

(19)



(10) **LT IP230 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **IP230** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/435**
A61K 31/439
A61K 31/495
A61K 31/4995
A61P 7/00
A61P 9/00
C07C 57/00
C07D 471/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **1992 11 17**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 05 15**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **41 39 763.0, 1991 12 03, DE**
- (71) Pareiškėjas:
Kali-Chemie Pharma GmbH, Postfach 2 20, Hans-Boeckler-Allee 20, D-3000 Hannover 1, DE
- (72) Išradėjas:
Uwe SCHOEN, DE
Walter HEITMANN, DE
Uwe MAETZEL, DE
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A, LT-01112 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
9,9-alkilen-3,7-diazabiciklononano fumaro rūgšties kristalinės druskos ir iš jų sudaryti medikamentai
- (57) Referatas:
—

Kali-Chemie Pharma GmbH

3000 Hanover 1

Kristalinės 9,9 alkileno-3,7-diazabiciklononano
junginių fumaro rūgšties druskos ir medikamentai,
sudaryti iš šių junginių

Šis išradimas skirtas naujoms kristalinėms N,N' - dviejose vietose pakeisto 9,9-alkileno-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonano junginių, aprašomų bendra I-a formule, fumaro rūgšties druskoms. I-oje formulėje

(žiūr. I-ą formulę)

A reiškia 4-5 anglies atomų alkileno grandinę, R^1 ir R^2 nepriklausomai vienas nuo kito reiškia normalią grandinę arba šakotą 3-4 anglies atomų alkilo grupę arba ciklopropilmetilo grupę.

9,9-alkileno-3,7-diazabiciklononano 1-os formulės junginiai ir jų farmakologiniai poveikiai yra žinomi iš Europos Patento Nr.103,833 ir atitinkamo Suomijos Patento Nr.76,338. I-os formulės junginiai yra 9,9, N,N' - keturiose vietose pakeisto 3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonano junginių, aprašytų aukščiau paminėtų patentų aprašymuose, pogrupė ir gali būti paruošta ten aprašytais metodais. Aukščiau paminėtų patentų aprašymuose yra atskleista, kad šie junginiai turi naudingas kardioaktyvias savybes, ypač deguonies taupymo poveikį ir poveikį širdies dažniui ir širdies ritmui, o taip pat charakterizuojami aukštu fiziologiniu pakenčiamumu. Tuo būdu, šie junginiai turi patenkinamą antiaritminį poveikį, netgi naudojant mažas dozes. Dar daugiau, nepageidaujamas neigiamas poveikis širdies susitraukimo jėgai yra labai mažas, t.y. šie junginiai turi ypač tinkamą antiaritmijos arba širdies aktyvumo prailginimo nepaveikiamo periodo ir neigiamų, širdies raumens susitraukimą keičiančių antrinių poveikių santykį. Kaip aprašyta Vokietijos Patentų Taikymo Nr.P4019080, pateiktame 1990.06.15, šie junginiai, be to, taip pat turi aiškiai išreikštą šlapimą varantį

poveikį su tinkama natrio ir kalio išskyrimo proporcija.

I-os formulės junginių druskos yra aprašytos Suomijos Patento Nr.76,388 -dihidrotartratas ir anksčiau nepublikuotame Vokietijos Patento Taikymo Nr.P4019080 -N,N'-diciklopropilmetilo-9,9-tetrametilen-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonano dihidrotartratas ir dihidrochloridas, taip pat N-izobutil-N'-izopropil-9,9-pentametilen-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonano dihidrotartratas ir dihidrofumaratas.

I-os formulės junginių druskos, naudotos iki šiol, turi trūkumą, kad jos gaunamos ne kristalinio, o amorfinio pavidalo, kaip, pvz., hidrotartratas, ir/arba yra stipriai higroskopiškos, kaip, pvz., hidrochloridai. Šio tipo druskose dėl besikeičiančio tirpiklio turinio be specialių apsauginių priemonių negali būti garantuota pastovi stecheometrinė sudėtis ir pastovus biotinkamumas.

Išradimo tikslas buvo atskleisti kristalines, stecheometriškai homogenines, iš esmės be solvato ir nehigroskopiškas, bet pakankamai tirpias vandenyje 9,9,N,N'-keturiose vietose pakeisto 3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonano junginių druskas.

