

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039113**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.06

(21) Номер заявки
201891023

(22) Дата подачи заявки
2014.03.03

(51) Int. Cl. **C07D 307/85** (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФОРМЫ I ТОЗИЛАТА АБЕКСИНОСТАТА, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(31) **13/51898; 61/772,191**

(32) **2013.03.04**

(33) **FR; US**

(43) **2019.03.29**

(62) **201591530; 2014.03.03**

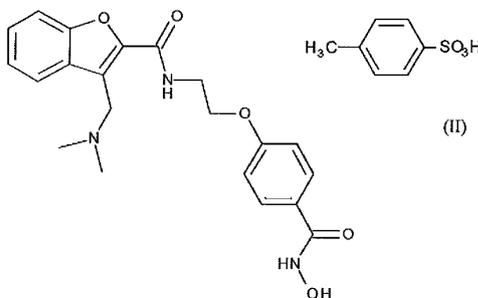
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФАРМАСАЙКЛИКС ЭЛЭЛСИ (US)

(56) **WO-A2-2004092115**
WO-A1-2010123507

(72) Изобретатель:
Пимон-Гарро Анне, Летельер Филипп
(FR)

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции кристаллической формы I тозилата N-гидрокси-4- {2-[3-(N,N-диметиламинометил)бензофуран-2-илкарбониламино]этокси} бензамида (абексिनостата), причем кристаллическая форма I тозилата абексिनостата характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, рамановским спектром и твердотельным ЯМР-спектром ¹³C CP/MAS. Композиция содержит моногидрат лактозы и кукурузный крахмал, стеарат магния, мальтодекстрин, безводный коллоидный диоксид кремния и карбоксиметилцеллюлозу натрия. Изобретение также относится к способу ее получения, а также применению для изготовления лекарственного средства для лечения рака. Тозилат абексिनостата формулы (II):

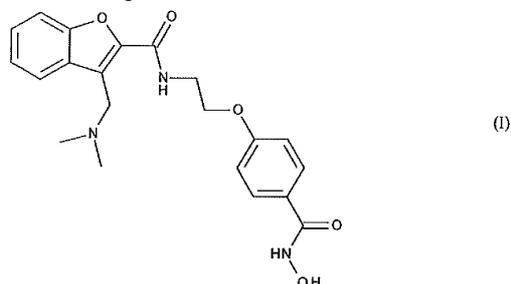


039113
B1

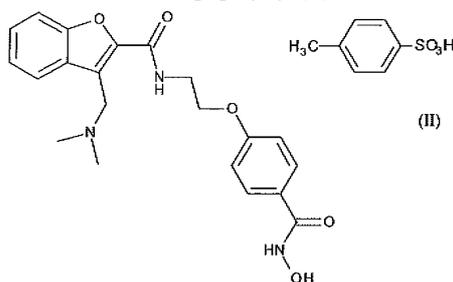
039113
B1

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции кристаллической формы I тозилата N-гидрокси-4-{2-[3-(N,N-диметиламинометил)бензофуран-2-илкарбониламино]этокси}бензамида (абексиностата), способу ее получения, а также применению для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

В одном варианте настоящего изобретения тозилатная соль абексиностата имеет формулу (I):



Более конкретно, соль абексиностата имеет формулу (II):



N-гидрокси-4-{2-[3-(N,N-диметиламинометил)бензофуран-2-илкарбониламино]этокси}бензамид, также известный как абексиностат, представляет собой ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), описанный в заявке на патент WO2004/092115. Он делает возможным ингибирование роста клеток и индуцирует апоптоз в культивируемых клетках опухоли *in vitro*, а также ингибирует рост опухоли *in vivo* в моделях ксенотрансплантата (Buggy et al., Mol. Cancer Ther 2006 5(5) 1309). Из-за своего фармакологического профиля абексиностат предназначен для применения при лечении рака.

С промышленной точки зрения необходимо, чтобы можно было синтезировать соединение превосходной чистоты, особенно в идеально воспроизводимой форме, которое имеет необходимые характеристики при растворении, фильтровании и сушке, простоту состава и стабильность, которые делают возможным его длительное хранение без особых требований к температуре, освещению, уровню влажности или содержанию кислорода.

