

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190532 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.08(22) Дата подачи заявки
2019.08.21(51) Int. Cl. A61P 29/00 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ АРГИНАЗЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/721,113

(32) 2018.08.22

(33) US

(86) PCT/EP2019/072341

(87) WO 2020/038983 2020.02.27

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

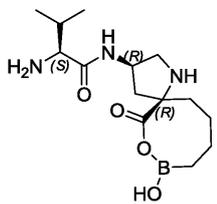
(72) Изобретатель:

У Дэдун (US)

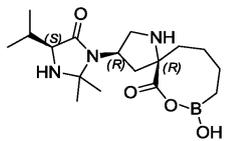
(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

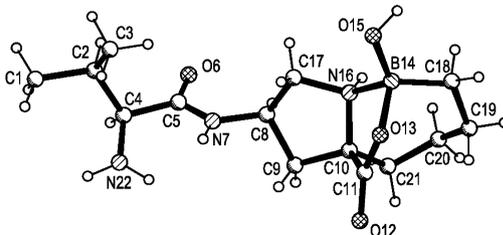
(57) Изобретение включает кристаллический (S)-2-амино-N-((3R,5S)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамид в форме D и в форме E



(3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемую соль либо его кристаллическую форму 1



и фармацевтические композиции и способы их применения.



202190532

A1

A1

202190532

ИНГИБИТОРЫ АРГИНАЗЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки США № 62/721113, поданной 22 августа 2018 года под названием "Ингибиторы аргиназы и способы их применения", содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Уровень техники

Аргиназа представляет собой марганецсодержащий металлофермент, который катализирует превращение L-аргинина в мочевины и L-орнитин. Существует две изоформы: аргиназа 1 представляет собой цитозольный фермент, преимущественно обнаруживаемый в гепатоцитах, где он играет критическую роль в удалении аммиака посредством синтеза мочевины, и аргиназа 2, митохондриальный фермент с высоким уровнем экспрессии в почках, участвующий в образовании орнитина, предшественника полиаминов и пролинов, важных для пролиферации клеток и образования коллагена соответственно.

Хотя L-аргинин не является незаменимой аминокислотой, поскольку он может быть получен посредством белкового обмена у здоровых взрослых, повышенная экспрессия и секреция аргиназ приводит к снижению уровней L-аргинина при различных физиологических и патологических состояниях (например, беременности, аутоиммунных заболеваниях, раке). Клетки иммунной системы, в частности, чувствительны к пониженным уровням L-аргинина. Если T-клетки находятся в микроокружении с низким уровнем L-аргинина, то у них снижается скорость пролиферации и снижается уровень экспрессии цепи CD3 ζ , IFN γ и литических ферментов, что приводит к нарушению реактивности T-клеток. Дендритные клетки отвечают на условия с низким уровнем L-аргинина снижением их способности представлять антигены, и естественные клетки-киллеры снижают как пролиферацию, так и экспрессию литических ферментов.

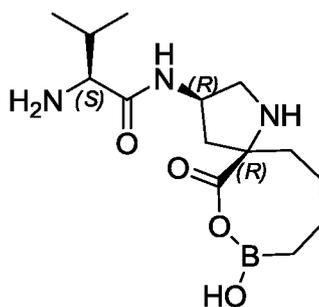
Опухоли используют множество иммуносупрессорных механизмов для избегания иммунной системы. Одним из таких механизмов является снижение уровня L-аргинина за счет повышения уровней циркулирующей аргиназы, повышенной экспрессии и секреции аргиназы опухолевыми клетками и рекрутирования супрессорных клеток миелоидного происхождения, экспрессирующих и секретирующих аргиназу. В совокупности это

приводит к снижению уровня L-аргинина в микроокружении опухоли и иммуносупрессорному фенотипу.

Было показано, что фармакологическое ингибирование активности аргиназы обращает индуцированную низким уровнем L-аргинина иммуносупрессию у животных моделей. Поэтому существует необходимость в эффективных и селективных ингибиторах аргиназы для обращения иммуносупрессии и повторной активации противоракового иммунитета у пациентов, либо в виде отдельного средства, либо в комбинации с терапевтическими средствами, дополнительно обращающими иммуносупрессорные механизмы.

Краткое описание

В некоторых вариантах осуществления раскрыт кристаллический (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамид (химическая структура показана ниже) в форме D и в форме E:



В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму D или форму E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамид и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы D или формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамид.

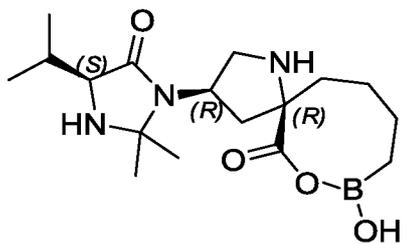
В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая кристаллическую форму D или форму E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамид.

В некоторых вариантах осуществления раскрыто применение кристаллической формы D или формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-

бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта кристаллическая форма D или форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он (химическая структура показана ниже) или его фармацевтически приемлемая соль.



В некоторых вариантах осуществления раскрыт кристаллический (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он в форме 1.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемую соль или кристаллическую форму 1 и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, предусматривающий введение субъекту эффективного количества (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или кристаллической формы 1.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемую соль или кристаллическую форму 1.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемая соль или кристаллическая форма 1 для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления раскрыто применение (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимдазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или кристаллической формы 1 в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

Краткое описание графических материалов

На **фигуре 1** показана порошковая рентгеновская дифрактограмма формы D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

На **фигуре 2** показана структура монокристалла формы D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

На **фигуре 3** показаны термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA) формы D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

На **фигуре 4** показаны термограммы гравиметрической сорбции паров (GVS) формы D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

На **фигуре 5** показана порошковая рентгеновская дифрактограмма формы 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимдазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она.

На **фигуре 6** показана структура монокристалла формы 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимдазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она.

На **фигуре 7** показаны термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA) формы 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимдазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она.

На **фигуре 8** показаны термограммы гравиметрической сорбции паров (GVS) формы 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимдазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она.

На **фигуре 9** показана порошковая рентгеновская дифрактограмма формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

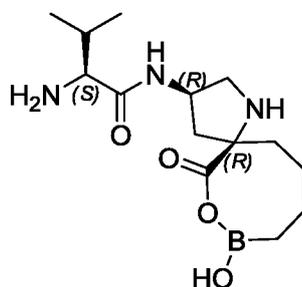
На **фигуре 10** показана структура монокристалла формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

На **фигуре 11** показаны термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA) формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

На **фигуре 12** показаны термограммы гравиметрической сорбции паров (GVS) формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

Подробное описание

В некоторых вариантах осуществления раскрыт кристаллический (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамид (химическая структура показана ниже) в форме D и в форме E:



В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $7,8^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $19,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $15,0^\circ$. В

некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $7,8^\circ$ или при приблизительно $19,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $7,8^\circ$ или при приблизительно $15,0^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $15,0^\circ$ или при приблизительно $19,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранный из приблизительно $7,8^\circ$, приблизительно $19,2^\circ$ и приблизительно $15,0^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранный из пиков, перечисленных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, в значительной степени сходной с дифрактограммой XRPD, показанной на **фигуре 1**.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики со следующими значениями величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$: $7,8$, $19,2$ и $15,0$ градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $16,4$, $13,1$ и $13,7$ градуса.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 3 пика при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 7,8, 19,2, 15,0, 16,4, 13,1, 13,7, 26,4, 19,8, 17,9 и 22,5 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 5 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 7,8, 19,2, 15,0, 16,4, 13,1, 13,7, 26,4, 19,8, 17,9 и 22,5 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 7 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 7,8, 19,2, 15,0, 16,4, 13,1, 13,7, 26,4, 19,8, 17,9 и 22,5 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 9 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 7,8, 19,2, 15,0, 16,4, 13,1, 13,7, 26,4, 19,8, 17,9 и 22,5 градуса.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая содержит эндотерму при приблизительно 214°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму дегидратации с началом при приблизительно 213°C и пиком при приблизительно 214°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется термограммой DSC, в значительной степени сходной с термограммой DSC, показанной на **фигуре 3**.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-

метилбутанамида характеризуется термограммой TGA, демонстрирующей потерю массы, составляющую приблизительно 0,4%, при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 150°C и потерю массы, составляющую приблизительно 3,1%, при нагревании от приблизительно 150°C до приблизительно 225°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется термограммой TGA, в значительной степени сходной с термограммой TGA, показанной на **фигуре 3**.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида абсорбирует менее приблизительно 2% воды при относительной влажности (RH), составляющей приблизительно 70%, и начинает растворяться после достижения RH, составляющей приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется термограммой GVS, в значительной степени сходной с термограммой GVS, показанной на **фигуре 4**.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество кристаллической формы D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 85% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме D. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 90% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме D. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-

оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 95% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме D. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 96% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме D. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 97% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме D. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 98% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме D. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 99% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме D. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 99,5% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме D.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-

метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $12,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $18,8^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $9,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $12,3^\circ$ или при приблизительно $18,8^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $12,3^\circ$ или при приблизительно $9,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $18,8^\circ$ или при приблизительно $9,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранный из приблизительно $12,3^\circ$, приблизительно $18,8^\circ$ и приблизительно $9,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранный из пиков, перечисленных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется дифрактограммой XRPD, в значительной степени сходной с дифрактограммой XRPD, показанной на **фигуре 9**.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики со следующими значениями величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$: 12,3, 18,8 и 9,3 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, дополнительно содержащей пики при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих 14,2, 14,1 и 19,8 градуса.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 3 пика при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 12,3, 18,8, 9,3, 14,2, 14,1, 19,8, 26,2, 17,3, 7,1 и 25,4 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 5 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 12,3, 18,8, 9,3, 14,2, 14,1, 19,8, 26,2, 17,3, 7,1 и 25,4 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 7 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 12,3, 18,8, 9,3, 14,2, 14,1, 19,8, 26,2, 17,3, 7,1 и 25,4 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 9 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 12,3, 18,8, 9,3, 14,2, 14,1, 19,8, 26,2, 17,3, 7,1 и 25,4 градуса.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая содержит эндотерму при приблизительно 125°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-

гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму дегидратации с началом при приблизительно 105 °С и пиком при приблизительно 125 °С. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется термограммой DSC, в значительной степени сходной с термограммой DSC, показанной на **фигуре 11**.

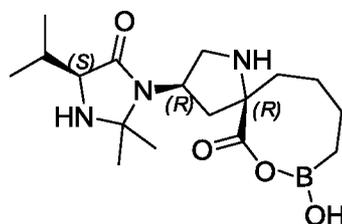
В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется термограммой TGA, демонстрирующей потерю массы, составляющую приблизительно 6,0 %, при нагревании от приблизительно 25 °С до приблизительно 135 °С и потерю массы, составляющую приблизительно 3,0 %, при нагревании от приблизительно 125 °С до приблизительно 225 °С. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется термограммой TGA, в значительной степени сходной с термограммой TGA, показанной на **фигуре 11**.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида абсорбирует менее приблизительно 2% воды при относительной влажности (RH), составляющей приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида характеризуется термограммой GVS, в значительной степени сходной с термограммой GVS, показанной на **фигуре 12**.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество кристаллической формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 85% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-

вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 99,5% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме Е.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты соединение, представляющее собой (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он (химическая структура показана ниже), или его фармацевтически приемлемая соль. Соединение может быть аморфным, кристаллическим или их смесью.



