

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 471**

51 Int. Cl.:

C07D 307/85 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2014 PCT/FR2014/050455**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14135776**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2014 E 14711833 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2964622**

54 Título: **Novedosa sal de abexinostat, forma cristalina asociada, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que las contienen**

30 Prioridad:

04.03.2013 FR 1351898

04.03.2013 US 201361772191 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.09.2017

73 Titular/es:

**PHARMACYCLICS LLC (100.0%)
995 East Arques Avenue
Sunnyvale, CA 94085, US**

72 Inventor/es:

**PIMONT-GARRO, ANNE y
LETELLIER, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 632 471 T3

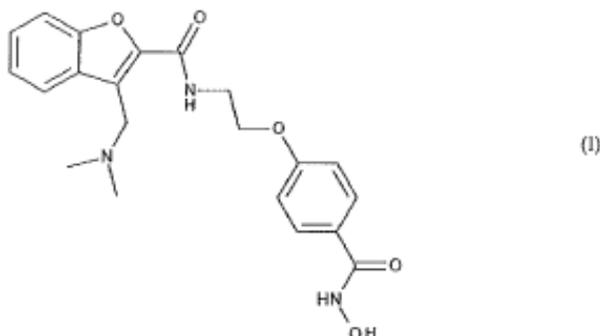
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

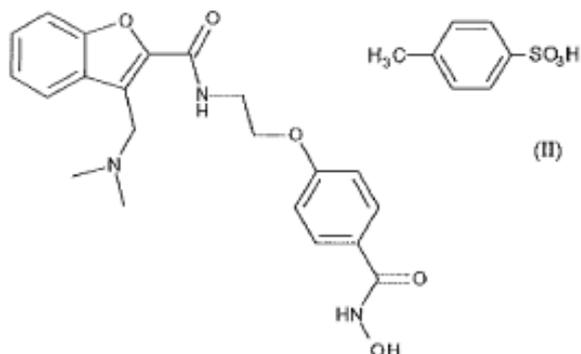
Novedosa sal de abexinostat, forma cristalina asociada, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que las contienen

5 La presente invención se relaciona con el tosilato de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofurano-2-ilcarbonilamino]etoxi}benzamida, o uno de sus solvatos.

Alternativamente, el objeto de la invención se relaciona con una sal de tosilato del abexinostat de fórmula (I):



Más particularmente, se hace referencia a la sal de fórmula (II):



10 La presente invención se relaciona igualmente con la forma cristalina I del tosilato de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofurano-2-ilcarbonilamino]etoxi}benzamida, su procedimiento de preparación así como las composiciones farmacéuticas que la contienen.

15 El N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofurano-2-ilcarbonilamino]etoxi}benzamida, también llamado abexinostat, es un inhibidor de las histona-desacetilasas (HDAC) descritas en la Solicitud de Patente WO2004/092115. Permiten inhibir el crecimiento celular e inducir la apoptosis en células tumorales cultivadas *in vitro*, e inhiben el crecimiento tumoral *in vivo* en modelos de xenoinjertos (Buggy et al Mol. Cancer Ther 2006 5(5) 1309). Teniendo en cuenta su perfil farmacológico, el abexinostat está destinado a ser utilizado en el tratamiento del cáncer.

20 Desde el punto de vista industrial, es primordial poder sintetizar el compuesto con una excelente pureza, y particularmente bajo una forma perfectamente reproducible, que presente características interesantes de disolución, filtración, secado, facilidad de formulación y estabilidad que permitan su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luminosidad, humedad o de tasa de oxígeno.

25 La Solicitud de Patente WO2004/092115 describe dos vías de acceso diferentes para obtener el abexinostat. En los dos casos, el ácido 3-metil-benzofurano-2-carboxílico se utiliza como producto de inicio, pero la funcionalización de este núcleo central por el grupo dimetilaminoetil en posición 3 se realiza en dos etapas diferentes de procedimiento de síntesis en el caso antes o después del acoplado del derivado del ácido benzofurano-2-carboxílico con el 4-(2-aminoetoxi)benzoato de metilo. La obtención del clorhidrato de abexinostat está descrito específicamente en la Solicitud WO2004/092115. Sin embargo, la utilización de esta sal a una escala industrial es delicada debido a sus propiedades higroscópicas.

La presente invención describe un procedimiento de obtención del tosilato de abexinostat (4-metilbencenosulfato de abexinostat) bajo una forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible, y que presenta una muy buena estabilidad compatible con las limitaciones industriales de preparación (de secado en particular) y de conservación de las composiciones farmacéuticas.