Dabar buvo atrasta, kad tokie 9,9,N,N'-keturiose vietose pakeisto 3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonano junginiai, kurie yra pakeisti 9,9 pozicijoje 4-5 anglies atomų alkileno grandine, t.y. turi spiro struktūrą, ir kuriuose yra pakeisti du azoto atomai kiekvienu atveju 3-4 anglies atomų alkilo grupe arba ciklopropilmetilu, gali sudaryti stabilias kristalines druskas su fumaro rūgštimi moliariniu santykiu 1:1.5.

Todėl išradimas skirtas 9,9-alkileno-3,7-diazabicyklo[3.3.1]nonano I-os bendros formulės junginių fumaro rūgšties druskoms. I-oje formulėje

(žiūr. I-a formulę)

A reiškia 4-5 anglies atomų alkileno grandinę, R^1 ir R^2 nepriklausomai vienas nuo kito reiškia normalią grandinę arba šakotą 3-4 anglies atomų alkilo grupę arba ciklopropilmetilo grupę, kuri turi 1.5 mol fumaro rūgšties I-os formulės bazės moliui.

Cia ypač naudoti I-os formulės junginiai yra N-izobutilo-N'-izopropilo-9,9-pentametileno-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonanas (trivialus vardas = bertozamilas) ir N,N'-diciklopropilmetilo-9,9-tetrametileno-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonanas (trivialus vardas = tedizamilas).

I-os formulės junginių sekvihidrofumaratai pagal išradimą yra paruošiami, maišant I-os formulės bazės ir mažiausiai 1,5-moliarinio kiekio fumaro rūgšties tirpalą žemesniame alkoholyje su mažiau poliariniu organiniu tirpikliu, dėl ko druska, susidedanti iš 1,5 mol fumaro rūgšties I-os formulės bazės moliui, yra kristalizuojama, ir toliau išskiriant kristalizuotą druską.

Tinkami žemesnieji alkoholiai yra, pvz., metanolis, etanolis arba izopropanolis, ypač metanolis arba etanolis. Tinkami tirpikliai, kurie mažiau poliariniai, palyginus su žemesniais alkoholiais, yra žemesnieji alifatiniai ketonai, ypač acetonas arba žemesnieji alifatinės atviros grandinės eteriai, ypač dietilo eteris.

Atitinkamai yra naudojama 1,5 moliarinio kiekio fumaro rūgšties 2 moliariniams kiekiams I-os formulės bazės. Jei naudojamas fumaro rūgšties perteklius, tam, kad pašalintume dihidrofumarato druskos pašalinius produktus, gali būti būtina rekristalizuoti nusėdusią druską kelis kartus, kol gaunama pastovi lydymosi temperatūra. I-os formulės bazės koncentracija alkoholiniam tirpale gali keistis, kaip reikia, priklausomai nuo junginio tirpumo, ištirpimo temperatūros ir mišinio kiekio ir gali būti, pvz., ribose tarp 3 ir 50 mol/ltr.

Alkoholinio tirpalo ir mažiau poliarinio tirpiklio tūrių santykis gali keistis priklausomai nuo I-os formulės junginio koncentracijos alkoholiniam tirpale ir I-os formulės junginio 1,5-hidrofumarato tirpumo, kad išsikristalizuotų, ir mažiau poliarinio tirpiklio prigimtį, tačiau mažiau poliarinio tirpiklio tūris visada lieka alkoholinio tirpalo tūrio kartotiniu. Pvz., alkoholinio tirpalo ir mažiau poliarinio tirpiklio tūrių santykis, kuris pasirodo naudingas, yra ribose 1:5 - 1:25, ypač

apie 1:20. Kad sumaišytume alkoholinį tirpalą su mažiau poliarišku tirpikliu, pastarasis tirpiklis gali būti arba pridėtas į alkoholinį tirpalą arba alkoholinis tirpalas gali būti sudėtas į mažiau poliarišką tirpiklį, pvz., po truputį lašinant. Jei reikia, mišinys gali būti šildomas deflegmuojant, pvz., iki reakcijos mišinio užvirimo, kad sudarytume homogenišką tirpalą. I-os formulės hidrofumaratui tada leidžiama kristalizuotis, geriausia šaldant šį mišinį, pvz., tarp kambario temperatūros ir 0°C .

Kristalizuotos druskos gali būti atskirtos iš motininio skysčio metodu, žinomu per se, pvz., nufiltruotos, jei reikia, panaudojant nedidelį slėgimą, ir tada išdžiovinamos truputį padidintoje temperatūroje, pvz., temperatūroje tarp 40° ir 65°C , geriausia - vakuuminiame džiovintuve.