В некоторых вариантах осуществления раскрыта кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $11,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $8,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $13,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик,

выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $11,6^\circ$ или при приблизительно $8,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $11,6^\circ$ или при приблизительно $13,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$ при приблизительно $8,2^\circ$ или при приблизительно $13,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранный из приблизительно $11,6^\circ$, приблизительно $8,2^\circ$ и приблизительно $13,3^\circ$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный как $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранный из пиков, перечисленных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется дифрактограммой XRPD, в значительной степени сходной с дифрактограммой XRPD, показанной на **фигуре 5**.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 3 пика при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из $11,6$, $8,2$, $13,3$, $16,4$, $12,9$, $17,4$, $19,5$, $16,6$, $22,6$ и $15,9$ градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 5 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из $11,6$, $8,2$, $13,3$, $16,4$, $12,9$, $17,4$, $19,5$, $16,6$, $22,6$ и $15,9$ градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-

4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 7 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 11,6, 8,2, 13,3, 16,4, 12,9, 17,4, 19,5, 16,6, 22,6 и 15,9 градуса. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 9 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 11,6, 8,2, 13,3, 16,4, 12,9, 17,4, 19,5, 16,6, 22,6 и 15,9 градуса.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму дегидратации с началом при приблизительно 82°C и пиком при приблизительно 122°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется термограммой DSC, в значительной степени сходной с термограммой DSC, показанной на **фигуре 7**.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она характеризуется термограммой TGA, демонстрирующей потерю массы, составляющую приблизительно 5,5%, при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 150°C и потерю массы, составляющую приблизительно 3,2%, при нагревании от приблизительно 150°C до приблизительно 225°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллический (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он характеризуется термограммой TGA, в значительной степени сходной с термограммой TGA, показанной на **фигуре 7**.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она абсорбирует менее приблизительно 2% воды при относительной влажности (RH), составляющей приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-

6-она характеризуется термограммой GVS, в значительной степени сходной с термограммой GVS, показанной на **фигуре 8**.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или кристаллической формы 1 и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 85% (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она представлены в форме 1. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 90% (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она представлены в форме 1. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 95% (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она представлены в форме 1. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 96% (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она представлены в форме 1. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она и фармацевтически

приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 97% (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она представлены в форме 1. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 98% (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она представлены в форме 1. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 99% (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она представлены в форме 1. В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 99,5% (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она представлены в форме 1.

Выражение "фармацевтически приемлемый носитель" включает соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, установленных специалистом в данной области техники.

Раскрытые композиции могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкодисперсного порошка) или для парентерального введения

(например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного или внутримышечного введения дозы или в виде суппозитория для ректального введения дозы).

Количество активного ингредиента, который объединяют с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями для получения единичной лекарственной формы, будет неизбежно варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению реципиента и конкретного пути введения. Для получения дополнительной информации о путях введения и режимах дозирования читателю дается ссылка на главу 25.3 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

В одном аспекте раскрыты способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту эффективного количества формы D или формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

В одном аспекте раскрыты форма D или форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида для применения в лечении рака.

В одном аспекте раскрыто применение формы D или формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие форму D или форму E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида, для применения в лечении рака.

В одном аспекте раскрыты способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту эффективного количества (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или кристаллической формы 1.

В одном аспекте раскрыты (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемая соль или кристаллическая форма 1 для применения в лечении рака.

В одном аспекте раскрыто применение (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-

диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или кристаллической формы 1 в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемую соль или кристаллическую форму 1, для применения в лечении рака.

Термин "рак" включает, например, почечноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мезотелиому), рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак молочной железы, острый миелоидный лейкоз (AML), рак предстательной железы, рак желудка, рак мочевого пузыря, меланому, рак почки и рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак метастазировал. В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с модуляцией аргиназы 1 и/или аргиназы 2.

В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с повышенными уровнями аргиназы 1 в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с пониженными уровнями аргинина в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован как с повышенными уровнями аргиназы 1 в плазме крови, так и с пониженными уровнями аргинина в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления рак, ассоциированный с повышенными уровнями аргиназы 1 в плазме крови и/или с пониженными уровнями аргинина в плазме крови, включает почечноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мезотелиому), рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления при раке секретируется аргиназа 2, например, при остром миелоидном лейкозе и раке предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с аргиназа 1-положительными клетками иммунной системы, инфильтрирующими опухоль, например, при раке легкого (мелкоклеточном раке легкого (SCLC), немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), раке желудка, раке мочевого пузыря, колоректальном раке, меланоме, плоскоклеточной карциноме головы и шеи, раке молочной железы, раке предстательной железы, раке яичника, раке поджелудочной железы и раке почки.

В одном аспекте раскрыты способы ингибирования аргиназы у субъекта,

нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту эффективного количества формы D или формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

В одном аспекте раскрыты форма D или форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида для применения в ингибировании аргиназы.

В одном аспекте раскрыто применение формы D или формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида в изготовлении лекарственного препарата для ингибирования аргиназы.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие форму D или форму E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида, для применения в ингибировании аргиназы.

В одном аспекте раскрыты способы ингибирования аргиназы у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту эффективного количества (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или кристаллической формы 1.

В одном аспекте раскрыты (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемая соль или кристаллическая форма 1 для применения в ингибировании аргиназы.

В одном аспекте раскрыто применение (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или кристаллической формы 1 в изготовлении лекарственного препарата для ингибирования аргиназы.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемую соль или кристаллическую форму 1, для применения в ингибировании аргиназы.

Термин "аргиназа" включает марганецсодержащие ферменты, принадлежащие к семейству уреогидролаз, которые катализируют пятую и конечную стадию в цикле мочевины, превращая L-аргинин в L-орнитин и мочевины. Термин "аргиназа" включает два изофермента фермента, например, аргиназу 1, которая функционирует в цикле

мочевины и находится преимущественно в цитоплазме клеток печени, и аргиназу 2, которая находится в митохондриях клеток нескольких тканей в организме и участвует в регуляции концентраций аргинина/орнитина в клетке. В некоторых вариантах осуществления форма D или форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида являются селективными в отношении аргиназы 1. В некоторых вариантах осуществления форма D или форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида являются селективными в отношении аргиназы 2. В некоторых вариантах осуществления форма D или форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида ингибируют как аргиназу 1, так и аргиназу 2. В некоторых вариантах осуществления (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемая соль или кристаллическая форма 1 являются селективными в отношении аргиназы 1. В некоторых вариантах осуществления (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемая соль или кристаллическая форма 1 являются селективными в отношении аргиназы 2. В некоторых вариантах осуществления (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемая соль или кристаллическая форма 1 ингибируют как аргиназу 1, так и аргиназу 2.

Выражение "эффективное количество" включает количество формы D или формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида или (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли или кристаллической формы 1, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, связанного с аргиназой или раком, облегчение симптомов рака или замедление или отсрочку прогрессирования рака. В некоторых вариантах осуществления выражение "эффективное количество" включает количество формы D или формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида или (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-

б-она или его фармацевтически приемлемой соли или кристаллической формы 1, которое при введении субъекту является эффективным для по меньшей мере частичного ослабления, подавления и/или облегчения симптомов рака или ингибирования аргиназы и/или снижения или подавления роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

Термин "субъект" включает теплокровных млекопитающих, например, приматов, собак, кошек, кроликов, крыс и мышей. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой примата, например, человека. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рака. В некоторых вариантах осуществления субъект нуждается в лечении (например, субъект получит биологическую или медицинскую пользу от лечения). В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от рака. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется повышенными уровнями аргиназы 1 в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется пониженными уровнями аргинина. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется как повышенными уровнями аргиназы 1, так и пониженными уровнями аргинина. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рака, при котором секретируется аргиназа 2 (например, острый миелоидный лейкоз или рак предстательной железы). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеются аргиназа 1-положительные клетки иммунной системы, инфильтрирующие опухоль.

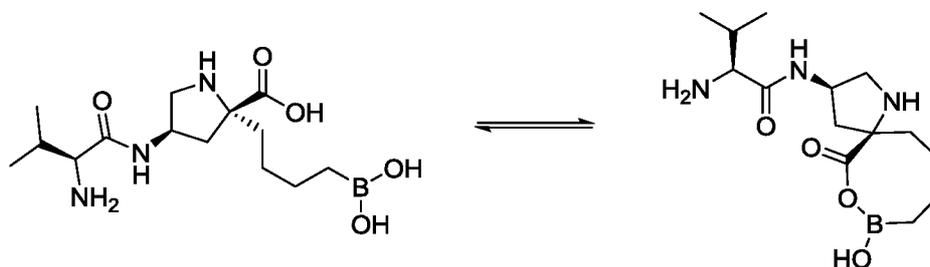
Выражения "ингибировать", "ингибирование" или "осуществление ингибирования" включают снижение биологической активности или процесса относительно их активности на исходном уровне

Выражения "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" включают снижение или ингибирование активности фермента или белка, ассоциированных с аргиназой у субъекта, облегчение одного или нескольких симптомов рака или замедление или отсрочку прогрессирования рака у субъекта. Выражения "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" также включают снижение или подавление роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

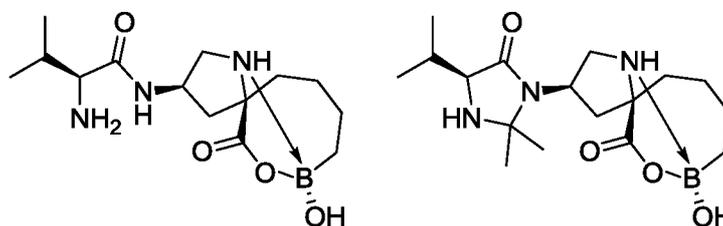
В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, например, (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамид и (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он, демонстрируют взаимопревращение структур между свободной бороновой кислотой и

боронатным сложным эфиром, как проиллюстрировано на схеме 1 ниже.

Схема 1. Взаимопревращение свободной бороновой кислоты и боронатного сложного эфира формы D.



В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, например, (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамид и (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он, могут находиться в форме, где между атомом азота пирролидинового фрагмента и атомом бора образуется донорно-акцепторная связь. При образовании традиционной ковалентной связи каждый атом предоставляет один электрон для связи, в то время как в случае донорно-акцепторной связи (также известной как координационная связь) оба электрона происходят из одного и того же атома. Например, донорно-акцепторная связь между атомами азота и бора в соединении по настоящему изобретению образуется посредством вовлечения пары электронов из атома азота. Донорно-акцепторная связь в (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамиде и (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-оне может быть представлена с помощью стрелки, соответственно, на следующей структурной формуле:



Примеры

Аспекты настоящего изобретения могут быть дополнительно определены посредством ссылки на следующие неограничивающие примеры, в которых подробно описаны получение определенных соединений и промежуточных соединений по настоящему изобретению и способы применения соединений по настоящему изобретению.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что на практике может быть осуществлено множество модификаций как материалов, так и способов без отступления от объема настоящего изобретения.

Если не указано иное:

- (i) все синтезы проводили при температуре окружающей среды, т. е. в диапазоне 17-25°C и в атмосфере инертного газа, такого как азот, если не указано иное;
- (ii) процедуры выпаривания проводили посредством ротационного выпаривания или с использованием оборудования Genevac или испарителя Biotage v10 *in vacuo* и процедуры выделения продукта проводили после удаления остаточных твердых веществ посредством фильтрации;
- (iii) процедуры очистки с помощью флэш-хроматографии проводили на автоматизированной системе Teledyne Isco CombiFlash® Rf или Teledyne Isco CombiFlash® Companion® с применением предварительно заполненных силикагелем колонок RediSep Rf Gold™ (20-40 мкм, сферические частицы), картриджей GraceResolv™ (силикагель Davisil®) или картриджей Silicycle (40-63 мкм);
- (iv) препаративную хроматографию проводили на устройстве Gilson для препаративной HPLC с УФ-системой сбора; в качестве альтернативы препаративную хроматографию проводили на устройстве Waters AutoPurification для HPLC-MS с основанной на использовании MS и УФ системой сбора;
- (v) хиральную препаративную хроматографию проводили на устройстве Gilson с УФ-системой сбора (233 инжектор/коллектор фракций, 333 и 334 насосы, 155 УФ-детектор) или на устройстве Varian Prep Star (2 x SD1 насосы, 325 УФ-детектор, 701 коллектор фракций) с насосом, работающим с инжектором Gilson 305; в качестве альтернативы хиральную препаративную хроматографию проводили на устройстве Waters Prep 100 SFC-MS с основанной на использовании MS и УФ системой сбора или на устройстве Thar MultiGram III SFC с УФ-системой сбора;
- (vi) значения выхода, если они присутствуют, не обязательно представляют собой максимально достижимые;
- (vii) обычно структуры конечных продуктов формулы I подтверждали с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР); значения химического сдвига при ЯМР измеряли по дельта-шкале [спектры протонного магнитного резонанса определяли с помощью устройства Bruker Avance 500 (500 МГц), Bruker Avance 400 (400 МГц), Bruker Avance 300 (300 МГц) или Bruker DRX (300 МГц)]; измерения проводили при температуре

