIER, Philippe (FR)
 (74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) ABEXINOSTAT TOSYLAT DẠNG TINH THỂ, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY

(57)

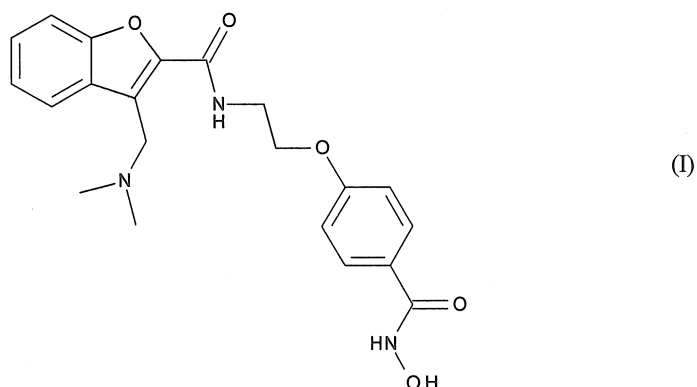
Sáng chế đề xuất abexinostat tosylat có công thức (II):



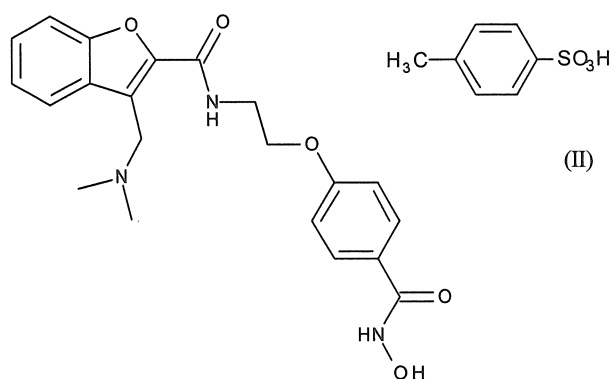
và muối này ở dạng tinh thể I của nó được biểu thị đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X, phổ Raman, và phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹³C CP/MAS thể rắn của nó. Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-đimetylaminometyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]etoxy}benzamid tosylat, hoặc solvat của chúng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất muối tosylat của abexinostat có công thức (I):



Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất muối có công thức (II):



Sáng chế còn đề xuất *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-đimetylaminometyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]etoxy}benzamid tosylat dạng tinh thể I, phương pháp điều chế và dược phẩm chứa chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

N-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-dimethylaminometyl)benzofuran-2-ylcacbonylamino]etoxy}benzamid, còn được gọi là abexinostat, là chất ức chế histon deacetylaza (HDAC) được mô tả trong Công bố quốc tế số WO2004/092115. Chất này giúp ức chế sự tăng trưởng của tế bào và gây nên tiến trình tự hủy tế bào trong các tế bào khối u được nuôi cấy in vitro, đồng thời ức chế sự tăng trưởng khối u trong cơ thể sống trong các mẫu ghép ngoại lai (Buggy et al., Mol. Cancer Ther 2006 5(5) 1309). Theo quan điểm từ phương diện dược lý học, abexinostat được đề xuất sử dụng trong điều trị ung thư.

Từ quan điểm sản xuất công nghiệp, bắt buộc phải có khả năng tổng hợp hợp chất với độ tinh khiết cực cao, đặc biệt dưới dạng có thể tái sản xuất được, có các đặc tính giá trị về tính hòa tan, thẩm lọc, làm khô, dễ điều chế và ổn định, cho phép chúng được bảo quản trong thời gian dài mà không có yêu cầu đặc biệt về nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm hoặc mức oxy.