В заявке на патент WO2004/092115 описаны два разных способа получения абексиностата. В обоих случаях в качестве исходного материала используют 3-метилбензофуран-2-карбоновую кислоту, однако функционализация данного центрального ядра посредством введения диметиламинометиловой группы в 3-е положение осуществляется на разных стадиях процесса синтеза, а именно до и после сочетания производного бензофуран-2-карбоновой кислоты с метил-4(2-аминоэтокси)бензоатом. Получение гидрохлорида абексиностата подробно описано в заявке на патент WO2004/092115. Однако применение данной соли в промышленных масштабах является затруднительным из-за ее гигроскопичных свойств.

В настоящем изобретении описан способ получения тозилата абексиностата (абексиностат 4-метилбензолсульфонат) в хорошо определенной и идеально воспроизводимой кристаллической форме, которая демонстрирует очень высокую стабильность, совместимую с ограничениями промышленного получения (особенно в отношении сушки) и хранения фармацевтических композиций.

Кристаллическая форма I тозилата абексиностата характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей следующие дифракционные линии (угол Брэгга 2-тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 21,08; 27,05. Еще более конкретно, кристаллическая форма I тозилата абексиностата характеризуется следующими дифракционными линиями: 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 19,61; 19,96; 21,08; 22,82; 23,61; 27,05.

Более конкретно, кристаллическая форма I тозилата абексиностата характеризуется представленной ниже рентгеновской порошковой дифрактограммой, измеренной с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert Pro MPD с детектором X'Celerator и выраженной через положение линий (угол Брэгга 2-тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$) и межплоскостное расстояние d (выраженное в Å).

№ линии	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (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

Более того, кристаллическую форму I тозилата абексिनостата охарактеризовали методом рамановской спектроскопии. Значимые пики наблюдали в следующих положениях: 940 см⁻¹, 1088 см⁻¹, 1132 см⁻¹, 1242 см⁻¹, 1360 см⁻¹, 1608 см⁻¹.

Альтернативно кристаллическую форму I тозилата абексिनостата можно охарактеризовать рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая включает 12 значимых линий, представленных ранее, а также рамановским спектром, имеющим значимый пик в положении 1608 см⁻¹.

Кроме того, кристаллическую форму I тозилата абексिनостата также охарактеризовали методом твердотельной ЯМР-спектроскопии. Значимые пики наблюдали при 121,2 м.д., 122,1 м.д., 123,5 м.д., 126,0 м.д., 126,8 м.д., 128,2 м.д., 128,9 м.д., 143,4 м.д., 144,6 м.д., 153,8 м.д., 159 м.д., 161,2 м.д. и 162,1 м.д.

Более конкретно, на спектрах CP/MAS (кросс-поляризации и вращения под магическим углом) ¹³C имеются следующие пики (выраженные в м.д. ±0,2 м.д.).

№ пика	Химический сдвиг (м.д.)	№ пика	Химический сдвиг (м.д.)
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

Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного компонента кристаллическую форму I тозилата абексिनостата, вместе с одним или более соответствующими нетоксичными инертными эксципиентами. В одном варианте фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму I тозилата абексिनостата, моногидрат лактозы и кукурузный крахмал, стеарат магния, мальтодекстрин, безводный коллоидный диоксид кремния и карбоксиметилцеллюлозу натрия. Среди фармацевтических композиций в соответствии с изобретением можно упомянуть подходящие для перорального, парентерального (внутривенного или подкожного) или назального введения таблетки или драже, гранулы, сублингвальные таблетки, капсулы, леденцы, суппозитории, кремы, мази, дермальные гели, инъекционные лекарственные формы, питьевые суспензии и жевательные резинки.

Предпочтение отдается фармацевтическим композициям для перорального введения.

Подходящая дозировка варьируется в зависимости от пола, возраста и массы тела пациента, способа введения, природы рака и любых соответствующих видов лечения; и подходящая дозировка варьируется в диапазоне от 20 мг до 480 мг N-гидрокси-4-{2-[3-(N,N-диметиламинометил)бензофуран-2-илкарбониламино]этокси}бензамида в сутки в пересчете на свободное основание.