окружающей среды, если не указано иное; использовали следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; dd, дублет дублетов; ddd, дублет дублета дублетов; dt, дублет триплетов; bs, широкий сигнал;

(viii) обычно характеристики конечных продуктов формулы I также определяли с помощью масс-спектрометрии после жидкостной хроматографии (LCMS или UPLC); UPLC проводили с применением системы Waters для UPLC, оснащенной масс-спектрометром Waters SQ (температура колонки 40°C, УФ = 220-300 нм или 190-400 нм, масс-спектрометрия = ESI с переключением режима положительной/отрицательной ионизации), при скорости потока 1 мл/мин с применением системы растворителей от 97% A + 3% B до 3% A + 97% B в течение 1,50 мин (общее время анализа с уравниванием обратно до исходных условий и т. д. – 1,70 мин), где A = 0,1% муравьиная кислота или 0,05% трифторуксусная кислота в воде (для кислотной обработки) или 0,1% гидроксид аммония в воде (для основной обработки) и B = ацетонитрил. Для кислотного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 x 50 мм), для основного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм). В качестве альтернативы UPLC проводили с применением системы Waters для UPLC, оснащенной масс-спектрометром Waters SQ (температура колонки 30°C, УФ = 210-400 нм, масс-спектрометр = ESI с переключением режима положительной/отрицательной ионизации), при скорости потока 1 мл/мин с применением градиента растворителя от 2 до 98% B в течение 1,5 мин (общее время анализа с уравниванием обратно до исходных условий – 2 мин), где A = 0,1% муравьиная кислота в воде и B = 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (для кислотной обработки) или A = 0,1% гидроксид аммония в воде и B = ацетонитрил (для основной обработки). Для кислотного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 x 30 мм), для основного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 30 мм); LCMS проводили с применением системы Waters Alliance HT (2795), оснащенной масс-спектрометром Waters ZQ ESCi и Phenomenex Gemini–NX C18 (колонка 5 мкм, 110A, 2,1 x 50 мм), при скорости потока 1,1 мл/мин от 95% A до 95% B в течение 4 мин с удержанием 0,5 мин, где A = 0,1% муравьиная кислота и B = 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (для кислотной обработки) или A = 0,1% гидроксид аммония в воде и B = ацетонитрил (для основной обработки). Дополнительно LCMS проводили с применением системы Shimadzu для UFLC, оснащенной масс-спектрометром Shimadzu LCMS-2020 и колонкой Waters HSS C18 (1,8 мкм, 2,1 x 50 мм),

или Shim-pack XR-ODS (2,2 мкм, 3,0 x 50 мм), или Phenomenex Gemini–NX C18 (3 мкм, 3,0 x 50 мм), при скорости потока 0,7 мл/мин (для колонки Waters HSS C18), 1,0 мл/мин (для колонки Shim-pack XR-ODS) или 1,2 мл/мин (для Phenomenex Gemini-NX C18) от 95% А до 95% В в течение 2,2 мин с удержанием 0,6 мин, где А = 0,1% муравьиная кислота или 0,05% трифторуксусная кислота в воде (для кислотной обработки) или 0,1% гидроксид аммония или 6,5 мМ карбоната аммония в воде (для основной обработки) и В = ацетонитрил. Указанный молекулярный ион соответствует [М+Н]⁺, если не указано иное; для молекул с дифрактограммами множественных изотопов (Br, Cl и т. д.) указанное значение является значением, полученным для изотопа с наименьшей массой, если не указано иное;

(ix) ионообменную очистку обычно проводили с применением картриджа SCX-2 (Biotage);

(x) чистоту промежуточного соединения оценивали с помощью тонкослойной хроматографии, масс-спектрометрии, LCMS, UPLC/MS, HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) и/или ЯМР-анализа;

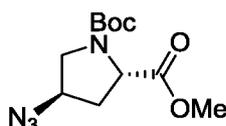
(xi) применяли следующие сокращения:

EtOAc:	этилацетат
DMSO:	диметилсульфоксид
KHMDS:	гексаметилдисилазан калия
MeOH:	метанол
MeCN:	ацетонитрил
LCMS:	жидкостная хроматография–масс-спектрометрия
к. т. или комн. темп.:	комнатная температура
водн.:	водный
THF:	тетрагидрофуран
DCM:	дихлорметан
DMF:	диметилформамид
HATU:	(1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат)
HEPES:	(4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота)
XRPD	порошковая рентгеновская дифракция
DSC	дифференциальная сканирующая калориметрия

TGA	термогравиметрический анализ
GVS	гравиметрическая сорбция паров.

Пример 1. Синтез формы D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида

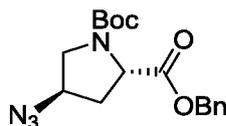
Промежуточное соединение 1: (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-азидопирролидин-1,2-дикарбоксилат



Метансульфонилхлорид (2,86 мл, 36,7 ммоль) по каплям добавляли в раствор (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,50 г, 30,6 ммоль) и триэтиламина (5,11 мл, 36,7 ммоль) в DCM (38 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч перед нагреванием до комнатной температуры с перемешиванием в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (9,9 г, выход 100%), который применяли без дополнительной очистки. Масса/заряд (ES⁺) [M+NH₄]⁺ = 341.

Азид натрия (5,96 г, 91,7 ммоль) добавляли в раствор 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (9,89 г, 30,6 ммоль) в DMF (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением продукта (**промежуточное соединение 1**, 5,95 г, выход 72%) в виде смеси ротамеров. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,33 и 1,40 (9H, s x2) ротамеры, 2,08 - 2,22 (1H, m), 2,26 - 2,41 (1H, m), 3,41 (1H, dt), 3,48 - 3,61 (1H, m), 3,65 и 3,68 (3H, s x2) ротамеры, 4,22 (1H, dd), 4,30 - 4,43 (1H, m); масса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 271.

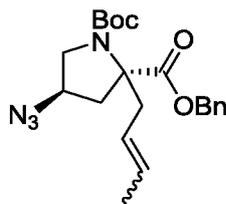
Промежуточное соединение 2: (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидопирролидин-1,2-дикарбоксилат



Раствор гидроксида натрия (5,28 г, 132 ммоль) в воде (22 мл) по каплям добавляли в раствор (2*S*,4*R*)-1-*трет*-бутил-2-метил-4-азидопирролидин-1,2-дикарбоксилата (**промежуточное соединение 1**, 5,95 г, 22,0 ммоль) в THF (44 мл) и MeOH (22 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, при этом медленно нагревая до комнатной температуры. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и водный слой подкисляли до pH ~3 с помощью 5 М HCl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением (2*S*,4*R*)-4-азидо-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (5,64 г, выход 100%) в виде смеси ротамеров, которую применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d⁶) δ 1,35 и 1,40 (9H, s x2) ротамеры, 2,07 - 2,18 (1H, m), 2,26- 2,38 (1H, m), 3,34 - 3,44 (1H, m), 3,48 - 3,63 (1H, m), 4,09-4,17 (1H, m), 4,30 - 4,37 (1H, m); масса/заряд (ES⁻) [M+HCOO]⁻ = 301.

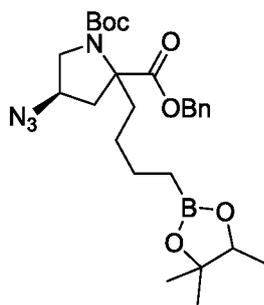
Бензилбромид (2,83 мл, 23,8 ммоль) по каплям добавляли в раствор (2*S*,4*R*)-4-азидо-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (5,19 г, 19,9 ммоль) и триэтиламина (3,46 мл, 24,8 ммоль) в DMF (60 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и полученный остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением продукта (**промежуточное соединение 2**, 5,09 г, выход 74%). ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 1,26 и 1,39 (9H, s x2) ротамеры, 2,11- 2,23 (1H, m), 2,31-2,43 (1H, m), 3,43 (1H, ddd), 3,50 -3,59 (1H, m), 4,25-4,40 (2H, m), 5,07-5,22 (2H, m), 7,31 -7,40 (5H, m); масса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 347.

Промежуточное соединение 3: (4*R*)-2-бензил-1-*трет*-бутил-4-азидо-2-(*бут*-2-енил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



(2*S*,4*R*)-2-Бензил-1-*трет*-бутил-4-азидопирролидин-1,2-дикарбоксилат (**промежуточное соединение 2**, 5,09 г, 14,7 ммоль) и кротилбромид (2,27 мл, 22,0 ммоль) растворяли в THF (100 мл) и раствор охлаждали до -78°C в атмосфере N_2 . Раствор обрабатывали посредством добавления по каплям раствора KHMDS (0,5 М в толуоле, 44,1 мл, 22,0 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь гасили водой и летучие вещества удаляли *in vacuo*. Неочищенную смесь разбавляли в DCM и слои разделяли. Органический слой промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением продукта (**промежуточное соединение 3**, 4,6 г, выход 78%) в виде смеси ротамеров и *E/Z* олефинов. ^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1,26 - 1,43 (9H, m), 1,59 - 1,66 (3H, m), 2,07 - 2,17 (1H, m), 2,32 - 2,48 (2H, m), 2,57 - 3,12 (2H, m), 3,35 - 3,82 (1H, m), 4,20 - 4,38 (1H, m), 5,02 - 5,22 (2H, m), 5,24 - 5,41 (1H, m), 5,46 - 5,68 (1H, m), 7,28 - 7,42 (5H, m); масса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401$.

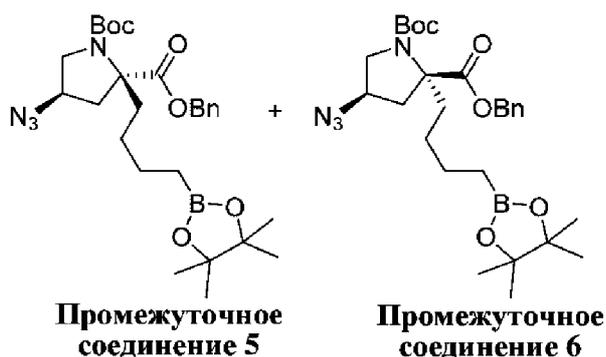
Промежуточное соединение 4: (4*R*)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



Дихлорид бис(1,5-циклооктадиен)диридия(I) (772 мг, 1,15 ммоль) и бис(дифенилфосфино)метан (883 мг, 2,30 ммоль) добавляли в круглодонную колбу, высушенную в печи. Колбу закупоривали и продували с помощью N_2 . Твердые вещества растворяли в DCM (66 мл) и в раствор медленно добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,67 мл, 25,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. (4*R*)-2-Бензил-1-*трет*-бутил-4-азидо-2-(бут-2-

енил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (**промежуточное соединение 3**, 4,60 г, 11,5 ммоль) добавляли в реакционную смесь в виде раствора в DCM (44 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и гасили водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением (4*R*)-2-бензил-1-*трет*-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (**промежуточное соединение 4**, 2,7 г, выход 44%).

Промежуточное соединение 5: (2*S*,4*R*)-2-бензил-1-*трет*-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат и промежуточное соединение 6: (2*R*,4*R*)-2-бензил-1-*трет*-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



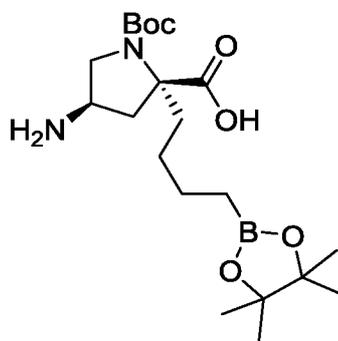
Очищенный материал, полученный в результате синтеза **промежуточного соединения 4**, подвергали хиральной SFC (колонка Chiralpak IG, 21,2 x 250 мм, 5 мкм, температура = 23°C, подвижная фаза = 0-7% MeOH (вес/0,2% NH₄OH):CO₂, УФ-выявление при 220 нм, нагрузка = 16,8 мг/ввод., конц. = 112,5 нг/мл в MeOH, скорость потока = 70 мл/мин, давление на выходе = 100 бар] с получением двух диастереомеров. Stereoхимия для основного диастереомера, представляющего собой **промежуточное соединение 6**, была присвоена на основании анти-добавления продукта и для минорного диастереомера, представляющего собой **промежуточное соединение 5**, на основании син-добавления продукта.