Công bố quốc tế số WO2004/092115 mô tả hai cách thu được abexinostat khác nhau. Trong cả hai trường hợp, axit 3-metyl-benzofuran-2-carboxylic được sử dụng làm vật liệu khởi đầu, nhưng việc chức năng hóa hạt nhân trung tâm này, bởi nhóm dimethylaminometyl tại vị trí-3, được thực hiện tại các giai đoạn khác nhau trong quy trình tổng hợp, nghĩa là trước hoặc sau liên kết dẫn xuất của axit benzofuran-2-carboxylic với metyl 4-(2-aminoetoxy)benzoat. Việc thu abexinostat hydroclorua được mô tả một cách cụ thể trong Công bố quốc tế số WO2004/092115. Tuy nhiên, muối này hiếm được sử dụng trong phạm vi công nghiệp bởi các tính chất hút ẩm của nó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất quy trình điều chế abexinostat tosylat (abexinostat 4-methylbenzensulfonat) ở dạng tinh thể có thể tái sản xuất hoàn hảo, dễ xác định, với trạng thái bền ổn định rất tốt, thích ứng được với các hạn chế trong

công nghiệp của quá trình điều chế (đặc biệt là việc làm khô) và bảo quản được phẩm.

Sáng chế còn đề xuất *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-dimethylaminometyl)benzofuran-2-yl]carbonylamino]etoxy}benzamid tosylat, hoặc solvat của chúng, dạng tinh thể của chúng và được phẩm chứa chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Abexinostat tosylat dạng tinh thể I được biểu thị đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các vạch nhiễu xạ (góc Bragg 2 theta, tính bằng độ $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 21,08; 27,05. Cụ thể hơn, abexinostat tosylat dạng tinh thể I được biểu thị đặc trưng bởi các vạch nhiễu xạ sau: 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 19,61; 19,96; 21,08; 22,82; 23,61; 27,05.

Cụ thể hơn nữa, abexinostat tosylat dạng tinh thể I được biểu thị đặc trưng bởi mô hình nhiễu xạ bột tia X sau đây, được đo bằng nhiễu xạ kế MPD PANalytical X'Pert Pro với bộ dò X'Celerator và được biểu diễn theo vị trí các vạch ((góc Bragg 2 theta, tính bằng độ $\pm 0,2^\circ$) và khoảng cách giữa các mặt phẳng *d* (tính bằng Å):

Vạch số	Góc 2-theta (độ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng (Å)
1	6,50	13,581
2	9,94	8,894
3	11,35	7,789
4	12,33	7,173
5	14,08	6,285
6	18,95	4,683
7	19,61	4,526
8	19,96	4,449
9	21,08	4,215
10	22,82	3,897

11	23,61	3,768
12	27,05	3,296

Ngoài ra, abexinostat tosylat dạng tinh thể I cũng được biểu thị đặc trưng bởi phổ học Raman. Các đỉnh quan trọng quan sát được tại các vị trí sau: 940 cm^{-1} , 1088 cm^{-1} , 1132 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} .

Theo phương án khác, abexinostat tosylat dạng tinh thể I có thể được biểu thị đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm 12 vạch quan trọng đã trình bày và đồng thời bởi phổ Raman có đỉnh quan trọng tại vị trí 1608 cm^{-1} .

Cuối cùng, abexinostat tosylat dạng tinh thể I cũng được biểu thị đặc trưng bởi phổ học cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) thể rắn. Các đỉnh quan trọng quan sát được tại 121,2 ppm, 122,1 ppm, 123,5 ppm, 126,0 ppm, 126,8 ppm, 128,2 ppm, 128,9 ppm, 143,4 ppm, 144,6 ppm, 153,8 ppm, 159 ppm, 161,2 ppm và 162,1 ppm.

Cụ thể hơn, phổ ^{13}C CP/MAS (Cross Polarization Magic Angle Spinning, Góc quay ma thuật chuyển cực) có các đỉnh sau (được tính bằng $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$):

Đỉnh số	Độ dịch chuyển hóa học (ppm)	Đỉnh số	Độ dịch chuyển hóa học (ppm)
1	162,1	10	126,0
2	161,2	11	123,5
3	159,0	12	122,1
4	153,8	13	121,3
5	144,6	14	65,9
6	143,4	15	50,6
7	128,9	16	46,9