Настоящее изобретение также относится к способу получения кристаллической формы I тозилата абексिनостата, отличающейся тем, что абексिनостат кристаллизуется из полярной среды в присутствии пара-толуолсульфоновой кислоты. Полярная среда предпочтительно образована из одного или более растворителей, выбираемых из воды, спиртов, кетонов и сложных эфиров, и следует понимать, что:

термин "спирты" означает C₁-C₆ спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, пентанол, 2-пентанол, 3-пентанол, изопентанол, гексанол;

термин "кетоны" означает C₃-C₆ кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, 2-пентанон, 3-пентанон, 3-метил-2-бутанон, 2-гексанон, 3-гексанон, этилизопропилкетон, метилизопропилкетон, 2,2-диметил-3-бутанон;

термин "сложные эфиры" означает C₃-C₈ сложные эфиры, такие как этилформиат, изопропилформиат, этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, бутилацетат, изобутилацетат, трет-бутилацетат, пентилацетат, изопентилацетат, гексилацетат.

Предпочтительные спирты представляют собой этанол и изопропанол. Также среди предпочтительных растворителей из кетонов предпочтение отдается ацетону и метилэтилкетону, а из сложных эфиров - этилацетату.

Альтернативно полярная среда представляет собой бинарную смесь, одной из составляющих которой является вода. Еще более предпочтительно полярная среда представляет собой бинарную смесь, выбираемую из: ацетон/вода, этанол/вода, изопропанол/вода и метилэтилкетон/вода. В одном варианте полярная среда представляет собой смесь изопропанола и воды в массовом соотношении 50/50. В еще одном варианте полярная среда представляет собой смесь изопропанола и воды в массовом соотношении 45/54.

В процессе кристаллизации в соответствии с изобретением можно использовать абексिनостат (свободное основание), полученный любым способом.

Изобретение также относится к другому способу получения кристаллической формы I тозилата абексिनостата, в котором в процессе кристаллизации в качестве затравки используется очень малое количество кристаллической формы I тозилата абексिनостата.

В данном втором процессе кристаллизации в соответствии с изобретением также можно использовать абексिनостат (свободное основание), полученный любым способом.

Получение кристаллической формы I тозилата абексिनостата имеет преимущество, которое заключается в возможности получения фармацевтических составов, имеющих постоянную и воспроизводимую композицию и демонстрирующих хорошие характеристики растворения и стабильности. Это имеет особые преимущества в том случае, если составы предназначены для перорального введения. Более конкретно, применение кристаллической формы I тозилата абексिनостата особенно значимо в промышленных масштабах из-за его низкой гигроскопичности.

Кристаллическая форма I тозилата абексिनостата предназначена для лечения рака, более конкретно, для лечения карциномы, опухоли, новообразования, лимфомы, меланомы, глиомы, саркомы или бластомы.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

Пример 1. Способ получения кристаллической формы I тозилата абексिनостата.

1,66 кг абексिनостата (свободное основание) поместили в 9,48 кг смеси изопропанол/вода (в соотношении 50/50 вес./вес.) при температуре окружающей среды. Моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (0,83 кг) добавили в 2,36 кг воды при температуре окружающей среды. Затем смесь нагревали при температуре 75°C в течение 30 мин, а после этого охладили до 0°C. После завершения кристаллизации суспензию отфильтровали при 20°C. После сушки получили кристаллическую форму I тозилата абексिनостата с выходом приблизительно 85% и степенью чистоты более 99%. Твердое вещество охарактеризовали с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, рамановского спектра и ЯМР-спектра, как описано в следующих примерах 3-6.

Пример 2. Способ получения кристаллической формы I тозилата абексिनостата (затравка).