Промежуточное соединение 5 (436 мг): (2*S*,4*R*)-2-бензил-1-*трет*-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 0,58 – 0,70 (2H, m), 1,17 (12H, s), 1,25 -1,40 (13 H, m), 1,74-

1,83 (1H, s), 2,00 – 2,11 (2H, m), 2,38-2,47 (1H, m), 3,07 – 3,16 (1H, m), 3,81 (1H, m), 4,29 – 4,34 (1H, m), 5,04 – 5,17 (2H, m), 7,34 – 7,39 (m, 5H); масса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 529$.

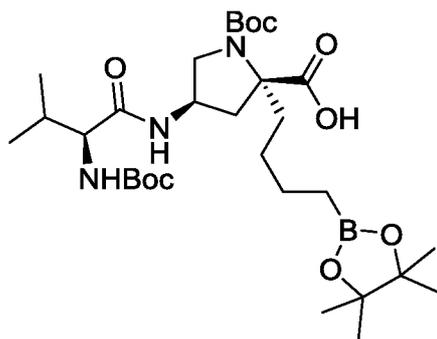
Промежуточное соединение 6 (1,60 г): (2*R*,4*R*)-2-бензил-1-*трет*-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат. 1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 0,56 - 0,73 (2H, m), 0,98 - 1,13 (1H, m), 1,17 (12H, s), 1,26 - 1,37 (13H, m), 1,66 - 1,79 (1H, m), 2,01 - 2,22 (2H, m), 2,34 - 2,47 (1H, m), 3,60 (1H, br dd), 4,29 - 4,35 (1H, m), 5,04 - 5,18 (2H, m), 7,31 - 7,40 (5H, m); масса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 529$.

Промежуточное соединение 7: (2*R*,4*R*)-2-бензил-1-*трет*-бутил-4-амино-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



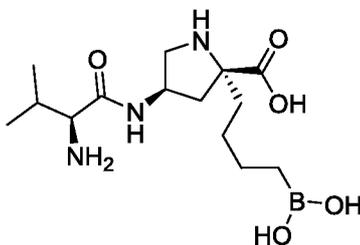
(2*R*,4*R*)-2-Бензил-1-*трет*-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (**промежуточное соединение 6**, 688 мг, 1,30 ммоль) растворяли в этилацетате (13 мл) и метаноле (4 мл) и обрабатывали с помощью Pd/C (10 вес.%, 346 мг, 0,325 ммоль). Колбу оснащали баллоном с H_2 и суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (**промежуточное соединение 7**, 500 мг, выход 93%), который применяли без дополнительной очистки. 1H ЯМР (300МГц, DMSO- d_6) δ 0,67 (2H, t), 0,94-1,00 (1H, m), 1,17 (12H, s), 1,22 -1,38 (11H, m), 1,43 - 1,53 (1H, m), 1,85 (1H, d), 2,00 - 2,15 (2H, m), 3,23 (2H, dd), 3,58 - 3,61 (1H, m), 3,80 - 3,88 (1H, m), 8,96 (2H, m); масса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 413$.

Промежуточное соединение 8: (2*R*,4*R*)-2-бензил-1-*трет*-бутил-4-((*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



Триэтиламин (0,21 мл, 1,5 ммоль) и НАТУ (254 мг, 0,668 ммоль) последовательно добавляли в раствор Boc-Val-OH (145 мг, 0,668 ммоль) в DMF (2,9 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. (2*R*,4*R*)-4-Амино-1-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (**промежуточное соединение 7**, 250 мг, 0,606 ммоль) добавляли в реакционную смесь в виде раствора в DMF (2,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением продукта (**промежуточное соединение 8**, 250 мг, выход 67%) в виде смеси ротамеров. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 0,64 - 0,73 (2H, m), 0,73 - 0,85 (6H, m), 1,13 - 1,14 (1H, m), 1,17 (12H, s), 1,22 - 1,42 (22H, m), 1,56 - 1,75 (1H, m), 1,79 - 1,97 (1H, m), 2,00 - 2,26 (2H, m), 3,08 - 3,24 (1H, m), 3,54 - 3,77 (2H, m), 4,12 - 4,36 (1H, m), 6,58 (1H, t), 7,96 - 8,03 (2H, m); масса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 584.

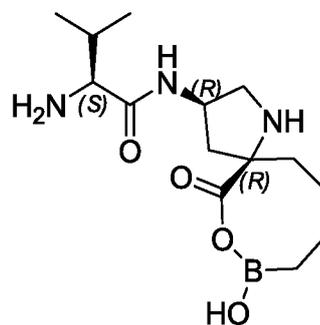
Промежуточное соединение 9: (2*R*,4*R*)-4-((*S*)-2-амино-3-метилбутанамидо)-2-(4-борбутил)пирролидин-2-карбоновая кислота



Добавляли трифторуксусную кислоту (0,63 мл, 8,2 ммоль) в раствор (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-((*S*)-2-(*tert*-бутоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**промежуточное соединение 8**, 250 мг, 0,409 ммоль) в DCM (4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали под

вакуумом. Неочищенную аминокислоту растворяли в Et₂O (2 мл) и 1 М водн. HCl (2 мл). Добавляли фенолбороновую кислоту (99 мг, 0,81 ммоль) и прозрачный двухфазный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали с помощью Et₂O. Водный слой лиофилизировали и очищали с помощью ионообменной хроматографии (колонка Porapak Rxn CX 60 cc). Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 2 М аммиака/метанола. Полученный материал дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (RediSep Rf Gold® C18Aq, 0-10% ацетонитрила в воде) с получением (2*R*,4*R*)-4-((*S*)-2-амино-3-метилбутанамидо)-2-(4-борбутил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (**промежуточное соединение 9**, 28 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества и смеси ротамеров. ¹H ЯМР (300МГц, D₂O) δ 0,66 - 0,76 (2H, m), 0,85 (6H, dd), 1,07 - 1,43 (4H, m), 1,55 - 1,68 (1H, m), 1,77 - 1,97 (2H, m), 2,13 - 2,33 (2H, m), 3,07 (1H, d), 3,08 - 3,16 (1H, m), 3,37 - 3,48 (1H, m), 4,27 - 4,40 (1H, m); масса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 330.

Пример 1. Форма D (S)-2-амино-N-((3*R*,5*R*)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамид



Промежуточное соединение 9 в количестве 20,5 мг суспендировали в 0,50 мл MeCN. Суспензию нагревали до 75°C и перемешивали при 75°C в течение 1 часа. Суспензию затем охлаждали до температуры окружающей среды и твердое вещество фильтровали и высушивали на воздухе. Получали кристаллический материал с игольчатыми/палочковидными кристаллами и его обозначали как форму D (S)-2-амино-N-((3*R*,5*R*)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамид.

Соединение по примеру 1 анализировали посредством XRPD и результаты приведены в виде таблицы ниже (таблица 1) и показаны на **фигуре 1**.

Таблица 1. Пики XRPD для формы D

Угол ($2\theta \pm 0,2^\circ$)	Интенсивность (%)
7,8	100,0
19,2	33,1
15,0	27,7
16,4	18,0
13,1	18,0
13,7	12,5
26,4	6,0
19,8	5,6
17,9	4,9
22,5	4,1

Соединение по примеру 1 характеризовалось тем, что обеспечивало по меньшей мере одно из следующих значений величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, измеренных с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения: 7,8, 19,2 и 15,0°.

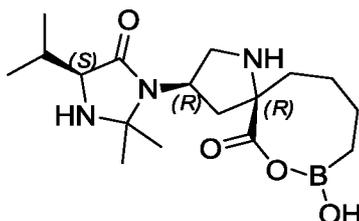
Монокристаллы по примеру 1 получали в результате медленного выпаривания раствора ацетонитрила и посредством анализа структуры монокристалла подтверждали, что соединение по примеру 1 представляет собой безводную форму. Молекулярная структура соединения по примеру 1 показана на **фигуре 2**. Кристаллографические данные: орторомбическая пространственная группа $P2_12_12_1$, размеры элементарной ячейки: $a = 10,9250(6) \text{ \AA}$, $b = 12,9532(8) \text{ \AA}$, $c = 23,8051(14) \text{ \AA}$, $V = 3368,7(3) \text{ \AA}^3$.

Соединение по примеру 1 анализировали с помощью методик термического анализа. Результаты DSC-анализа указывали на то, что форма D характеризовалась эндотермическим явлением дегидратации с началом при приблизительно 213°C и пиком при приблизительно 214°C. Результаты TGA указывали на то, что соединение по примеру 1 демонстрировало потерю массы, составляющую приблизительно 0,4%, при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 150°C, и потерю массы, составляющую приблизительно 3,1%, при нагревании от приблизительно 150°C до приблизительно 225°C. Иллюстративная термограмма DSC/TGA соединения по примеру 1 показана на **фигуре 3**.

Соединение по примеру 1 анализировали посредством гравиметрической сорбции паров. Результаты GVS-анализа указывали на то, что соединение по примеру 1

абсорбировало менее 2% воды при относительной влажности (RH), составляющей 70%, и начинало растворяться после достижения RH, составляющей 80%. Иллюстративная термограмма GVS соединения по примеру 1 показана на **фигуре 4**.

Пример 2. Форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она (аддукт ацетона) – форма 1



Промежуточное соединение 9 в количестве 20,3 мг суспендировали в 2,0 мл ацетона. Твердое вещество растворяли после добавления 200 мкл H₂O. Растворитель удаляли посредством выпаривания в условиях окружающей среды. Полученное твердое вещество суспендировали в 1,0 мл ацетона и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. После высушивания растворителя на воздухе получали кристаллический материал (палочковидные кристаллы) аддукта ацетона и его обозначали как (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он.

Соединение по примеру 2 анализировали посредством XRPD и результаты приведены в виде таблицы ниже (таблица 2) и показаны на **фигуре 5**.

Таблица 2. Пики XRPD для аддукта ацетона

Угол ($2\theta \pm 0,2^\circ$)	Интенсивность (%)
11,6	100,0
8,2	84,7
13,3	70,0
16,4	52,3
12,9	41,7
17,4	41,2

Угол ($2\theta \pm 0,2^\circ$)	Интенсивность (%)
19,5	29,6
16,6	28,5
22,6	27,4
15,9	27,3

Соединение по примеру 2 характеризовалось тем, что обеспечивало по меньшей мере одно из следующих значений величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, измеренных с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения: 11,6, 8,2 и 13,3°.

Монокристаллы соединения по примеру 2 получали в результате медленного выпаривания раствора ацетон/ H_2O . Анализ структуры монокристалла подтвердил, что ацетон представляет собой моногидрат. Молекулярная структура аддукта ацетона показана на **фигуре 6**. Кристаллографические данные: орторомбическая пространственная группа $P2_12_12_1$, размеры элементарной ячейки: $a = 8,4752(8) \text{ \AA}$, $b = 13,7561(14) \text{ \AA}$, $c = 17,6681(16) \text{ \AA}$, $V = 2059,8(3) \text{ \AA}^3$.

Соединение по примеру 2 анализировали с помощью методик термического анализа. Результаты DSC-анализа указывали на то, что аддукт ацетона характеризовался эндотермическим явлением дегидратации с началом при 82°C и пиком при 122°C . Также идентифицировали другое эндотермическое явление дегидратации с началом при 177°C и пиком при 182°C . Результаты TGA указывали на то, что аддукт ацетона демонстрирует потерю массы, составляющую приблизительно 5,5%, при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 150°C , и потерю массы, составляющую приблизительно 3,2%, при нагревании от приблизительно 150°C до приблизительно 225°C . Иллюстративная термограмма DSC/TGA ацетона показана на **фигуре 7**.

Соединение по примеру 2 анализировали посредством гравиметрической сорбции паров. Результаты GVS-анализа указывали на то, что аддукт ацетона абсорбирует менее 2% воды при относительной влажности (RH), составляющей 80%. Иллюстративная термограмма GVS аддукта ацетона показана на **фигуре 8**.

Пример 3. Форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида

Промежуточное соединение 9 в количестве 30 мг суспендировали в 0,50 мл этилацетата, предварительно насыщенного водой. Суспензию нагревали до 75°C и перемешивали при 75°C в течение 1 часа. Суспензию затем охлаждали до температуры окружающей среды и твердое вещество фильтровали и высушивали на воздухе. Получали кристаллический материал с игольчатыми/палочковидными кристаллами и его обозначали как форму E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида.