5 La forma cristalina I del tosilato de abexinostat se caracteriza por un diagrama de difracción X en polvo que presenta las líneas de difracción siguientes (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 21,08; 27,05. Más particularmente aún, la forma cristalina I del tosilato de abexinostat se caracteriza por las siguientes líneas de difracción: 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 19,61; 19,96; 21,08; 22,82; 23,61; 27,05.

10 Más específicamente, la forma cristalina I del tosilato de abexinostat se caracteriza por el diagrama de difracción X en polvo, medido con la ayuda de un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados $\pm 0,2^\circ$) y de distancia interreticular d (expresado en Å):

Línea No.	Ángulo 2-theta (grados)	Distancia interreticular (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

15 Además, la forma cristalina I del tosilato de abexinostat se ha caracterizado por espectroscopía Raman. Los picos significativos han sido observados en las posiciones siguientes: 940 cm^{-1} , 1088 cm^{-1} , 1132 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} .

Alternativamente, la forma cristalina I del tosilato de abexinostat puede ser caracterizado por el diagrama de difracción X en polvo que comprende las doce líneas significativas presentadas precedentemente, así como por un espectro Raman presentando un pico significativo en la posición 1608 cm^{-1} .

20 Finalmente, la forma cristalina I del tosilato de abexinostat ha sido igualmente caracterizada por espectroscopía RMN en estado sólido. Han sido observados los picos significativos a $121,2\text{ ppm}$, $122,1\text{ ppm}$, $123,5\text{ ppm}$, $126,0\text{ ppm}$, $126,8\text{ ppm}$, $128,2\text{ ppm}$, $128,9\text{ ppm}$, $143,4\text{ ppm}$, $144,6\text{ ppm}$, $153,8\text{ ppm}$, 159 ppm , $161,2\text{ ppm}$ y $162,1\text{ ppm}$.

Más precisamente, los espectros ^{13}C CP/MAS (Cross Polarization Magic Angle Spinning) que presentan los siguientes picos (expresados en $\text{ppm} \pm 0,2\text{ ppm}$):

Picos No.	Desplazamiento químico (ppm)	Picos No.	Desplazamiento químico (ppm)

1	162,1		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

La invención se extiende igualmente al procedimiento de preparación de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat, caracterizado por que el abexinostat es cristalizado en un medio polar en presencia de ácido para-toluenosulfónico. De manera preferencial, el medio polar está constituido de uno o varios solventes seleccionados entre agua, alcoholes, cetonas y ésteres, entendiéndose que:

- 5
- por "alcoholes", se entienden los alcoholes C₁-C₆ tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, isopentanol, hexanol,
 - por "cetonas" se entienden las cetonas C₃-C₆ tales como acetona, metiletil cetona, 2-pentanona, 3-pentanona, 3-metil-2-butanona, 2-hexanona, 3-hexanona, etilisopropilcetona, metilisopropilcetona, 2,2-dimetil-3-butanona,
 - 10 - por "ésteres" se entienden los ésteres C₃-C₈ tales como formiato de etilo, formiato de isopropilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de tert-butilo, acetato de pentilo, acetato de isopentilo, acetato de hexilo.

Los alcoholes preferidos son etanol e isopropanol. Entre los solventes preferidos, se prefiere igualmente acetona y metiletilcetona para las cetonas, y acetato de etilo para los ésteres.

- 15 Alternativamente, el medio polar es una mezcla binaria de las cuales uno de los constituyentes es el agua. Más preferiblemente aún el medio polar es una mezcla binaria seleccionada entre acetona/agua, etanol/agua, isopropanol/agua y metiletilcetona/agua.

En el procedimiento de cristalización según la invención, se puede utilizar el abexinostat (base libre) obtenido por cualquier procedimiento.

- 20 La invención se extiende igualmente a otro procedimiento de preparación de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat, en el cual la cristalización es iniciada por una muy pequeña cantidad de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat.

En este segundo procedimiento de cristalización según la invención, se puede también utilizar el abexinostat (base libre) obtenido por cualquier procedimiento.

- 25 La obtención de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat tiene por ventaja permitir la preparación de formulaciones farmacéuticas que tienen una composición constante y reproducible, presentando buenas características de disolución y estabilidad, lo que es particularmente ventajoso cuando las formulaciones están destinadas para la administración oral. Más precisamente, la utilización de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat es particularmente interesante sobre el plano industrial teniendo en cuenta su baja higroscopicidad.