8	128,2	17	45,0
9	126,8	18	21,9

Sáng chế cũng đề cập tới phương pháp điều chế dạng tinh thể I của abexinostat tosylat, có đặc trưng là abexinostat được kết tinh từ một môi trường phân cực với sự có mặt của axit *para*-toluensulfonic. Tốt nhất là, môi trường phân cực này được tạo thành từ một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nước, rượu, keton và este, cụ thể như sau:

- “rượu” nghĩa là các rượu C₁-C₆ như metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, isopentanol, hexanol,
- “keton” nghĩa là các keton C₃-C₆ như axeton, metyl etyl keton, 2-pentanon, 3-pentanon, 3-metyl-2-butanon, 2-hexanon, 3-hexanon, etyl isopropyl keton, metyl isopropyl keton, 2,2-đimetyl-3-butanon,
- “este” có nghĩa là các este C₃-C₈ như etyl format, isopropyl format, etyl axetat, propyl axetat, isopropyl axetat, butyl axetat, isobutyl axetat, *tert*-butyl axetat, pentyl axetat, isopentyl axetat, hexyl axetat.

Các loại rượu tốt nhất là etanol và isopropanol. Trong các dung môi ưu tiên, trong số các keton tốt nhất là axeton và metyl etyl keton, trong số các este tốt nhất là etyl axetat.

Theo phương án khác, môi trường phân cực là một hỗn hợp nhị phân, trong đó có một thành phần là nước. Tốt nhất là, môi trường phân cực là hỗn hợp nhị phân được chọn trong số axeton/nước, etanol/nước, isopropanol/nước, và metyl etyl keton/nước.

Trong môi trường kết tinh theo sáng chế, abexinostat (bazo tự do) thu được qua quy trình bất kỳ có thể được sử dụng.

Sáng chế cũng đề cập tới phương pháp khác để điều chế abexinostat tosylat dạng tinh thể I, trong quy trình đó, sự kết tinh được gieo mầm sử dụng một lượng rất nhỏ abexinostat tosylat dạng tinh thể I.

Trong môi trường kết tinh thứ hai theo sáng chế, abexinostat (bazơ tự do) thu được qua quy trình bất kỳ cũng có thể được sử dụng.

Việc thu abexinostat tosylat dạng tinh thể I có lợi thế là giúp có thể điều chế được các dược phẩm có thành phần ổn định và có khả năng tái sản xuất được, có các đặc tính tốt về hòa tan và độ ổn định, điều này đặc biệt có lợi khi dự kiến sử dụng chế phẩm bằng đường miệng. Cụ thể hơn, sử dụng abexinostat tosylat dạng tinh thể I đặc biệt có giá trị trong môi trường công nghiệp do tính hút ẩm thấp của nó.

Abexinostat tosylat dạng tinh thể I được đề xuất sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, cụ thể hơn là trong điều trị ung thư biểu mô, khối u, ung thư, u hạch bạch huyết, u hắc sắc tố, u thần kinh đệm, u mô liên kết, hoặc u nguyên bào.

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa thành phần hoạt tính là muối tosylat của abexinostat, cụ thể hơn là abexinostat tosylat dạng tinh thể I, cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc phù hợp. Trong các dược phẩm của sáng chế, có các loại phù hợp để sử dụng qua đường miệng, sử dụng ngoài đường tiêu hóa (trong tĩnh mạch hoặc dưới da) hoặc sử dụng qua đường mũi, là viên nén hoặc dạng kẹo có nhân, hạt, viên nang nhộng, viên đặt dưới lưỡi, thuốc hình trám, thuốc đạn, kem, thuốc mỡ, gel bôi da, các chế phẩm tiêm được, huyền phù uống được và kẹo cao su, các loại này sẽ được trình bày cụ thể hơn.

Tốt nhất là dược phẩm sử dụng được qua đường uống.