Toliau pateikiami pavyzdžiai turėtų pailustruoti išradimą smulkiau, nesusiaurindami jo sferos. Lydymosi ribų nustatymas, pateiktas tuose pavyzdžiuose, buvo atliekamas diferencialiniu skanuojančiu kalorimetru, sutrumpintai DSK (DSC - angl.), naudojant Perkin Elmer DSC 7 prietaisą. Energijos kreivės viršūnės, atspindinčios lydymosi ribas, buvo nustatytos prie šildymo greičio $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Pavyzdžiuose pateikiamas svorio praradimo džiovinant nustatymas buvo atliekamas termogravimetrine analize, sutrumpintai TGA, panaudojant Perkin - Elmer TGA 7 aparatą, esant $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$ šildymo greičiui.

I-as pavyzdys

N-izobutilo-N'-izopropilo-9,9-pentametileno-3,7-diazabiciklo-[3.3.1]nonano-1,5-hidrofumarato (= bertozamilo-1,5-hidrofumarato) paruošimas

6.2 kg (=11.8 mol) bertozamilo dihidrofumarato buvo ištirpinta 2.6 ltr metanolio 50°C temperatūroje. 52 ltr acetono tada buvo pridėti į tirpalą ir reakcijos mišinys buvo deflegmuojamas 7 valandas. Reakcijos mišinys toliau buvo lėtai atšaldomas iki kambario temperatūros. Motininis skystis buvo nufiltruotas nuo nuosėdų per įsiurbimo filtrą ir šios nuosėdos buvo išplautos su 1 ltr acetono ir išdžiovintos džiovinimo

krosnyje 50°C temperatūroje. Buvo gauta 3,6 kg kristalizato, turinčio $90^{\circ}\text{--}95^{\circ}\text{C}$ lydymosi temperatūrą. Ši kristalizacinė žaliava buvo vėl ištirpinama 2 ltr metanolio 50°C temperatūroje, ir 42 ltr acetono buvo pridėta į tirpalą. Reakcijos mišinys buvo lėtai atšaldomas iki kambario temperatūros maišant. Motininis skystis buvo nufiltruotas nuo susidariusių nuosėdų per įsiurbimo filtrą, ir šios nuosėdos buvo išplautos su 1 ltr acetono ir išdžiovintos džiovinimo krosnyje 50°C temperatūroje. Buvo gauta 2.82 kg bertozamilo-1,5-hidrofumarato, turinčio lydymosi temperatūrą $104.5 - 107.4^{\circ}\text{C}$. Ši lydymosi temperatūra nepasikeitė, toliau rekristalizuojant iš metanolio/acetono. Bazės:rūgšties santykis, nustatytas titruojant, buvo 1:1.5.

TGA: džiovinant svoris neprarastas.

2-as pavyzdys

N,N'-diciklopropilmetilo-9,9-tetrametileno-3,7-diazabiciklo-[3.3.1]nonano-1,5-hidrofumarato(= tedizamilo-1,5-hidrofumarato) paruošimas

3.7 g ($= 0.0128 \text{ mol}$) tedizamilo buvo ištirpinta 25 ml etanolio. Į tirpalą buvo pridėta 2.98 g ($= 0.0256 \text{ mol}$) fumaro rūgšties 30-tyje ml etanolio tirpalo. Susidaręs homogeniškas tirpalas buvo, lėtai lašinant, sudėtas į 500 ml dietilo eterio, ir reakcijos mišinys buvo atšaldytas šaldytuve iki visiškai druskos susidarymo. Tada motininis skystis buvo nufiltruotas nuo susidariusio kristalizato per įsiurbimo filtrą, ir šis kristalizatas buvo išplautas 20 ml dietilo eterio ir išdžiovintas vakuminėje džiovinimo krosnyje 50°C temperatūroje. Buvo gauta 4.9 g tedizamilo-1,5-hidrofumarato, turinčio lydymosi temperatūrą $135.8 - 136.9^{\circ}\text{C}$ ribose. Santykis bazės:rūgštis, nustatytas titruojant, gautas 1:1.5. TGA: džiovinant svoris neprarastas.

1,5-hidrofumaratų savybės pagal 1-o ir 2-o pavyzdžio tyrimą buvo palygintos su kitomis tos pačios bazės druskomis.