- 30 La forma cristalina I del tosilato de abexinostat está destinada al tratamiento del cáncer, y más particularmente al tratamiento de un carcinoma, un tumor, un neoplasma, un linfoma, un melanoma, un glioma, un sarcoma, o un blastoma.

5 La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que encierran como principio activo una sal de tosilato del abexinostat, y más particularmente aún la forma cristalina I del tosilato de abexinostat, con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrá citar más particularmente aquellas que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, comprimidos simples o en grageas, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas duras, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles y pastillas masticables.

Se prefieren las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral.

10 La posología útil varía según el sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza del cáncer y los tratamientos eventuales asociados y la posología útil se escalonan entre 20 mg y 480 mg de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzo-furano-2-ilcarbonilamino]etoxi}benzamida expresado en base libre por día.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no la limitan de ninguna manera.

Ejemplo 1: Procedimiento de obtención de la forma cristalina I de tosilato de abexinostat

15 Se colocaron 1,66 kg de abexinostat (base libre) en 9,48 kg de una mezcla de isopropanol/agua (50/50 peso/peso) a temperatura ambiente. Se añadió ácido para-toluenosulfónico monohidratado (0,83 kg) en 2,36 kg de agua a temperatura ambiente. A continuación el medio se calentó a 75°C durante 30 minutos antes de ser enfriado a 0°C. Cuando la cristalización es total, la suspensión es filtrada a 20°C. Después del secado, la forma cristalina I del tosilato de abexinostat se obtuvo con un rendimiento de aproximadamente 85% en una pureza superior a 99%. El sólido se caracterizó por el diagrama de difracción X en polvo. El espectro Raman y el espectro RMN se detallan en los ejemplos 3-6 siguientes.

20 Ejemplo 2: Procedimiento de obtención de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat (siembra)

25 Se colocaron 33,9 kg de abexinostat (base libre) en 170 kg de una mezcla de isopropanol/agua (45,6/54,4 peso/peso) a temperatura ambiente. Se agregó una solución constituida de ácido para-toluenosulfónico monohidratado (17,06 kg) y agua (24,1 kg). A continuación se calentó el medio a 70-75°C, enfriado e iniciado con 1,935 kg de forma cristalina I de tosilato de abexinostat. A continuación se filtró la suspensión a 20°C. Después de secado, la forma cristalina I del tosilato de abexinostat se obtuvo con un rendimiento de aproximadamente 86% y una pureza superior a 99%. El sólido se caracterizó por el diagrama de difracción X en polvo, el espectro Raman y el espectro RMN se detallan en los Ejemplos 3-6 siguientes.

Ejemplo 3: Forma cristalina I de tosilato de abexinostat (diagrama de difracción X en polvo)

30 El registro de los datos se efectuó en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD con un detector X'Celerator en las siguientes condiciones:

- Tensión 45 kV, intensidad 40 mA,

- Montaje theta/theta,

- Ánodo : cobre,

- Longitud de onda K alfa-1: 1,54060 Å,

35 - Longitud de onda K alfa-2: 1,54443 Å,

- Relación K alfa-2/K alfa-1:0,5

- Modo de medida: continua de 3° a 55° (ángulo de Bragg 2 theta) con un incremento de 0,017°,

- Tiempo de medida por paso: 35,53 s.

40 El diagrama de difracción X en polvo de la forma I de tosilato de abexinostat obtenido según el procedimiento del ejemplo 1 o 2 se expresa en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2 theta, expresada en grados $\pm 0,2^\circ$), de distancia interreticular d (expresada en Å) y de intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea la más intensa). Las líneas significativas han sido recopiladas en la siguiente tabla:

Línea No.	Ángulo 2-theta (grados)	Distancia interreticular (Å)	Intensidad relativa (%)
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

Ejemplo 4: Forma cristalina I de tosilato de abexinostat (red cristalina)

5 Una solución saturada de tosilato de abexinostat en el 2,2,2-trifluoroetanol se preparó por agitación de una suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente, seguido de una filtración. A continuación se vertió 1 mL de esta solución saturada en un vial de HPLC de 1,8 mL al cual se añadió 0,25 mL de agua. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 75 minutos. Después de la centrifugación y luego secado, el sólido se aisló para su análisis. Entre los cristales obtenidos, se prelavó un cristal de calidad suficiente para análisis por difracción X en monocristal.