Соединение по примеру 3 анализировали посредством XRPD и результаты приведены в виде таблицы ниже (таблица 3) и показаны на **фигуре 9**.

Таблица 3. Пики XRPD для формы E

Угол ($2\theta \pm 0,2^\circ$)	Интенсивность (%)
12,3	100,0
18,8	64,1
9,3	46,9
14,2	35,9
14,1	35,2
19,8	26,1
26,2	19,5
17,3	17,5
7,1	14,0
25,4	13,4

Соединение по примеру 3 характеризовалось тем, что обеспечивало по меньшей мере одно из следующих значений величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, измеренных с применением CuK α -излучения: 12,3, 18,8 и 9,3°.

Монокристаллы из примера 3 получали в результате медленного выпаривания прозрачного раствора со смесью растворителя ацетонитрил/вода (соотношение 20:1) и посредством анализа структуры монокристалла подтверждали, что соединение по примеру 3 представляет собой моногидратную форму. Молекулярная структура соединения по примеру 3 показана на **фигуре 10**. Кристаллографические данные:

гексагональная пространственная группа $P6_1$, размеры элементарной ячейки: $a = 14,4509(4) \text{ \AA}$, $b = 14,4509(4) \text{ \AA}$, $c = 14,6815(10) \text{ \AA}$, $V = 2655,2(2) \text{ \AA}^3$.

Соединение по примеру 3 анализировали с помощью методик термического анализа. Результаты DSC-анализа указывали на то, что форма E характеризовалась эндотермическим явлением дегидратации с началом при приблизительно 105°C и пиком при приблизительно 125°C . Также идентифицировали другое эндотермическое явление дегидратации с широким диапазоном от приблизительно 125°C до приблизительно 225°C . Результаты TGA указывали на то, что соединение по примеру 3 демонстрирует потерю массы, составляющую приблизительно 6,0%, при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 135°C , и потерю массы, составляющую приблизительно 3,0%, при нагревании от приблизительно 125°C до приблизительно 225°C . Иллюстративная термограмма DSC/TGA ацетона показана на **фигуре 11**.

Соединение по примеру 3 анализировали посредством гравиметрической сорбции паров. Результаты GVS-анализа указывали на то, что соединение по примеру 3 абсорбировало менее 2% воды при относительной влажности (RH), составляющей 80%. Иллюстративная термограмма GVS соединения по примеру 3 показана на **фигуре 12**.

Пример 4. Биологическая активность

Кристаллические материалы, представляющие собой форму D (пример 1), форму 1 (пример 2) и форму E (пример 3), превращаются в такой же активный химический фрагмент при растворении в водной среде, например, в физиологических условиях. Ингибирующие эффекты соединения по примеру 1 в отношении активности аргиназы 1 и аргиназы 2 человека количественно определяли посредством измерения образования тиольной группы из тиоаргинина с применением рекомбинантных аргиназы 1 или аргиназы 2, полученных из *E. coli*. Тиольную группу выявляли с помощью реактива Элмана, представляющего собой 5,5'-дителиобис(2-нитробензойную кислоту) (DTNB). DTNB реагирует с тиолом с получением смешанного дисульфида и 2-нитро-5-тиобензойной кислоты (TNB), которые количественно определяют по оптической плотности аниона (TNB^{2-}) при 412 нм.

Анализы проводили в чистых 384-луночных планшетах (Greiner, № по кат.: 781101). Различные концентрации соединения по примеру 1 в 300 нл DMSO распределяли в планшеты для анализа с применением акустического дозатора Echo с последующим незамедлительным запечатыванием планшета и центрифугированием.

Две предварительные смеси получали из реагентов, размороженных непосредственно перед добавлением в планшеты для анализа. Первая предварительная смесь содержала аргиназу 1 человека или аргиназу 2 человека при конечной концентрации 5 нМ и 0,5 мМ DTNB в буфере для анализа, 45 мМ HEPES pH 7,5, brij 35, 0,045% (вес/объем) и 100 мкМ MnCl₂. Вторая предварительная смесь содержала 0,5 мМ свежеразмороженного тиоаргинина в буфере для анализа. Пятнадцать микролитров первой предварительной смеси распределяли по планшетам для анализа, содержащим соединение по примеру 1, центрифугировали и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре перед добавлением пятнадцати микролитров второй предварительной смеси.

Планшеты для анализа центрифугировали перед считыванием оптической плотности при 412 нм в многорежимном планшет-ридере Pherastar для сбора данных в момент времени 0 (T0). Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин до повторного считывания для сбора данных в момент времени 1 (T1). Данные получены посредством вычитания сигнала A412, измеренного при T0 (момент времени 0), из сигнала, измеренного в T1 (момент времени 1). Данные преобразовывали в значения % эффекта с применением уравнения:

$$\% \text{ эффекта соединения} = 100 * [(X - \text{мин.}) / (\text{макс.} - \text{мин.})],$$

где X представляет собой нормализованное значение для соединения на основе минимального (среда-носитель) и максимального (эталонное соединение) контроля ингибирования.

Концентрацию соединения по примеру 1, которая ингибировала активность на 50% (т. е. IC₅₀), рассчитывали посредством построения графика зависимости % эффекта от концентрации тестируемого соединения и аппроксимации данных с применением алгоритма Smart fit в Genedata Screener. IC₅₀ соединения по примеру 1 для аргиназы 1 составляла 0,222 мкМ и 0,282 для аргиназы 2.

Формула изобретения

1. Кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$: 7,8, 19,2 и 15,0 градуса.
2. Кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по п. 1, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих 16,4, 13,1 и 13,7 градуса.
3. Кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по п. 2, где порошковая рентгеновская дифрактограмма является по сути таковой, как показано на фиг. 1.
4. Кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 3 пика при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 7,8, 19,2, 15,0, 16,4, 13,1, 13,7, 26,4, 19,8, 17,9 и 22,5 градуса.
5. Кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 5 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 7,8, 19,2, 15,0, 16,4, 13,1, 13,7, 26,4, 19,8, 17,9 и 22,5 градуса.
6. Кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 1-5, дополнительно характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая содержит эндотерму при приблизительно 214°C .
7. Кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по п. 6, где кривая DSC является по сути таковой, как показано на фиг. 3.
8. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 1-7 и фармацевтически приемлемый носитель.
9. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-

метилбутанамида по любому из пп. 1-7 и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 85%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95%, или по меньшей мере приблизительно 96%, или по меньшей мере приблизительно 97%, или по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99%, или по меньшей мере приблизительно 99,5% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме D.

10. Способ лечения рака, предусматривающий введение субъекту эффективного количества кристаллической формы D ((S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 1-7.

11. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая эффективное количество кристаллической формы D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 1-7.

12. Кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 1-7 для лечения рака.

13. Кристаллическая форма D (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 1-7 для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

14. Кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$: 12,3, 18,8 и 9,3 градуса.

15. Кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по п. 13, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих 14,2, 14,1 и 19,8 градуса.

16. Кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по п. 15, где порошковая рентгеновская дифрактограмма является по сути таковой, как показано на фиг. 9.

17. Кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 3 пика при значениях

величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 12,3, 18,8, 9,3, 14,2, 14,1, 19,8, 26,2, 17,3, 7,1 и 25,4 градуса.

18. Кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 5 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 12,3, 18,8, 9,3, 14,2, 14,1, 19,8, 26,2, 17,3, 7,1 и 25,4 градуса.

19. Кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 14-18, дополнительно характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая содержит эндотерму при приблизительно 125°C .

20. Кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по п. 19, где кривая DSC является по сути таковой, как показано на фиг. 11.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 14-20 и фармацевтически приемлемый носитель.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 14-20 и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 85%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95%, или по меньшей мере приблизительно 96%, или по меньшей мере приблизительно 97%, или по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99%, или по меньшей мере приблизительно 99,5% (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида представлены в форме E.

23. Способ лечения рака, предусматривающий введение субъекту эффективного количества кристаллической формы E ((S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 14-20.

24. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая эффективное количество кристаллической формы E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 14-20.

25. Кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 14-20 для лечения рака.

26. Кристаллическая форма E (S)-2-амино-N-((3R,5R)-8-гидрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-3-ил)-3-метилбутанамида по любому из пп. 14-20 для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

27. Соединение, представляющее собой (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$: 11,6, 8,2 и 13,3 градуса.

29. Кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она по п. 28, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно содержит пики при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих 16,4, 12,9 и 17,4 градуса.

30. Кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она по п. 28, где порошковая рентгеновская дифрактограмма является по сути таковой, как показано на фиг. 5.

31. Кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 3 пика при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 11,6, 8,2, 13,3, 16,4, 12,9, 17,4, 19,5, 16,6, 22,6 и 15,9 градуса.

32. Кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере 5 пиков при значениях величины угла $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 11,6, 8,2, 13,3, 16,4, 12,9, 17,4, 19,5, 16,6, 22,6 и 15,9 градуса.

33. Кристаллическая форма 1 (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она по любому из пп. 28-32, дополнительно характеризующаяся кривой дифференциальной

сканирующей калориметрии (DSC), которая содержит эндотерму при приблизительно 122°C.

34. Кристаллическая форма 1 ((3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она по п. 33, где кривая DSC является по сути таковой, как показано на фиг. 7.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 27-34 и фармацевтически приемлемый носитель.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 27-34 и фармацевтически приемлемый носитель, где по меньшей мере приблизительно 85%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95%, или по меньшей мере приблизительно 96%, или по меньшей мере приблизительно 97%, или по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99%, или по меньшей мере приблизительно 99,5% (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она представлены в форме 1.

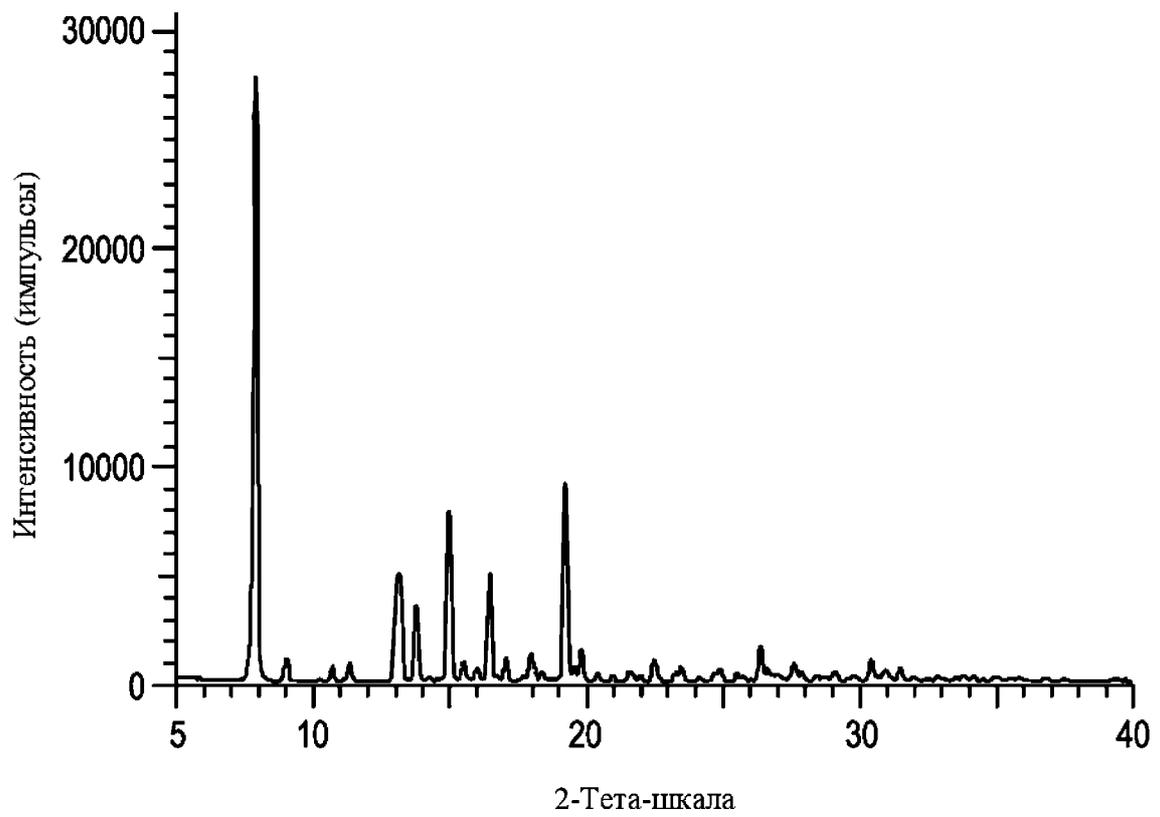
37. Способ лечения рака, предусматривающий введение субъекту эффективного количества (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 27-34.

38. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая эффективное количество (3R,5R)-8-гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-она или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 27-34.

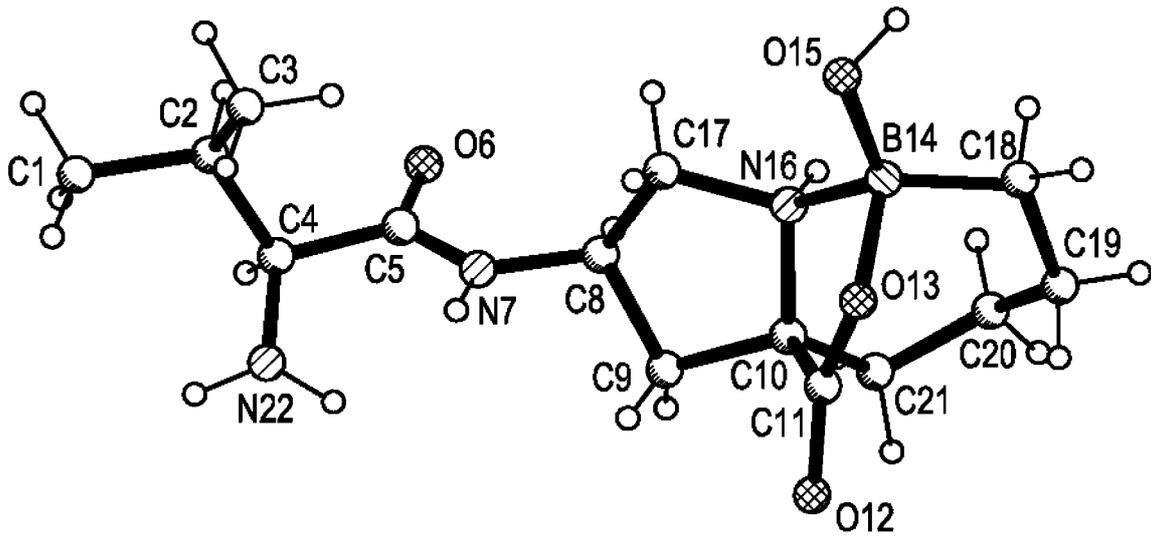
39. (3R,5R)-8-Гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 27-34 для лечения рака.

40. (3R,5R)-8-Гидрокси-3-((S)-4-изопропил-2,2-диметил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-7-окса-1-аза-8-бораспиро[4.7]додекан-6-он или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 27-34 в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

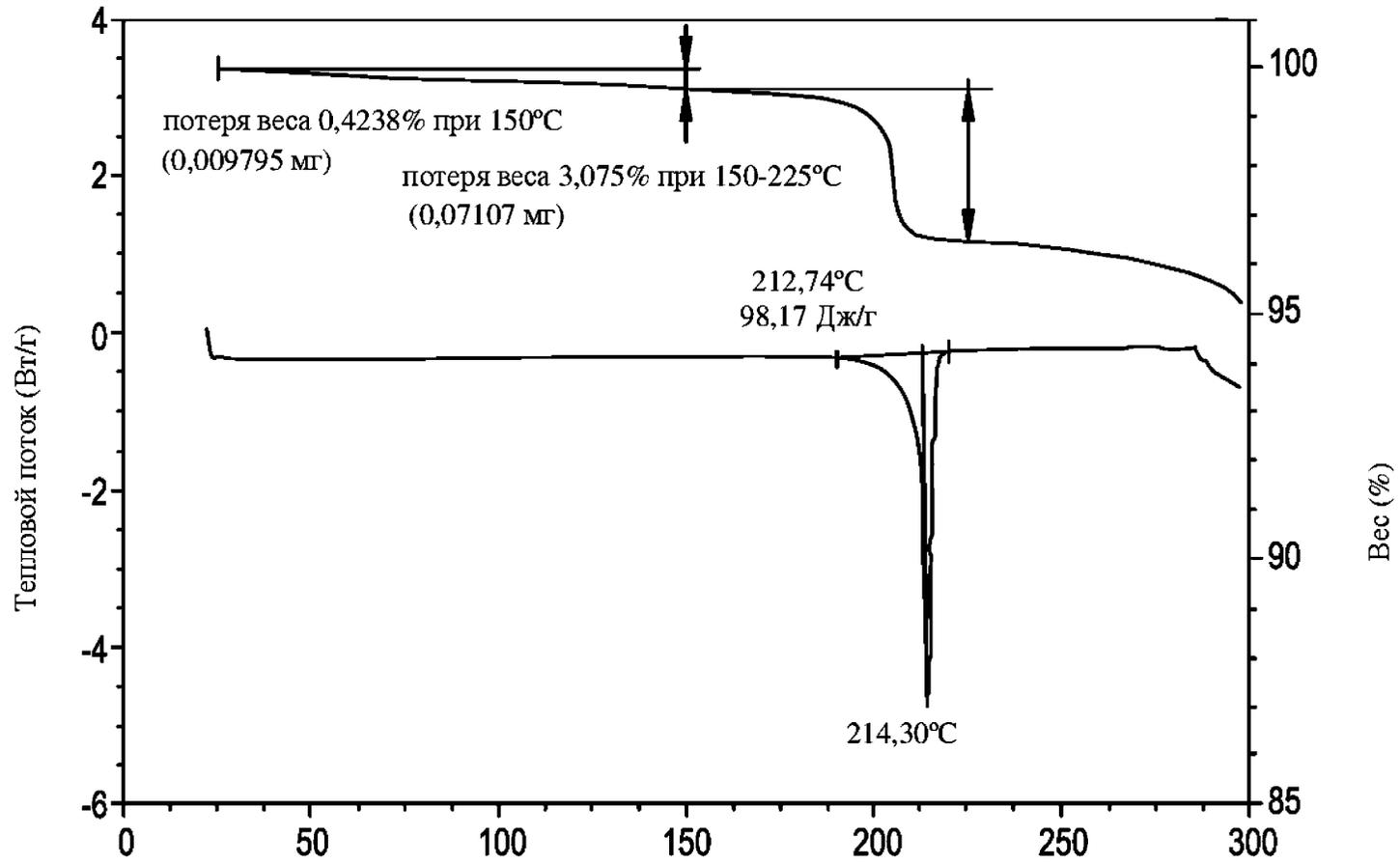
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



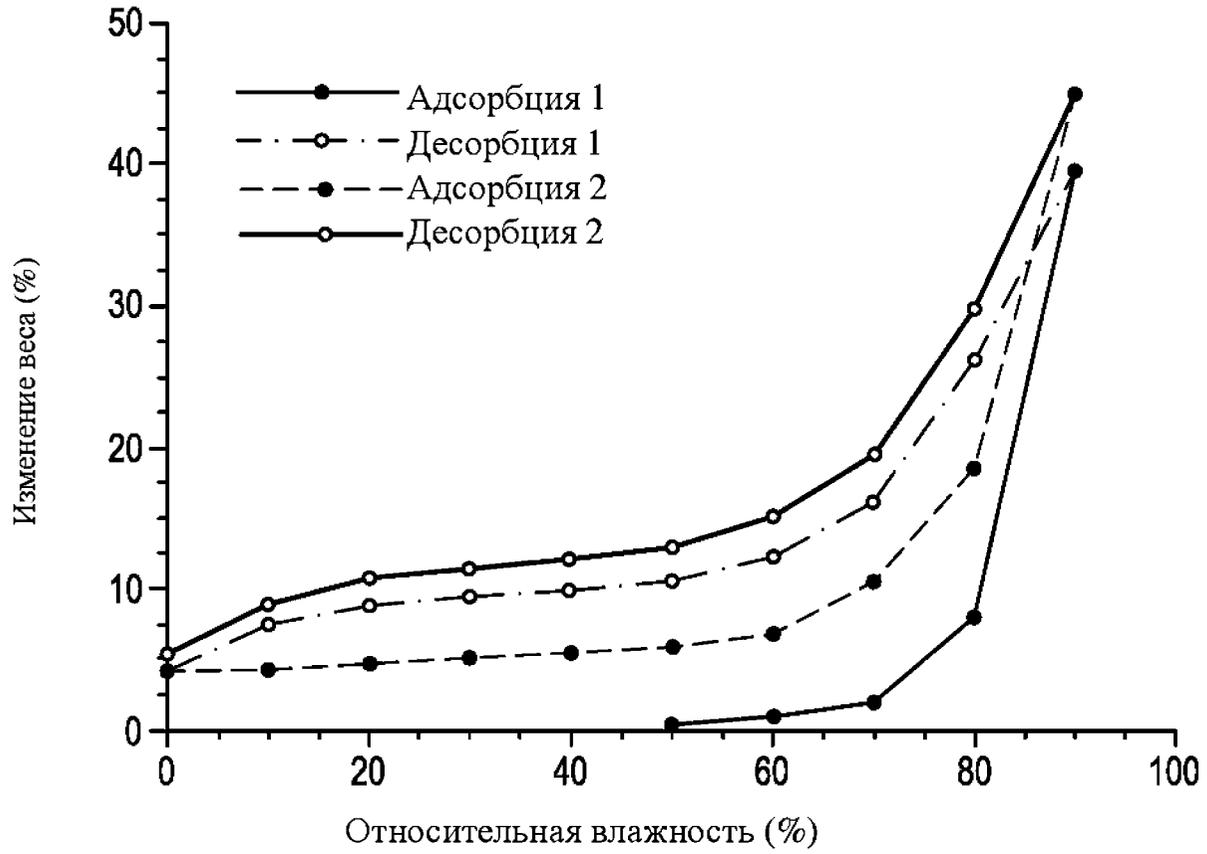
Возрастающий экзотермический эффект

Температура (°C)