Liều hữu hiệu khác nhau tùy theo giới tính, độ tuổi và cân nặng của bệnh nhân, đường dùng thuốc, tính chất của bệnh ung thư và các điều trị liên quan; và liều hữu hiệu nằm trong khoảng từ 20 mg đến 480 mg/ngày của *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-dimethylaminomethyl)benzofuran-2-yl]carbonylamino]ethoxy}benzamid dưới dạng bazơ tự do.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các Ví dụ sau chỉ minh họa chứ không giới hạn sáng chế theo bất kỳ phương diện nào.

Ví dụ 1: Quy trình thu abexinostat tosylat dạng tinh thể I

1,66 kg abexinostat (bazơ tự do) được cho vào 9,48 kg hỗn hợp isopropanol/nước (tỷ lệ trọng lượng là 50/50) ở nhiệt độ phòng. Cho monohydrat của axit *para*-toluensulfonic (0,83 kg) vào 2,36 kg nước ở nhiệt độ phòng. Sau đó làm nóng hỗn hợp ở 75°C trong 30 phút trước khi làm lạnh xuống 0°C. Khi sự kết tinh kết thúc, huyền phù được lọc ở 20°C. Sau khi làm khô, sẽ thu được abexinostat tosylat dạng tinh thể I với sản lượng thu được là 85% và độ tinh khiết lớn hơn 99%. Chất rắn được biểu thị đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X, phổ học Raman và phổ NMR như được đưa ra trong các ví dụ 3-6 sau đây.

Ví dụ 2: Quy trình thu abexinostat tosylat dạng tinh thể I (gieo mầm kết tinh).

33,9 kg abexinostat (bazơ tự do) được cho vào 170 kg hỗn hợp isopropanol/nước (tỷ lệ trọng lượng là 45,6/54,4) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch bao gồm monohydrat của axit *para*-toluensulfonic (17,06 kg) trong nước (24,1 kg) được cho vào. Sau đó làm nóng dung dịch tại 70-75°C, rồi làm lạnh, và tạo kết tinh bằng 1,935 kg abexinostat tosylat dạng tinh thể I. Huyền phù sau đó được lọc ở 20°C. Sau khi làm khô, sẽ thu được abexinostat tosylat dạng tinh thể I với sản lượng thu được là 86% và độ tinh khiết lớn hơn 99%. Chất rắn được biểu thị đặc trưng bởi giản đồ

nhiều xạ bột tia X, phổ học Raman và phổ NMR như được đưa ra trong các ví dụ 3-6 sau đây.

Ví dụ 3: Abexinostat tosylat dạng tinh thể I (giản đồ nhiễu xạ bột tia X)

Ghi chép lại dữ liệu sử dụng nhiễu xạ kế MPD PANalytical X'Pert Pro với bộ dò X'Celerator trong các điều kiện sau:

- Điện thế 45 kV, dòng điện 40 mA,
- Bộ gắn: theta/theta,
- Cực dương: đồng,
- Bước sóng K alpha-1: 1,54060 Å,
- Bước sóng K alpha-2: 1,54443 Å,

Tỷ lệ K alpha-2/K alpha-1: 0,5,

- Chế độ đo: liên tục từ 3° đến 55° (Góc Bragg 2 theta) với lượng gia là 0,017°,

- Thời gian đo mỗi bước: 35,53 giây.

Giản đồ nhiễu xạ bột tia X của abexinostat tosylat dạng I thu được theo quy trình ở Ví dụ 1 hoặc 2 được biểu diễn theo vị trí vạch (góc Bragg 2 theta, tính bằng độ $\pm 0,2^\circ$), khoảng cách giữa các mặt phẳng tinh thể (tính bằng Å) và cường độ tương đối (tính bằng phần trăm tương ứng với vạch mạnh nhất). Các vạch quan trọng được đối chiếu trong bảng sau:

Vạch số	Góc 2-theta (độ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	6,50	13,581	75,6
2	9,94	8,894	58,4
3	11,35	7,789	19,1
4	12,33	7,173	23,7
5	14,08	6,285	33,1
6	18,95	4,683	100

7	19,61	4,526	53,9
8	19,96	4,449	50,9
9	21,08	4,215	93,5
10	22,82	3,897	28,5
11	23,61	3,768	32,6
12	27,05	3,296	16,0