10 La estructura cristalina se determinó en el monocristal precedente con la ayuda de un difractor Bruker Kappa CCD equipado de un generador FR590 con un anticátodo de molibdeno ($\lambda_{\text{MoK}\alpha 1} = 0,7093 \text{ \AA}$) con un campo angular comprendido entre 2° y $27,5^\circ$ en θ . Se han establecido los siguientes parámetros:

- red cristalina triclinica,

- parámetros de red: $a = 10,467 \text{ \AA}$, $b = 14,631 \text{ \AA}$, $c = 20,159 \text{ \AA}$, $\alpha = 73,971^\circ$, $\beta = 79,040^\circ$, $\gamma = 72,683^\circ$

- grupo de espacio: P -1

- número de moléculas en la red: 4

15 - volumen de la red: $V_{\text{red}} = 2813,0 \text{ \AA}^3$

- densidad: $d = 1,345 \text{ g/cm}^3$.

Ejemplo 5: Forma cristalina I de tosilato de abexinostat (espectro Raman)

20 La forma I del tosilato de abexinostat se caracterizó por espectroscopía Raman. Los espectros se han registrado en modo de reflexión difusa (Raman Station 400, PerkinElmer) con un láser a 785 nm. La señal se registró por un detector CCD. El desfase en longitud de onda depende del material y es característico, lo que permite un análisis de la composición química y de la disposición molecular de la muestra estudiada. Los espectros se han adquirido con una potencia máxima (100% de la capacidad del láser), un tamaño de foco de 100 μm , veinte exposiciones de 2 segundos y una resolución espectral de 2 cm^{-1} . La gama espectral explorada se escalonó entre 0 y 3278 cm^{-1} .

Se han observado picos significativos en las posiciones siguientes: 940 cm⁻¹, 1088 cm⁻¹, 1132 cm⁻¹, 1242 cm⁻¹, 1360 cm⁻¹, 1608 cm⁻¹.

Ejemplo 6: Forma cristalina I del tosilato de abexinostat (espectro RMN sólido)

5 La forma I del tosilato de abexinostat fue caracterizada igualmente por espectroscopía RMN en estado sólido. Los espectros ¹³C RMN se han registrado a temperatura ambiente con ayuda de un espectrómetro Bruker SB Avance con una sonda de tipo 4 mm CP/MAS SB VTN en las siguientes condiciones:

- Frecuencia: 125,76 MHz,

- Longitud espectral: 40 kHz,

- Velocidad de rotación de la muestra con ángulo mágico: 10 kHz,

10 - Secuencia de impulso: CP (Polarización cruzada) con desacoplamiento SPINAL64 (potencia de desacoplamiento de 80 kHz),

- Retraso de repeticiones: 10 s,

- Tiempos de adquisición: 35 ms,

- Tiempos de contacto: 4 ms

15 - Número de barridos: 4096.

Una función de apodización ("ensanche de línea 5 Hz") se aplica en la señal recogida antes de la transformada de Fourier. Los espectros así obtenidos se han referenciado con respecto a una muestra de adamantano (el pico de más alta frecuencia del adamantano tiene por desplazamiento químico 38,48 ppm).

Los picos observados han sido reunidos en la siguiente tabla (expresados en ppm ±0,2 ppm):

Pico No.	Desplazamiento químico (ppm)	Pico No.	Desplazamiento químico (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

20

Ejemplo 7: Composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1000 comprimidos dosificados a 100 mg de abexinostat (expresado en equivalente base):

Tosilato de abexinostat 143,4 g

	Lactosa monohidrato	213,1 g
	Estearato de Magnesio	2,5 g
	Almidón de maíz	75 g
	Maltodextrina	50 g
5	Sílice coloidal anhidra	1 g
	Carboximetil celulosa sódica	15 g