Программное обеспечение Universal V4.5A TA Instruments

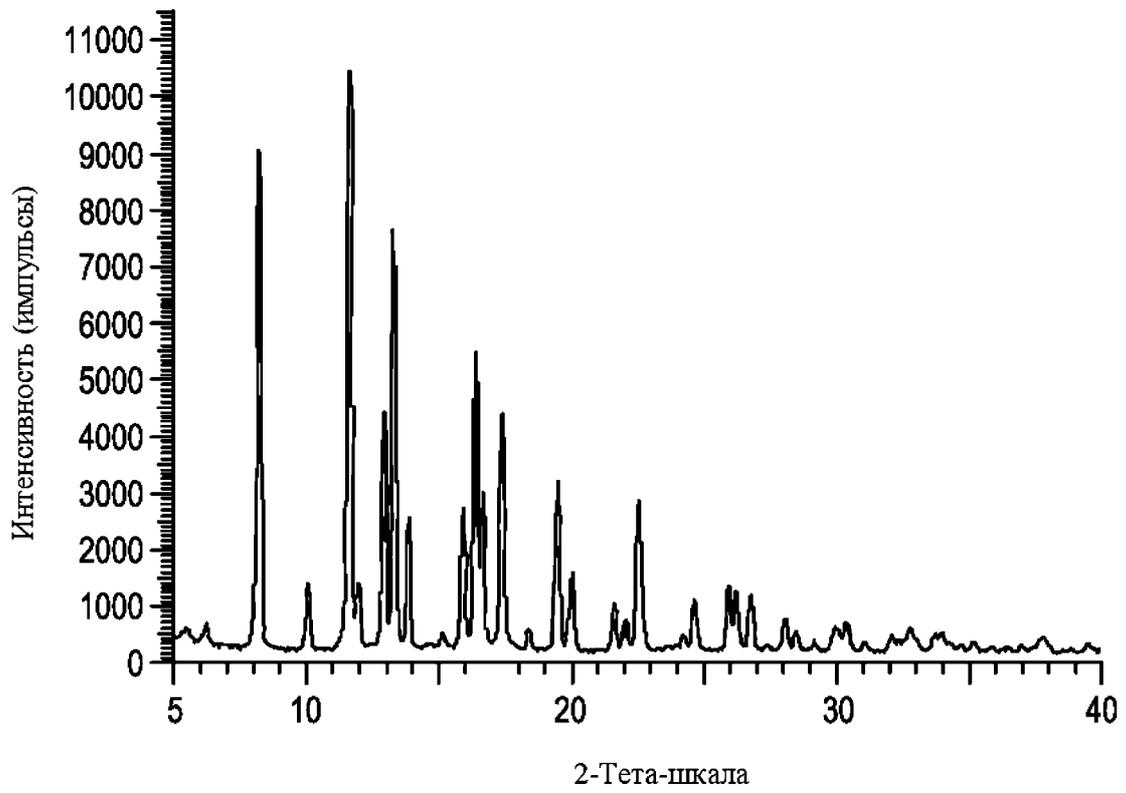
Фиг. 4

Изотерма сорбции

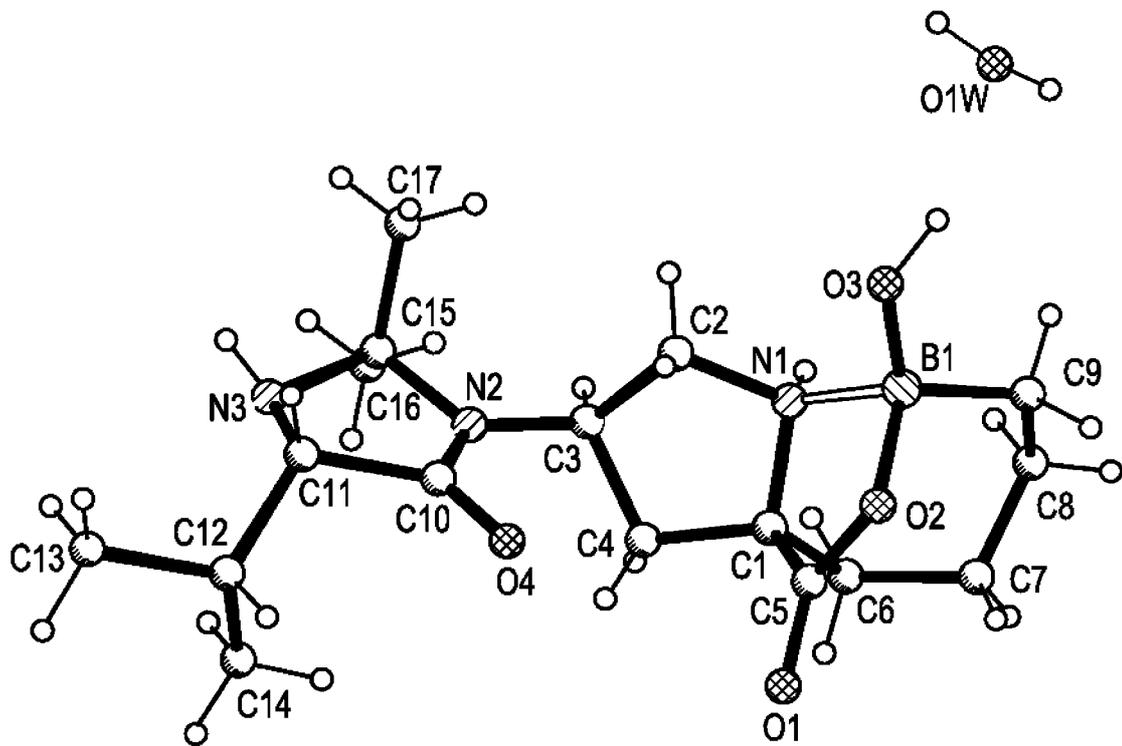


Программное обеспечение Universal
V4.5A TA Instruments

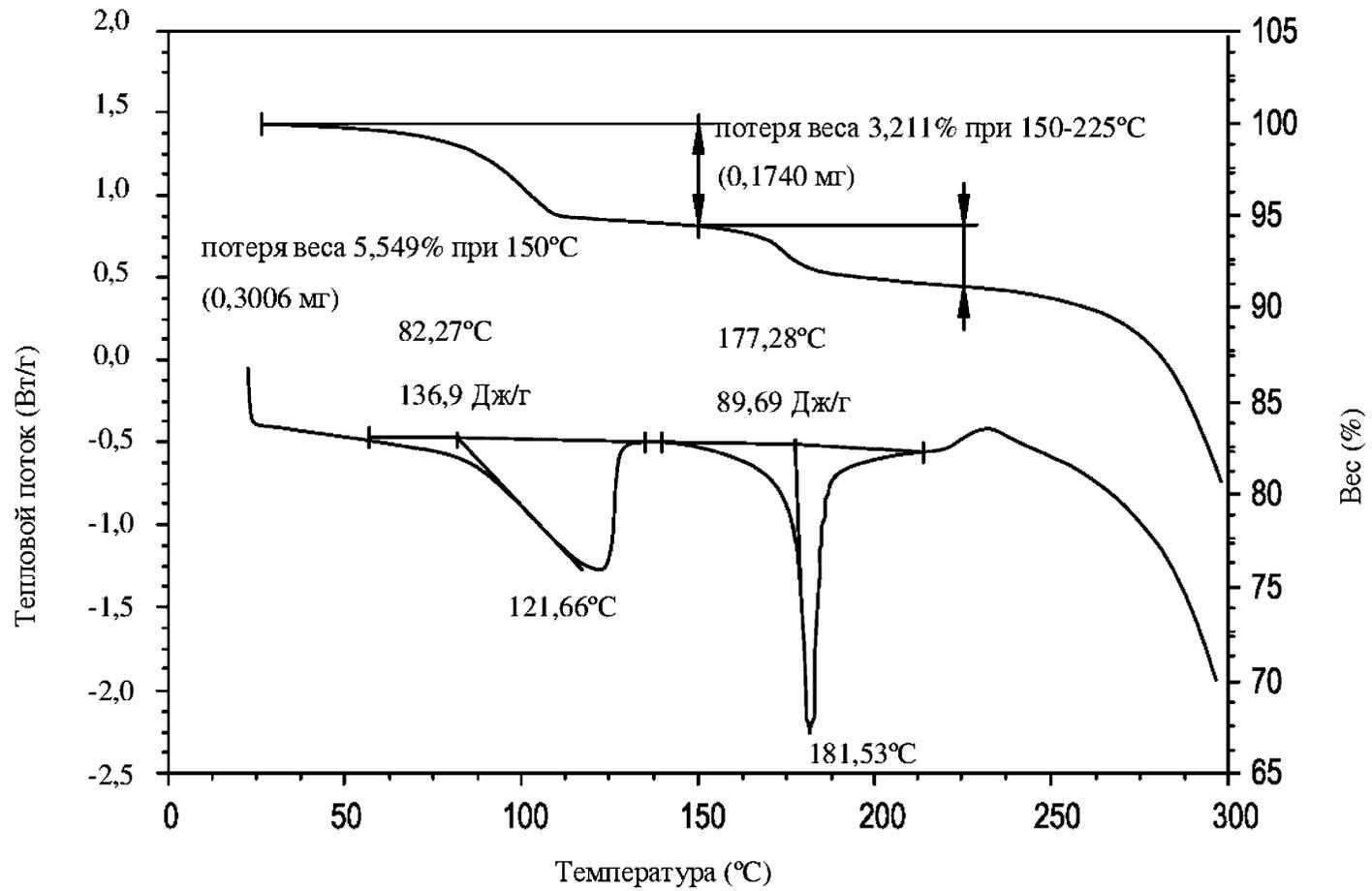
Фиг. 5



Фиг. 6



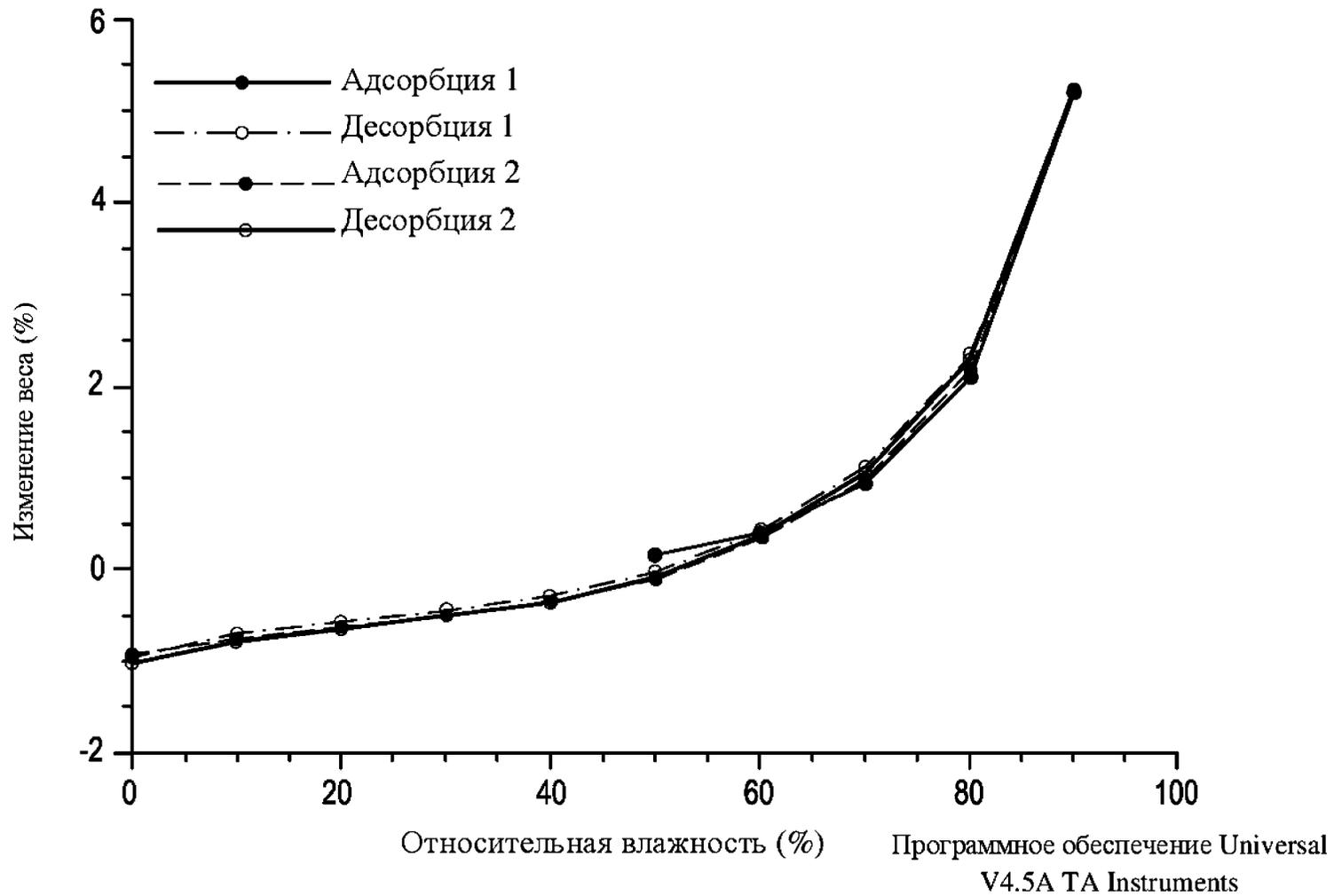
Фиг. 7



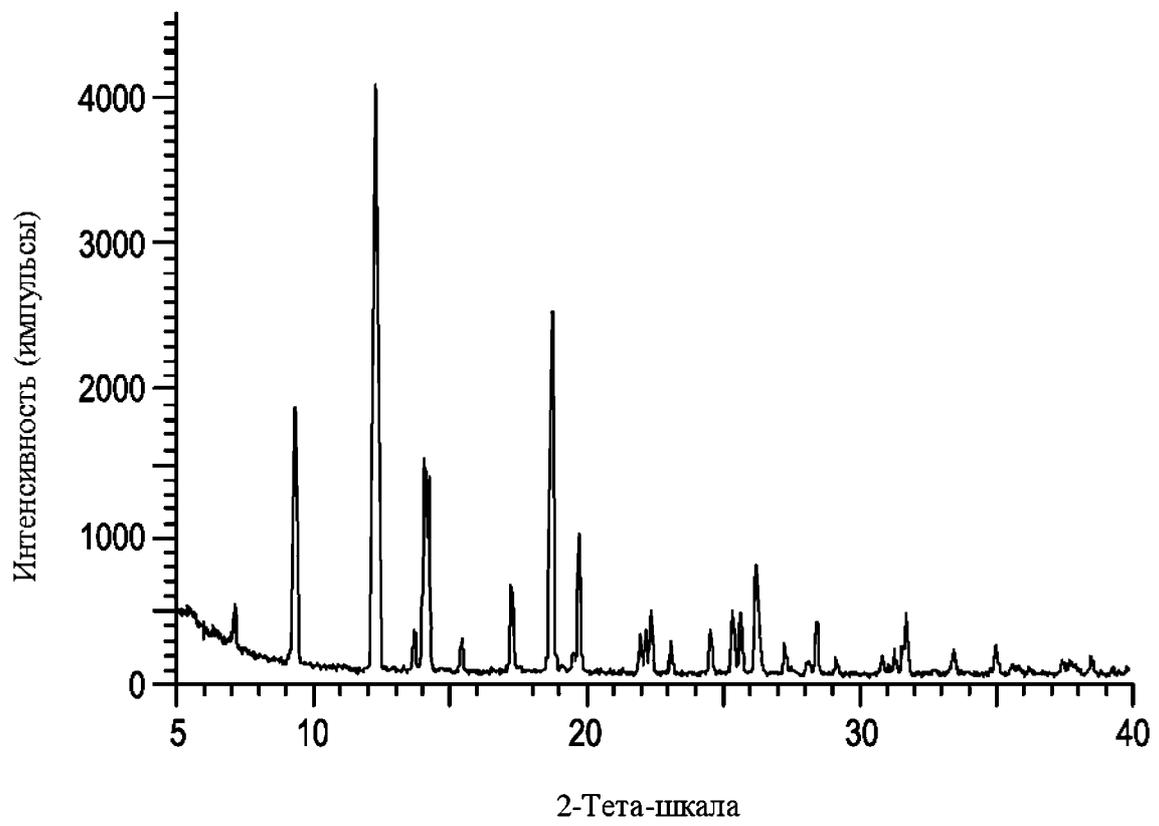