Ví dụ 4: Abexinostat tosylat dạng tinh thể I (tế bào đơn vị tinh thể)

Dung dịch bão hòa abexinostat tosylat trong 2,2,2-trifloetanol được điều chế bằng cách khuấy huyền phù trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó lọc. Sau đó đổ 1 mL dung dịch thu được vào lọ 1,8-mL HPLC, thêm vào 0,25 mL nước. Dung dịch được duy trì ở nhiệt độ phòng trong 75 phút. Sau khi li tâm và sau đó là làm khô, chất rắn được cách ly để phân tích. Trong số các tinh thể thu được, lấy tinh thể đạt chất lượng để phân tích nhiễu xạ tia X tinh thể đơn. Cấu trúc tinh thể đơn trên đây được xác định bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế CCD Bruker Kappa được trang bị máy tạo sóng FR590 có đôi âm cực molybden ($\lambda_{\text{MoK}\alpha 1} = 0,7093 \text{ \AA}$) với khoảng góc từ 2° đến $27,5^\circ$ theo θ . Các thông số sau được thiết lập:

- tế bào đơn vị tinh thể: tam tà
- thông số tế bào đơn vị: $a = 10,467 \text{ \AA}$, $b = 14,631 \text{ \AA}$, $c = 20,159 \text{ \AA}$, $\alpha = 73,971^\circ$, $\beta = 79,040^\circ$, $\gamma = 72,683^\circ$
- nhóm không gian: P -1
- số phân tử trong tế bào đơn vị: 4
- thể tích tế bào đơn vị: $V_{\text{tế bào đơn vị}} = 2813,0 \text{ \AA}^3$
- tỷ trọng: $d = 1,345 \text{ g/cm}^3$.

Ví dụ 5: Abexinostat tosylat dạng tinh thể I (phổ học Raman)

Dạng I của abexinostat tosylat cũng được biểu thị đặc trưng bởi phổ học Raman. Phổ được ghi lại trong chế độ phản xạ khuếch tán (Raman Station 400,

PerkinElmer) sử dụng laze 785 nm. Tín hiệu được ghi lại bởi bộ dò CCD. Sự chuyển dịch bước sóng tùy thuộc vào vật liệu và có đặc trưng của vật liệu đó, cho phép phân tích thành phần hóa học và phân tích sự sắp xếp phân tử của mẫu đang nghiên cứu. Phổ được thu với công suất tối đa (100% công suất laze), kích thước điểm là 100 μm , 20 lần phơi sáng ở 2 giây và độ phân giải phổ là 2 cm^{-1} . Khoảng phổ được phát hiện nằm trong khoảng từ 0 đến 3278 cm^{-1} .

Các đỉnh quan trọng quan sát được tại các vị trí sau: 940 cm^{-1} , 1088 cm^{-1} , 1132 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} .

Ví dụ 6: Abexinostat tosylat dạng tinh thể I (phổ học cộng hưởng từ hạt nhân NMR thể rắn)

Dạng I của abexinostat tosylat cũng được biểu thị đặc trưng bởi phổ học cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) thể rắn. Phổ ^{13}C NMR được ghi lại ở nhiệt độ phòng sử dụng phổ kế Bruker SB Avance với loại dò 4-mm CP/MAS SB VTN theo các điều kiện sau:

- Tần số: 125,76 MHz,
- Bề rộng phổ: 40 kHz,
- Vận tốc quay góc ma thuật của mẫu: 10 kHz,
- Chuỗi xung: CP (Cross Polarization, chuyển cực) với tách SPINAL64 (năng lượng tách: 80 kHz),
- Độ trễ lặp lại: 10 giây,
- Thời gian thu: 35 miligiây,
- Thời gian tiếp xúc: 4 miligiây,
- Số lần quét: 4096.