Palyginimo pavyzdžiai A - G:

Bertozamilo ir tedizamilo druskų palyginimo su kitomis rūgštimis pavyzdžiai.

A) Bertozamilo dihidrofumaratas

6 kg (≈ 20.5 mol) bertozamilo buvo ištirpinta 14.4 ltr etanolio. 4.76 kg (≈ 41 mol) kietos fumaro rūgšties buvo pridėta į tirpalą. Reakcijos mišinys buvo pašildytas iki 80°C ir maišomas toje temperatūroje 30 minučių. Tada reakcijos mišiniui buvo leidžiama maišant lėtai atšalti iki kambario temperatūros, toliau maišant 0°C temperatūroje dar 30 minučių ledo vonioje. Motininis skystis buvo nufiltruotas nuo susidariusių nuosėdų per įsiurbimo filtrą, ir šios nuosėdos buvo išplautos 10 ltr ledo šaltumo etanolio ir išdžiovintos džiovinimo krosnyje 35°C temperatūroje. Buvo gauta 5.1 kg bertozamilo dihidrofumarato. DSK davė $90.2 - 96.2^{\circ}\text{C}$ lydymosi temperatūros ribas. Tolimesnė viršūnė pasirodė temperatūros ribose $68 - 81^{\circ}\text{C}$, ir tai reikia priskirti etanolio nutekėjimui.

TGA: druskos svorio praradimas džiovinant buvo 7%. Santykis bazė:rūgštis, nustatytas titruojant, buvo 1:2.1.

B) Bertozamilo dihidrochloridas

5.4 g (≈ 0.0154 mol) bertozamilo buvo ištirpinti 20-yje ml izopropanolio. 8.2 ml 3.8 normalaus vandenilio chlorido izopropanolyje tirpalo buvo pridėta į tirpalą, šaldant ledu. Izopropanolis paskui buvo pašalintas destiliuojant. Likutis buvo sugertas trupučiu acetono ir apdorojamas dietilo eteriu, kol prasidėjo kristalizacija. Motininis skystis buvo nufiltruotas nuo nuosėdų per įsiurbimo filtrą, ir šios nuosėdos buvo išdžiovintos 60°C temperatūroje vakuumėje džiovinimo krosnyje. Buvo gauta 5 g bertozamilo dihidrochlorido, turinčio lydymosi temperatūrą $180.6 - 183.7^{\circ}\text{C}$ ribose.

TGA: džiovinant buvo prarasti 2.0% svorio. Santykis bazė:rūgštis, nustatytas titruojant, buvo 1:2.0.

C) Bertozamilo dihidrotartratas

5.4 g (≈ 0.018 mol) bertozamilo buvo ištirpdyti 10-tyje ml etilo acetato. 5.5 g (≈ 0.034 mol) L(+) -vyno (tartaric -angl.) rūgšties 20-tyje ml acetono tirpalas buvo pridėtas į šį tirpalą. Pašalinus tirpiklį destiliuojant, 8.4 g bertozamilo dihidrotartrato buvo atskirti kaip amorfinė puta. Lydymosi temperatūra $189.2 - 201.2^{\circ}\text{C}$ ribose su išskaidymu. Santykis

bazė:rūgštis, nustatytas titruojant, buvo 1:1.8.

TGA: džiovinant prarasta 0.1% svorio.

D) Bertozamilo salicitatas

10.7 g (= 0.037 mol) bertozamilo buvo ištirpdyti 40-tyje ml dietilo eterio. 5.12 g (= 0.037 mol) salicilo rūgšties 30-tyje ml dietilo eterio tirpalas buvo pridėtas į šį tirpalą ir reakcijos mišinys buvo maišomas 30 minučių. Motininis skystis nufiltruojamas nuo nuosėdų per įsiurbimo filtrą, ir šios nuosėdos buvo išdžiovintos 80°C temperatūroje vakuminėje džiovinimo krosnyje. Buvo gauta 14.5 g bertozamilo salicilato, turinčio lydymosi temperatūrą 118.4 - 119.5°C ribose. Santykis bazė:rūgštis, nustatytas titruojant, buvo 1:1. TGA: džiovinant svoris nebuvo prarastas.