33,9 кг абексिनостата (свободное основание) поместили в 170 кг смеси изопропанол/вода (в соотношении 45,6/54,4 вес./вес.) при температуре окружающей среды. Добавили раствор, образованный из моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (17,06 кг) в воде (24,1 кг). Затем среду нагрели при 70-75°C, охладили и ввели в качестве затравки 1,935 кг кристаллической формы I тозилата абексिनостата. Затем суспензию отфильтровали при 20°C. После сушки получали кристаллическую форму I тозилата абексिनостата с выходом приблизительно 86% и степенью чистоты более 99%. Твердое вещество охарактеризовали с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, рамановского спектра и ЯМР-спектра, как изложено в следующих примерах 3-6.

Пример 3. Кристаллическая форма I тозилата абексिनостата (рентгеновская порошковая дифрактограмма).

Данные регистрировали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert Pro MPD с детектором X'Celerator в следующих условиях:

напряжение 45 кВ, сила тока 40 мА;

геометрия: тета/тета;

анод: медь;

длина волны К альфа-1: 1,54060 Å;

длина волны К альфа-2: 1,54443 Å;

соотношение К альфа-2/К альфа-1: 0,5;

режим измерения: непрерывный, от 3 до 55° (угол Брэгга 2-тета), с шагом 0,017°;

время измерения каждой стадии: 35,53 с.

Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы I тозилата абексिनостата, полученная в соответствии со способом по примеру 1 или 2, выражена через положение линий (угол Брэгга 2-тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$), межплоскостное расстояние (выраженное в Å) и относительную интенсивность (выраженную в процентах по отношению к наиболее интенсивной линии). Значимые линии сведены в представленную ниже таблицу.

№ линии	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)	Относительная интенсивность (%)
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

Пример 4. Кристаллическая форма I тозилата абексिनостата (элементарная ячейка кристалла).

Насыщенный раствор тозилата абексिनостата в 2,2,2-трифторэтаноле получили путем перемешивания суспензии в течение 24 ч при температуре окружающей среды с последующим фильтрованием. Затем 1 мл полученного раствора влили во флакон для ВЭЖХ объемом 1,8 мл, в который добавили 0,25 мл воды. Раствор выдерживали при температуре окружающей среды в течение 75 мин. После центрифугирования и последующей сушки твердое вещество выделили для анализа. Из полученных кристаллов отобрали кристалл достаточного качества для монокристалльного рентгеноструктурного анализа.

Кристаллическую структуру указанного выше монокристалла определяли с помощью дифрактометра Bruker Каппа CCD, оснащенного генератором FR590, имеющим молибденовый антикатод ($\lambda_{\text{MoK}\alpha 1}=0,7093 \text{ \AA}$), в угловом диапазоне от 2 до 27,5° по величине θ . Установили следующие параметры:

элементарная ячейка кристалла: триклинная;
 параметры элементарной ячейки: $a=10,467 \text{ \AA}$, $b=14,631 \text{ \AA}$, $c=20,159 \text{ \AA}$, $\alpha=73,971^\circ$, $\beta=79,040^\circ$, $\gamma=72,683^\circ$;
 пространственная группа: P -1;
 число молекул в элементарной ячейке: 4;
 объем элементарной ячейки: $V_{\text{эл.яч}}=2813,0 \text{ \AA}^3$;
 плотность: $d=1,345 \text{ г/см}^3$.

Пример 5. Кристаллическая форма I тозилата абексिनостата (рамановский спектр).

Форму I тозилата абексिनостата охарактеризовали методом рамановской спектроскопии. Спектры регистрировали в режиме диффузного отражения (Raman Station 400 производства PerkinElmer) с использованием лазера 785 нм. Сигнал регистрировали с помощью ПЗС-детектора. Сдвиг длины волны зависит от материала и характерен для того материала, который позволяет проводить анализ химического состава, и расположения молекул исследуемого образца. Получили спектры максимальной мощности (100% мощности лазера), размер точки 100 мкм, двадцать снимков по 2 с и спектральное разрешение 2 см^{-1} . Исследовали область спектра в диапазоне от 0 до 3278 см^{-1} .

Значимые пики наблюдали в следующих положениях: 940 см^{-1} , 1088 см^{-1} , 1132 см^{-1} , 1242 см^{-1} , 1360 см^{-1} , 1608 см^{-1} .