Возрастающий экзотермический эффект

Программное обеспечение Universal V4.5A TA Instruments

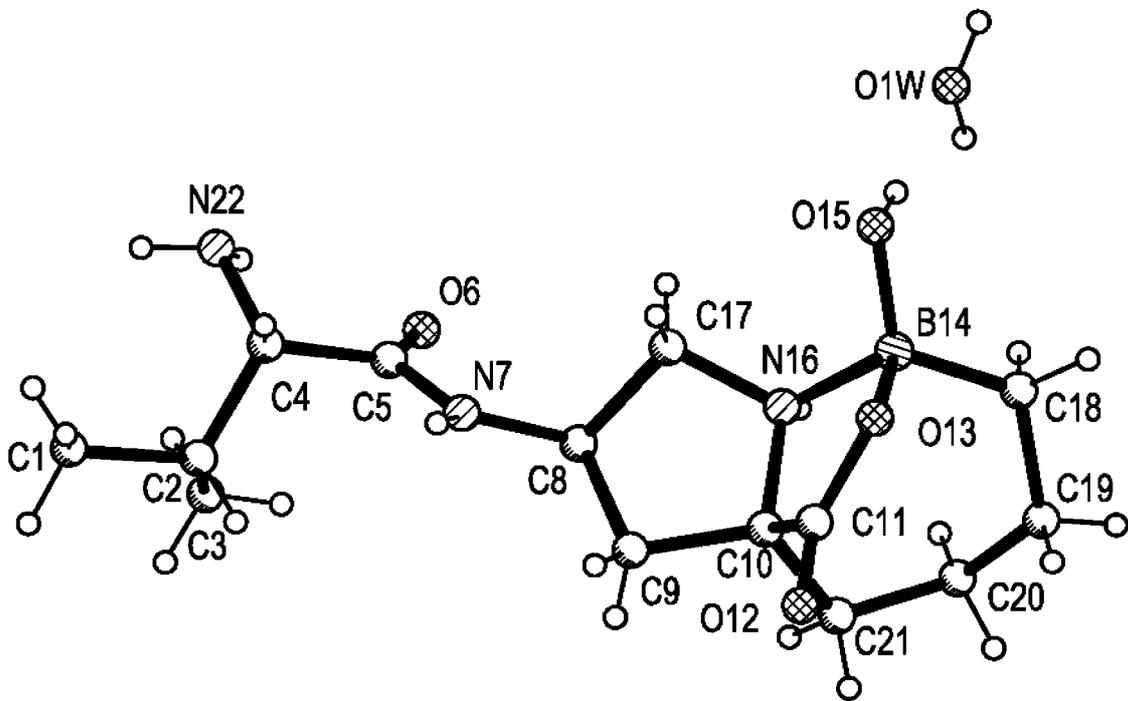
Фиг. 8
Изотерма сорбции



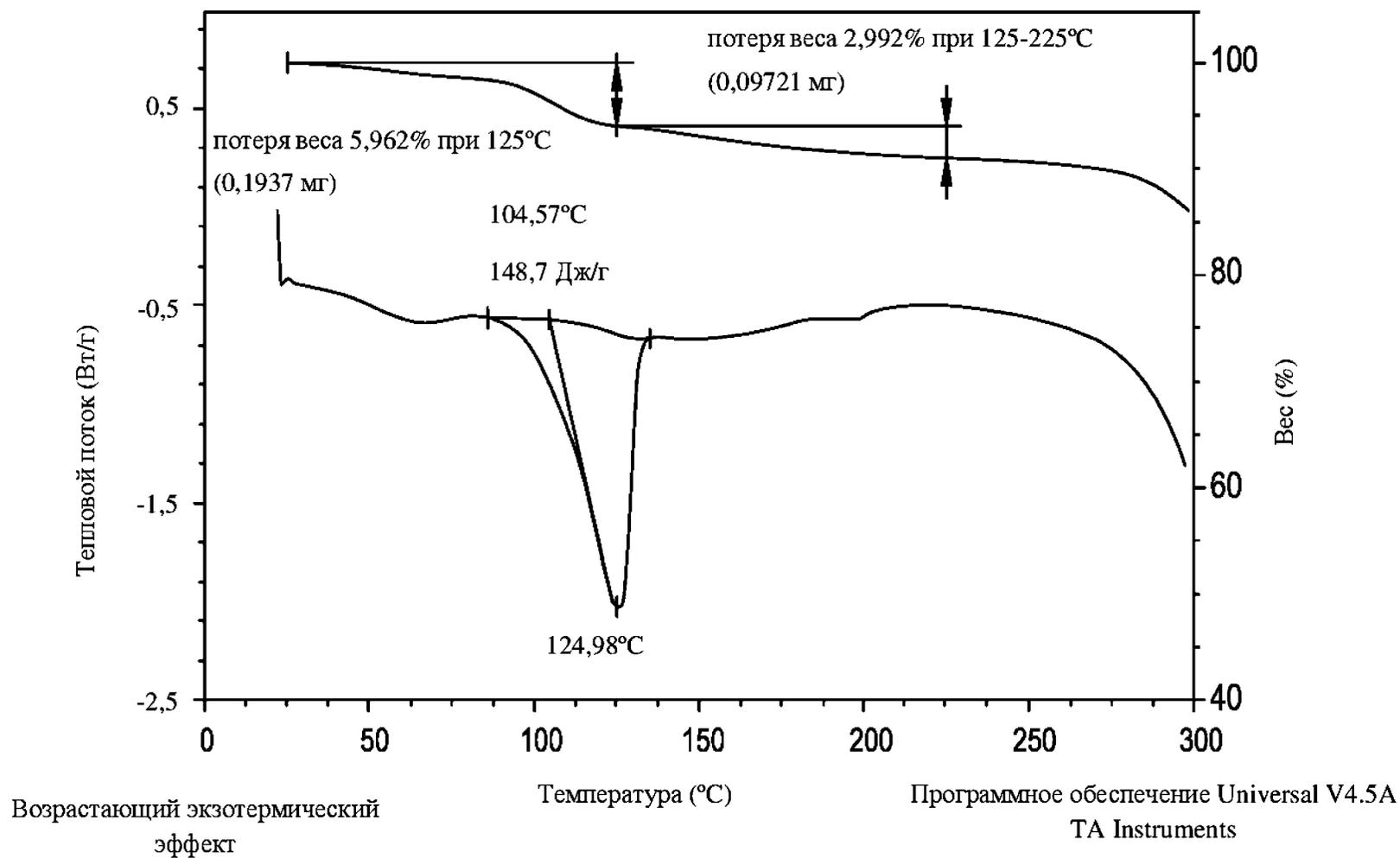
Фиг. 9



Фиг. 10

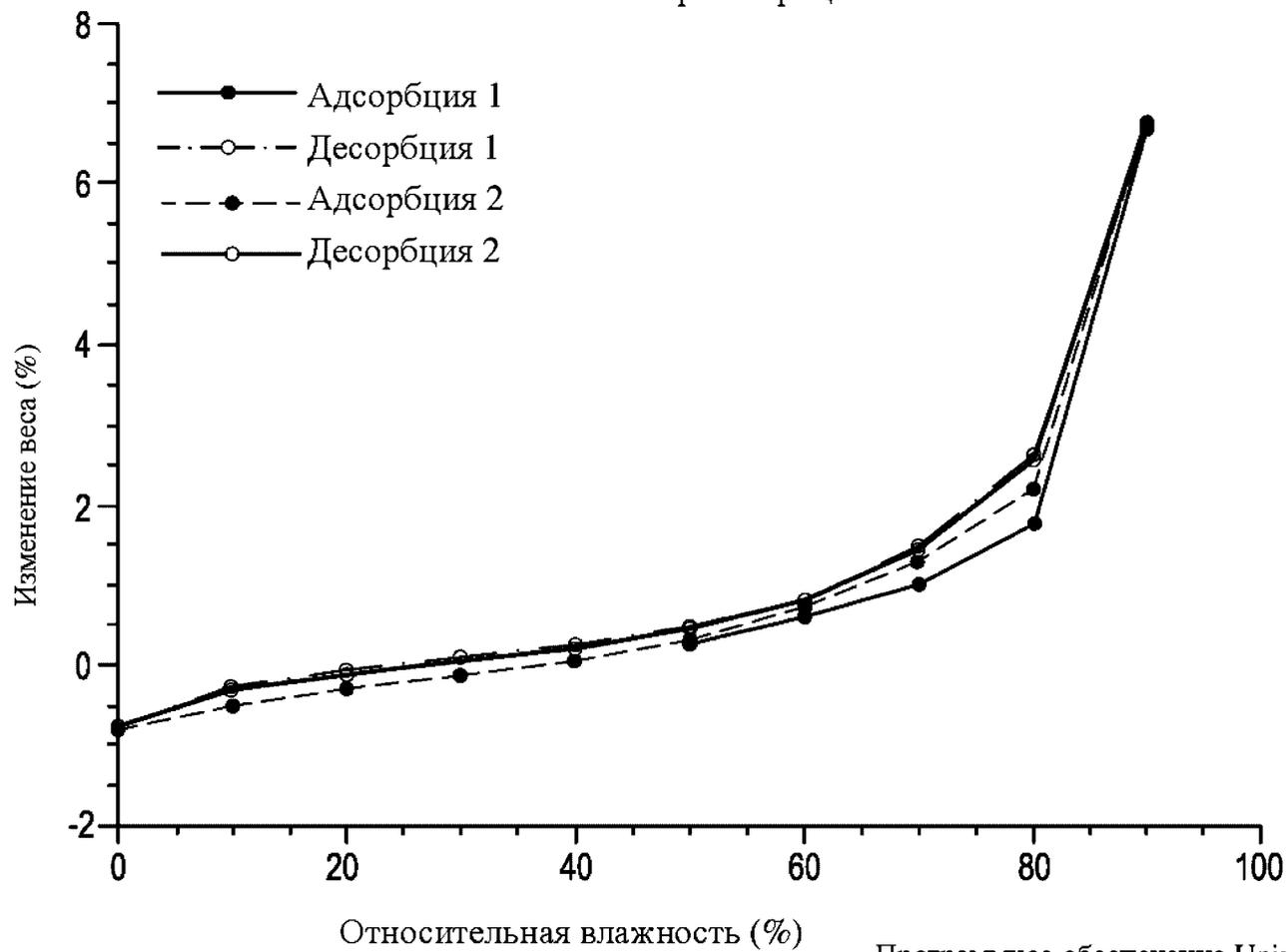


Фиг. 11



Фиг. 12

Изотерма сорбции



Программное обеспечение Universal
V4.5A TA Instruments