E) Tedizamilo dihidrochloridas

2 g (= 0.0089 mol) tedizamilo buvo ištirpdyta 5-ioose ml izopropanolio. 0.53 g hidrochlorido rūgšties 5-ioose ml izopropanolio tirpalas buvo pridėtas maišant į šį tirpalą. Susidarius druskoms, izopropanolis buvo pašalintas destiliuojant, ir tedizamilo dihidrochloridas, pasiliekančias kaip likutis, buvo rekristalizuotas iš acetono ir išdžiovintas 80°C temperatūroje vakuminėje džiovinimo krosnyje. Buvo gauti 2 g tedizamilo dihidrochlorido. DSK davė lydymosi temperatūrą su išskaidymu 225.7 - 240.4°C ribose. Santykis bazė:rūgštis, nustatytas titruojant, buvo 1:2.0. TGA: džiovinant prarasta 0.2% svorio.

F) Tedizamilo dihidrotartratas

3.7 g (= 0.0128 mol) tedizamilo buvo ištirpinta 15 ml etilo acetato. 3.85 g (= 0.0256 mol) L(+) -vyno rūgšties 50-tyje ml acetono tirpalas buvo pridėtas į šį tirpalą. Pašalinus tirpiklį destiliuojant, 6 g tedizamilo dihidrotartrato buvo atskirta kaip amorfinė puta. DSK nedavė apibrėžtos lydymosi temperatūros, bet išskaidymą nuo 183°C temperatūros. TGA: džiovinant prarasta 0.5% svorio. Santykis bazė:rūgštis, nustatytas titruojant, buvo 1:2.1.

G) Tedizamilo salicilatas

10.7 g (= 0.037 mol) tedizamilo buvo ištirpdyta 50-tyje ml dietilo eterio. 5.12 g (= 0.037 mol) salicilo rūgšties 50-tyje ml dietilo eterio tirpalas buvo pridėtas į tirpalą. Reakcijos mišinys

buvo maišomas 30 minučių. Motininis skystis buvo nufiltruotas nuo susidariusių nuosėdų įsiurbimo filtru, ir šios nuosėdos buvo išdžiovintos vakuminėje džiovinimo krosnyje 80°C temperatūroje. Buvo gauta 14,5 g tedizamilo salicilato. DSK davė 140,9 - $142,2^{\circ}\text{C}$ lydymosi temperatūros ribas. Santykis bazė:rūgštis, nustatytas titruojant, buvo 1:1,0. TGA: džiovinant buvo prarasta 0,1% svorio.

Druskų savybės pagal 1-o ir 2-o pavyzdžių tyrimą ir Palyginimo Pavyzdžių A - G druskų palyginimas buvo nustatyti tokiais metodais:

I. Tirpumo vandenyje nustatymas.

Tirpumas vandenyje buvo nustatytas kambario temperatūroje.

II. Tirpiklio likučio turinio nustatymas.

Tirpiklio likučio turinių nustatymas buvo atliekamas kapiliarine dujų chromatografija, panaudojant Siemens Sicromat^R (angl.) prietaisą su liepsnos jonizacijos detektoriumi.

III. Higroskopiškumo nustatymas.

Higroskopiškumo nustatymui kiekvienas druskų pavyzdys buvo laikomas, santykiniam atmosferos drėgnumui esant 55, 65, 76, 86, 92 ir 100% kambario temperatūroje, kol nusistovėdavo svoris. Pradinis pavyzdžių svoris ir svoris po laikymo buvo nustatytas gravimetriškai, tada buvo paskaičiuotas svorių skirtumas. Medžiagų higroskopiškumas pateiktas kaip procentinis svorio padidėjimas, lyginant su pradiniu svoriu. Medžiagų su tirpiklio turiniu atveju buvo papildomai atliekamas jodometrinis vandens turinio nustatymas Karl Fischer metodu.

Eksperimentinių metodų, aprašytų aukščiau, rezultatai pateikti lentelėje. Iš šios lentelės akivaizdu, kad 1,5 - hidrofumaratai pagal šį išradimą yra aiškiai nehigroskopiški - priešingai palyginimo pavyzdžių druskoms ir nepaisant to, tirpsta vandenyje, kas tinka farmaciniams tikslams.