Пример 6. Кристаллическая форма I тозилата абексिनостата (твердотельный ЯМР-спектр).

Форму I тозилата абексिनостата также охарактеризовали методом твердотельной ЯМР-спектроскопии. ЯМР-спектры ^{13}C регистрировали при температуре окружающей среды с использованием спектрометра Bruker SB Avance с зондом 4 мм типа CP/MAS SB VTN в следующих условиях:

частота: 125,76 МГц;
 ширина спектра: 40 кГц;
 частота вращения образца под магическим углом: 10 кГц;
 импульсный режим: CP (кросс-поляризация) с развязкой SPINAL64 (мощность развязки: 80 кГц);
 задержка повтора: 10 с;
 время сбора данных: 35 мс;
 время контакта: 4 мс;
 число сканирований: 4096.

Перед преобразованием Фурье к полученному сигналу применили функцию аподизации ("степень уширения линии 5 Гц"). Полученные таким образом спектры были привязаны к спектру образца адимантана (самый высокочастотный пик адимантана имеет химический сдвиг 38,48 м.д.). Наблюдаемые пики сведены в представленной ниже таблице (выражены в м.д.±0,2 м.д.).

№ пика	Химический сдвиг (м.д.)	№ пика	Химический сдвиг (м.д.)
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

Пример 7. Фармацевтическая композиция.

Формула для получения 1000 таблеток, каждая из которых содержит 100 мг абексिनостата (выражено в эквиваленте основания):

Тозилат абексिनостата.....	143,4 г
Моногидрат лактозы.....	213,1 г
Стеарат магния.....	2,5 г
Кукурузный крахмал.....	75 г
Мальтодекстрин.....	50 г
Безводный коллоидный диоксид кремния.....	1 г
Карбоксиметилцеллюлоза натрия.....	15 г

Пример 8. Гигроскопичность.

Гигроскопичность формы I тозилата абексिनостата оценивали методом гравиметрического анализа адсорбции паров воды (DVS - динамическая сорбция паров). Образец лекарственного вещества массой от 5 до 10 мг точно взвесили, поместили в кювету для образцов DVS, находящуюся в условиях контролируемой влажности при 25°C. Изменение массы регистрировали во время сушки при относительной влажности (RH) 0% и в процессе двух последующих циклов повышения и снижения линейных изменений относительной влажности в диапазоне RH 0-90% со скоростью 10% в час. По достижении RH 0 или 90% поддерживали постоянную относительную влажность до тех пор, пока изменение массы не составило менее чем 0,002% в минуту в промежутке времени 15 ч.

С помощью DVS-анализа обнаружили увеличение массы менее чем на 0,5% при воздействии на образец относительной влажности в диапазоне от 0 до 90% при 25°C.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I тозилата абексिनостата, моногидрат лактозы и кукурузный крахмал, стеарат магния, мальтодекстрин, безводный коллоидный диоксид кремния и карбоксиметилцеллюлозу натрия, причем кристаллическая форма I тозилата абексिनостата характеризуется тем, что она имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, на которой показаны следующие дифракционные линии (угол Брэгга 2-тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 21,08; 27,05.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой кристаллическая форма I тозилата абексिनостата характеризуется тем, что она имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, имеющую следующие дифракционные линии (угол Брэгга 2-тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 19,61; 19,96; 21,08; 22,82; 23,61; 27,05.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой кристаллическая форма I тозилата абексिनостата характеризуется тем, что она имеет следующую рентгеновскую порошковую дифрактограмму, измеренную с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert Pro MPD с детектором X'Celerator и выраженную через положение дифракционных линий (угол Брэгга 2-тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$) и межплоскостное расстояние d (выраженное в Å):

№ линии	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (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

4. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой кристаллическая форма I тозилата абексिनостата характеризуется тем, что она имеет рамановский спектр, имеющий пик в положении 1608 см^{-1} .

5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой кристаллическая форма I тозилата абексिनостата характеризуется тем, что она имеет рамановский спектр, имеющий значимые пики в положениях 940 см^{-1} , 1088 см^{-1} , 1132 см^{-1} , 1242 см^{-1} , 1360 см^{-1} , 1608 см^{-1} .

6. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой кристаллическая форма I тозилата абексिनостата характеризуется тем, что она имеет твердотельный ЯМР-спектр ^{13}C CP/MAS, имеющий следующие пики (выражены в м.д. $\pm 0,2$ м.д.): 121,2 м.д., 122,1 м.д., 123,5 м.д., 126,0 м.д., 126,8 м.д., 128,2 м.д., 128,9 м.д., 143,4 м.д., 144,6 м.д., 153,8 м.д., 159 м.д., 161,2 м.д. и 162,1 м.д.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой кристаллическая форма I тозилата абексिनостата характеризуется тем, что она имеет твердотельный ЯМР-спектр ^{13}C CP/MAS, имеющий следующие пики (выражены в м.д. $\pm 0,2$ м.д.):

№ пика	Химический сдвиг (м.д.)	№ пика	Химический сдвиг (м.д.)
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

8. Применение фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

9. Применение по п.8, причем рак представляет собой карциному, лимфому, меланому, глиому, саркому или бластому.

10. Способ получения кристаллической формы I тозилата абексिनостата, включающий кристаллизацию абексिनостата в присутствии пара-толуолсульфоновой кислоты в полярной среде, причем полярная среда представляет собой бинарную смесь изопропанола и воды, при этом кристаллическая форма I тозилата абексिनостата характеризуется тем, что она имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, имеющую следующие дифракционные линии (угол Брэгга 2-тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 21,08 и 27,05.

11. Способ по п.10, в котором полярная среда представляет собой смесь изопропанола и воды в массовом соотношении 50/50.

12. Способ по п.10, в котором полярная среда представляет собой смесь изопропанола и воды в массовом соотношении 45/54.

13. Способ по п.10, дополнительно включающий добавление затравки кристаллической формы I тозилата абексिनостата.

14. Способ по п.10, в котором стадия кристаллизации приводит к образованию кристаллической формы I тозилата абексिनостата, характеризующейся тем, что она имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, имеющую следующие дифракционные линии (угол Брэгга 2-тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 19,96; 21,08; 22,82; 23,61; и 27,05.

15. Способ по п.10, в котором стадия кристаллизации приводит к образованию кристаллической формы I тозилата абексिनостата, характеризующейся тем, что она имеет следующие дифракционные линии рентгеновской порошковой дифрактограммы (угол Брэгга 2-тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$) и межплоскостное расстояние d (выраженное в Å):

№ линии	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (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

16. Способ по п.10, в котором стадия кристаллизации приводит к образованию кристаллической формы I абексिनостата тозилата, характеризующейся тем, что она имеет рамановский спектр, имеющий пик в положении 1608 см^{-1} .

17. Способ по п.16, в котором стадия кристаллизации приводит к образованию кристаллической формы I абексिनостата тозилата, характеризующейся тем, что она имеет рамановский спектр, имеющий пики в положениях 940 см^{-1} , 1088 см^{-1} , 1132 см^{-1} , 1242 см^{-1} , 1360 см^{-1} и 1608 см^{-1} .

18. Способ по п.10, в котором стадия кристаллизации приводит к образованию кристаллической

формы I абексиноста тозилата, характеризующейся тем, что она имеет твердотельный ЯМР-спектр ^{13}C CP/MAS, имеющий следующие пики (выражены в м.д. $\pm 0,2$ м.д.): 121,2 м.д., 122,1 м.д., 123,5 м.д., 126,0 м.д., 126,8 м.д., 128,2 м.д., 128,9 м.д., 143,4 м.д., 144,6 м.д., 153,8 м.д., 159 м.д., 161,2 м.д. и 162,1 м.д.

19. Способ по п.18, в котором стадия кристаллизации приводит к образованию кристаллической формы I абексиноста тозилата, характеризующейся тем, что она имеет твердотельный ЯМР-спектр ^{13}C CP/MAS, имеющий следующие пики (выражены в м.д. $\pm 0,2$ м.д.):

№ пика	Химический сдвиг (м.д.)	№ пика	Химический сдвиг (м.д.)
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



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