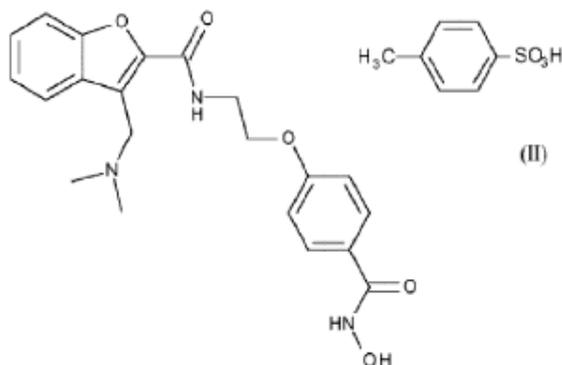
Ejemplo 8: Higroscopía

- 10 La higroscopía de la forma I del tosilato de abexinostat se ha evaluado por gravimetría de adsorción de vapor de agua (DVS - *Dynamic Vapor Sorption*). Se pesó con precisión una muestra de 5 a 10 mg de la sustancia medicamentosa, se dispuso en una cubeta de muestra DVS funcionando a 25°C bajo humedad controlada. La variación de masa se registró en el transcurso de un secado bajo 0 por ciento de HR (humedad relativa) y durante dos ciclos subsecuentes de aumento y disminución lineal de la humedad relativa en el rango de 0-90 por ciento de HR a una velocidad de 10 por ciento por hora. La humedad relativa se mantuvo constante cuando alcanzó bien sea 0 o bien sea 90 por ciento de HR, hasta que la variación de masa sea inferior a 0,002 por ciento por minuto, con un límite en tiempo de 15 h.
- 15 Un aumento en peso inferior a 0,5% se detectó por análisis DVS después de la exposición de una muestra con humedades relativas comprendidas entre 0% y 90% A 25°C.

REIVINDICACIONES

1. Tosilato de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofurano-2-ilcarbonilamino]etoxi}benzamida, o uno de sus solvatos.

2. Sal según la reivindicación 1 de fórmula (II):



5

3. Forma cristalina I de tosilato de abexinostat según una de las reivindicaciones 1 o 2 caracterizada porque tiene un diagrama de difracción X en polvo que presenta las líneas de difracción siguientes: (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 21,08; 27,05.

10

4. Forma cristalina I de tosilato de abexinostat según la reivindicación 3 caracterizada porque tiene un diagrama de difracción X en polvo que presenta las líneas de difracción siguientes: (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados $\pm 0,2^\circ$): 6,50; 9,94; 11,35; 12,33; 14,08; 18,95; 19,61; 19,96; 21,08; 22,82; 23,61; 27,05.

15

5. Forma cristalina I del tosilato de abexinostat según la reivindicación 3 o 4 caracterizado porque tiene el siguiente diagrama de difracción X en polvo, medido en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2 theta, expresado en grados $\pm 0,2^\circ$), y distancia interreticular d (expresado en Å):

Línea No.	Ángulo 2-theta (grados)	Distancia interreticular (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. Forma cristalina I del tosilato de abexinostat según una de las reivindicaciones 3 a 5 caracterizada porque tiene un espectro Raman que presenta un pico significativo en la posición 1608 cm^{-1} .
7. Forma cristalina I del tosilato de abexinostat según una de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque tiene un espectro Raman y presenta picos significativos en las posiciones siguientes: 940 cm^{-1} , 1088 cm^{-1} , 1132 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} .
8. Forma cristalina I del tosilato de abexinostat según una de las reivindicaciones 1 o 2 caracterizado porque tiene un espectro RMN en estado sólido ^{13}C CP/MAS que presenta los siguientes picos (expresados en ppm $\pm 0,2$ ppm): 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 y 162,1 ppm.
9. Forma cristalina I del tosilato de abexinostat según la reivindicación 8, caracterizada porque tiene un espectro RMN en estado sólido ^{13}C CP/MAS que presenta los siguientes picos (expresados en ppm $\pm 0,2$ ppm).

Pico No.	Desplazamiento químico (ppm)	Pico No.	Desplazamiento químico (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. Composición farmacéutica que contiene como principio activo tosilato de abexinostat según una de las reivindicaciones 1 o 2 en asociación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina I del tosilato de abexinostat según una de las reivindicaciones 3 a 9, en asociación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11 para su utilización en el tratamiento del cáncer.
13. Composición farmacéutica destinada a ser utilizada según una de las reivindicaciones 10 a 12 en la cual el cáncer es un carcinoma, un tumor, un neoplasma, un linfoma, un melanoma, un glioma, un sarcoma o un blastoma.
14. Procedimiento de preparación de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat según una de las reivindicaciones 3 a 9, en la cual el abexinostat es cristalizado en presencia de ácido para-toluenosulfónico en un medio polar.
15. Procedimiento de preparación de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat según la reivindicación 14, en el cual el medio polar está constituido de uno o varios solventes seleccionados entre agua, alcoholes, cetonas y ésteres.
16. Procedimiento de preparación de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat según la reivindicación 15, en el cual el medio polar es una mezcla binaria uno de cuyos constituyentes es agua.
17. Procedimiento de preparación de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat según la reivindicación 16, en el cual el medio polar es una mezcla binaria seleccionada entre: acetona/agua, etanol/agua, isopropanol/agua y metiletilcetona/agua.

18. Procedimiento de preparación de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat según la una de las reivindicaciones 14 a 17, en el cual la cristalización es iniciada por una muy pequeña cantidad de la forma cristalina I del tosilato de abexinostat.