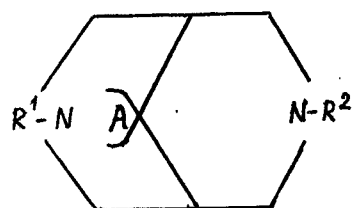
KC9143TT40

Lentelė

Druskos pvz Nr.	Tirpumas H ₂ O g/100ml	Tirpiklio* likučio turinys (GC) % pagal svorį			Di	Pr	Higroskopiskumas % pagal svorio padidėjimą, esant santykiniam atmosferos drėgnumui					
		Et	AC				55%	65%	76%	86%	92%	100%
1	4.5	-	-	-	-	-	0	0	0.04	0.04	-	0.06
A**	3.6	7.8	-	-	-	-	-2.3 (+2.1 H ₂ O)	-4.2	-4.2	-4.2	-	-4.0 (+3.5 H ₂ O)
B	>51	-	-	-	-	0.03	7.7	9.0	13	51	-	171
C	50	0.7	1.8	0.02	-	-	4.3	7.0	9.6	15	-	102
D	1.6	-	-	-	-	-	0.1	3.1	14	17	-	35
2	4.4	0.12	-	0.05	-	-	0	0	0	0	-	1.1
E	>190	-	-	-	0.1	-	0.1	30	43	67	106	-
F	39	0.9	0.3	-	-	-	2.5	6.0	10	16	-	118
G	1.8	-	-	0.09	-	-	0	0.04	0.04	0.2	-	29

* Et = etanolis, Ac = acetonas, Di = dietilo eteris, Pr = izopropanolis

** Gautas kaip solvatas, laikant svoris mažėja, tirpikliui keičiantis dėl atmosferinio drėgnumo. Tai atsispindi pateiktuose neigiamuose dydžiuose. Pavyzdžio absorbuoto vandens kiekis, nustatytas Karl Fischer metodu, pateiktas skliaustuose.

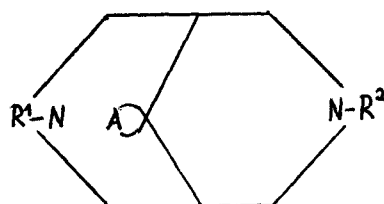


(I)

KC9143TT20

ISRADIMO APIBREŽTIS

1. 9,9-alkileno-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonano junginių, aprašomų bendra formule I,



I

kurioje A reiškia 4-5 anglies atomų alkileno grandinę ir R^1 ir R^2 nepriklausomai vienas nuo kito reiškia normalią grandinę arba šakotą 3-4 anglies atomų alkilo grupę arba ciklopropilmetilo grupę, kuri sudaryta iš 1,5 mol fumaro rūgšties I-os formulės bazės molui, fumaro rūgšties druskos.

2. Fumaro rūgšties druskos pagal 1-ą punktą, kuriame I formulės bazė yra N,N' -diciklopropilmetilo-9,9-tetrametilen-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonanas arba N -izobutil- N' -izopropil-9,9-pentametilen-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonanas.

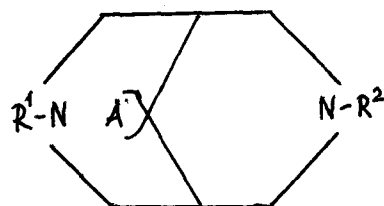
3. N,N' -Diciklopropilmetilo-9,9-tetrametilen-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonano-1,5-hidrofumaratas pagal 2-ą punktą.

4. N -izobutilo- N' -izopropilo-9,9-pentametilen-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonano-1,5-hidrofumaratas pagal 2-ą punktą.

5. Medikamentas, sudarytas iš fumaro rūgšties druskos pagal 1-ą punktą veiksmingo kiekio ir įprastų farmacinių pagalbininkų ir/arba nešėjų.

6. 9,9-alkileno-3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonano junginių, aprašomų bendra formule I, fumaro rūgšties druskų paruošimo procesas. I-oje

formulėje



I

A reiškia 4-5 anglies atomų alkileno grandinę ir R^1 ir R^2 nepriklausomai vienas nuo kito reiškia normalią grandinę arba šakotą 3-4 anglies atomų alkilo grupę arba ciklopropilmetilo grupę, kuri sudaryta iš 1,5 mol fumaro rūgšties I-os formulės bazės moliui, charakterizuojama tuo, kad I-os formulės bazės ir 1,5 moliarinio kiekio fumaro rūgšties žemesniame alkoholyje tirpalas sumaišomas su mažiau poliarisku organiniu tirpikliu, dėl ko druska, sudaryta iš 1,5 mol fumaro rūgšties I-os formulės bazės moliui, kristalizuojasi ir kristalinė druska yra išskiriama.

7. Procesas pagal 6-tą punktą, charakterizuojamas tuo, kad kaip mažiau poliarinis tirpiklis yra naudojamas acetonas arba dietilo eteris.