Chức năng apodisation (kỹ thuật nhằm làm giảm tình trạng nhiễu sáng ở vùng viền ảnh) ("mở rộng vạch phổ 5 Hz") được áp dụng cho các tín hiệu thu được trước khi biến đổi Fourier. Do đó phổ thu được được tham chiếu tương quan với mẫu adamantan (đỉnh tần số cao nhất của adamantan có độ dịch chuyển hóa học là 38,48 ppm).

Các đỉnh quan sát được được đối chiếu trong bảng sau (được tính bằng ppm $\pm$ 0,2 ppm):

Đỉnh số	Độ dịch chuyển hóa học (ppm)	Đỉnh số	Độ dịch chuyển hóa học (ppm)
1	162,1	10	126,0
2	161,2	11	123,5
3	159,0	12	122,1
4	153,8	13	121,3
5	144,6	14	65,9
6	143,4	15	50,6
7	128,9	16	46,9
8	128,2	17	45,0
9	126,8	18	21,9

Ví dụ 7: Dược phẩm

Công thức điều chế 1000 viên nén, mỗi viên chứa 100 mg abexinostat (được tính theo đương lượng bazơ):

Abexinostat tosylat.....	143,4 g
Lactosa monohydrat.....	213,1 g
Magie stearat	2,5 g
Tinh bột ngô	75 g
Maltodextrin.....	50 g
Silic oxit keo khan.....	1 g
Natri cacboxymetylxenluloza	15 g

Ví dụ 8: Tính hút ẩm

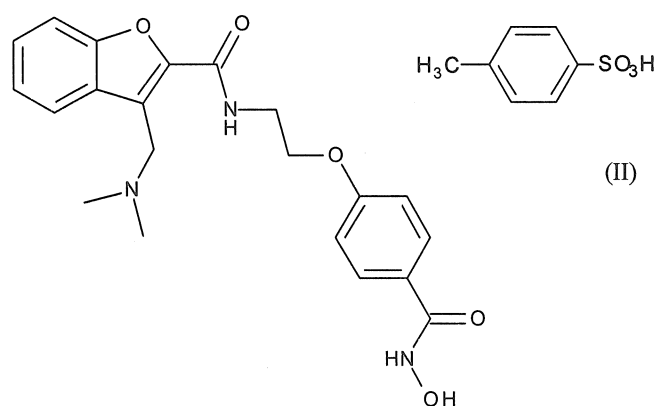
Tính hút ẩm của abexinostat tosylat dạng I được đánh giá bằng sự hấp thụ hơi nước theo khối lượng (DVS – Dynamic Vapor Sorption (Sự hấp thụ hơi nước động)).

Một mẫu chứa 5 đến 10 mg dược chất, được cân chính xác, cho vào khay đựng mẫu DVS hoạt động tại 25°C trong điều kiện độ ẩm được kiểm soát. Ghi nhận có sự chênh lệch khối lượng trong khi làm khô trong điều kiện độ ẩm tương đối RH là 0 phần trăm và trong hai chu trình biến đổi tuyến tính tăng và giảm độ ẩm tương đối liên tiếp trong khoảng 0-90 phần trăm RH với tốc độ 10 phần trăm một giờ. Độ ẩm tương đối được duy trì không đổi khi đạt 0 hoặc 90 phần trăm RH cho đến khi chênh lệch khối lượng nhỏ hơn 0,002 phần trăm/phút trong phạm vi thời gian 15 giờ.

Phân tích DVS phát hiện độ tăng trọng lượng thấp hơn 0,5% khi mẫu ở trong điều kiện độ ẩm tương đối bao gồm giữa 0% đến 90% ở 25°C.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-dimethylaminometyl)benzofuran-2-yl]carbonylamino]etoxy}benzamid tosylat hoặc một trong các solvat của nó.
2. Muối theo điểm 1 có công thức (II):



3. Abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo điểm 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ, tinh thể này có giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các vạch nhiễu xạ sau (góc Bragg 2 theta, tính bằng độ $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 21,08; 27,05.
4. Abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo điểm 3, đặc trưng ở chỗ, tinh thể này có giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các vạch nhiễu xạ sau (góc Bragg 2 theta, tính bằng độ $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 19,61; 19,96; 21,08; 22,82; 23,61; 27,05.
5. Abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo điểm 3 hoặc 4, đặc trưng ở chỗ, tinh thể này có giản đồ nhiễu xạ bột tia X sau đây, được đo bằng nhiễu xạ kế MPD PANalytical X'Pert Pro với bộ dò X'Celerator và được biểu diễn theo vị trí các vạch (góc Bragg 2 theta, tính bằng độ $\pm 0,2^\circ$) và khoảng cách giữa các mặt phẳng d (tính bằng Å):

Vạch số	Góc 2-theta (độ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng (Å)
1	6,50	13,581
2	9,94	8,894
3	11,35	7,789
4	12,33	7,173
5	14,08	6,285
6	18,95	4,683
7	19,61	4,526
8	19,96	4,449
9	21,08	4,215
10	22,82	3,897
11	23,61	3,768
12	27,05	3,296

6. Abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo một điểm trong các điểm từ 3 đến 5, đặc trưng ở chỗ, tinh thể này có phổ Raman có đỉnh quan trọng tại vị trí 1608 cm^{-1} .

7. Abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo một điểm trong các điểm từ 1 đến 6, đặc trưng ở chỗ, tinh thể này có phổ Raman có các đỉnh quan trọng tại các vị trí 940 cm^{-1} , 1088 cm^{-1} , 1132 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} .

8. Abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo một điểm trong các điểm 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ, tinh thể này có phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR ^{13}C CP/MAS thể rắn có các đỉnh sau (được đo bằng $\text{ppm} \pm 0,2\text{ ppm}$): $121,2\text{ ppm}$, $122,1\text{ ppm}$, $123,5\text{ ppm}$, $126,0\text{ ppm}$, $126,8\text{ ppm}$, $128,2\text{ ppm}$, $128,9\text{ ppm}$, $143,4\text{ ppm}$, $144,6\text{ ppm}$, $153,8\text{ ppm}$, 159 ppm , $161,2\text{ ppm}$ và $162,1\text{ ppm}$.

9. Abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo điểm 8, đặc trưng ở chỗ, tinh thể này có phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR ^{13}C CP/MAS thể rắn có các đỉnh sau (được đo bằng $\text{ppm} \pm 0,2\text{ ppm}$):

Đỉnh số	Độ dịch chuyển hóa học (ppm)	Đỉnh số	Độ dịch chuyển hóa học (ppm)
1	162,1	10	126,0
2	161,2	11	123,5
3	159,0	12	122,1
4	153,8	13	121,3
5	144,6	14	65,9
6	143,4	15	50,6
7	128,9	16	46,9
8	128,2	17	45,0
9	126,8	18	21,9

10. Dược phẩm chứa abexinostat tosylat theo một điểm trong các điểm 1 hoặc 2 làm thành phần hoạt tính kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

11. Dược phẩm chứa abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo một điểm trong các điểm từ 3 đến 9 làm thành phần hoạt tính kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

12. Quy trình điều chế abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo một điểm trong các điểm từ 3 đến 9, trong đó abexinostat được kết tinh với sự có mặt của axit *para*-toluensulfonic trong môi trường phân cực.

13. Quy trình điều chế abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo điểm 12, trong đó môi trường phân cực được cấu thành từ một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nước, rượu, keton và este.

14. Quy trình điều chế abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo điểm 13, trong đó môi trường phân cực là hỗn hợp nhị phân, trong đó một trong các thành phần cấu thành là nước.

15. Quy trình điều chế abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo điểm 14, trong đó môi trường phân cực là hỗn hợp nhị phân, được chọn từ: axeton/nước, etanol/nước, isopropanol/nước, and metyl etyl keton/nước.

16. Quy trình điều chế abexinostat tosylat dạng tinh thể I theo một điểm trong các điểm từ 12 đến 15, trong đó sự kết tinh được hoạt hóa bằng cách sử dụng một lượng rất nhỏ abexinostat tosylat dạng tinh thể I.