

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003-2916

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/08

A 61 K 31/495

A 61 P 27/00

A 61 P 29/00

\\C 07 D 471/08, C 07 D 223:00, C 07 D 221:00)

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.04.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.05.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/290861**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.09.2004**

(Věstník č. 9/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/IB2002/001437**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/092089**

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US

(72) Původce:

Bogle David Everett, Groton, CT, US

Rose Peter Robert, Groton, CT, US

Williams Glenn Robert, Groton, CT, US

(74) Zástupce:

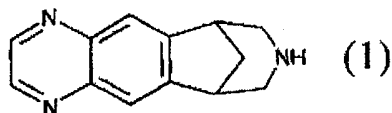
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**5,8,14-Triazatetracyklo (10.3.1.0^{2,11},11.04,9)-
hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-tartrát**

(57) Anotace:

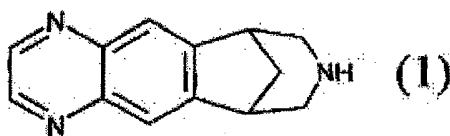
Předložené řešení se týká 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11},0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-tartrátu a farmaceutických kompozic s jeho obsahem. Předložené řešení se zejména týká L-tartrátu, včetně jeho dvou hydrátů, (které jsou zde označovány jako Forma A a B) a hydrátu polymorfu, (který je zde označován jako Forma C). Dále se předložené řešení týká D-tartrátu-5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11},0^{4,9}]-hexadeka-(11),3,5,7,9-pentaenu a jeho různých polymorfů; stejně jako D,L-tartrátu a jeho polymorfů a meso-tartrátu a jeho polymorfů.



CZ 2003 - 2916 A3

5,8,14-TRIAZATETRACYKLO(10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9})-HEXADEKA-
-2(11),3,5,7,9-PENTAEN-TARTRÁT

Předložený vynález se týká 5,8,14-triazatetracyklo-
 [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-
 -pentaen-tartrátu



a farmaceutických kompozic s jeho obsahem. Předložený
 vynález se zejména týká L-tartrátu, včetně jeho dvou
 hydrátů, (které jsou zde označovány jako Forma A a B) a
 hydrátu polymorfu, (který je zde označován jako Forma C.

Dále se předložený vynález týká D-tartrátu 5,8,14-
 -triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-
 -(11),3,5,7,9-pentaenu a jeho různých polymorfů; stejně
 jako D,L-tartrátu a jeho polymorfů a meso-tartrátu a jeho
 polymorfů.

Sloučenina 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
 -hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen, se váže k místům
 neuronálního specifického nikotinového receptoru pro
 acetylcholin a je užitečná při modulaci cholinergních
 funkcí. Tato sloučenina je užitečná při léčení zánětlivé
 nemoci střeva (včetně, ale ne jako omezení, ulcerativní
 kolitidy, pyoderma gangrenosum a Crohnovy choroby),
 syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické
 bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitidy,
 vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese,

bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, jet lag, amyotrofní laterální sklerózy (ALS), kognitivní dysfunkce, lékem/toxinem-indukované poruchy orientace (jako alkoholem, barbituráty, nedostatky vitamínů, rekreačními drogami, olovem, arsenem, rtutí), nemocemi indukovaných poruch orientace (jako poruch způsobených Alzheimerovou nemocí (senilní demence), vaskulární demencí, Parkinsonovou nemocí, roztroušenou sklerózou, AIDS, encefalitidou, traumatem, renální a hepatickou encefalopatií, hypothyroidismem, Pickovou nemocí, Korsakoffovým syndromem a frontální a subkortikální demencí), hypertenze, bulimie, anorexie, obezity, srdeční arytmie, gastrické kyselé hypersekrece, vředů, feochromocytoma, progresivní supramuskulární obrny, chemických závislostí a návyků

(jako, závislosti nebo návyku na nikotin (a/nebo tabákových výrobcích), alkoholu, benzodiazepinech, barbiturátech, opiátech nebo kokainu), bolesti hlavy, migrén, mrtvice, traumatického mozkového poranění (TBI), obsesivně-kompulsivní poruchy (OCD), psychózy, Huntingtonovy chorey, tardované dyskinesie, hyperkinesie, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové demence, s věkem spojeného poklesu orientace, epilepsie, včetně petit mal absence epilepsie, hyperaktivní poruchy deficitu pozornosti (ADHD), Tourettova syndromu, zejména, závislosti nebo návyku na nikotin a jejich odstranění; včetně použití při terapii pro odvykání kouření.

Tartráty podle tohoto vynálezu mohou být použity ve farmaceutických kompozicích v kombinaci s antidepresivem jako je, např., tricyklické antidepresivum nebo serotonin reuptake inhibující antidepresivum (SRI), za účelem léčení poklesu orientace a deprese spojené s AD, PD, mrtvicí, Huntingtonovou choreou nebo traumatickým mozkovým poraněním

(TBI); v kombinaci s muskarinovými agonisty za účelem stimulace centrálních muskarinových a nikotinových receptorů pro léčení, například, ALS, orientační dysfunkce, s věkem spojeného poklesu orientace, AD, PD, mrtvice, Huntingtonovy chorey a TBI ; v kombinaci s neurotrofními faktory jako je NGF za účelem maximalizovat cholinergní posílení pro léčení, například, ALS, poruchy orientace, s věkem spojeného poklesu orientace, AD, PD, mrtvice, Huntingtonovy chorey a TBI ; nebo v kombinaci s činidly, která zpomalují nebo zastavují AD, např. pro zlepšení orientace, inhibitory amyloidní agregace, inhibitory sekretázy, inhibitory tau kinázy, neuronálními protizánětlivými činidly a estrogen-like terapií.

Sloučeniny, které se vážou k místům neuronálních nikotinových receptorů, včetně 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu a jeho hydrochloridové soli, jsou popsány ve WO 99/35131, zveřejněné 15.června 1999 (odpovídající US č.09/402 010, podané 28. září 1999 a 09/514002 podané 25. února 2000). Předběžné přihlášky vlastněné společně s touto přihláškou a začleněné zde odkazem jako celek obecně uvádějí farmaceuticky přijatelné adiční soli sloučenin zde uvedených s kyselinami.

L-Tartrát podle předloženého vynálezu vykazuje vlastnosti, včetně stability v pevném stavu a kompatibility s určitými excipienty pro přípravu lékových produktů, které jej činí kvalitnější než dříve známé soli 5,8,14-triaza-tetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu. Dále , D-tartrát a D,L-tartrát vykazují vlastnosti, které je činí vhodnými pro použití pro přípravu lékových forem.

Stručný popis obrázků

Obrázek 1 je práškový rentgenový difrakční vzor Formy A bezvodého L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (y osa představuje lineárně impulsy za sekundu; X ve stupních 2 theta).

Obrázek 2 je práškový rentgenový difrakční vzor Formy B bezvodého L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (y osa představuje lineárně impulsy za sekundu; X ve stupních 2 theta).

Obrázek 3 je práškový rentgenový difrakční vzor Formy C L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (y osa představuje lineárně impulsy za sekundu; X ve stupních 2 theta).

Obrázek 4A je vypočtený práškový rentgenový difrakční vzor Formy B bezvodého L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (y osa představuje lineárně impulsy za sekundu; X ve stupních 2 theta).

Obrázek 4B je vypočtený práškový rentgenový difrakční vzor Formy C L-tartrátové soli 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (y osa představuje lineárně impulsy za sekundu; X ve stupních 2 theta).

Obrázek 5A je vypočtený práškový rentgenový difrakční vzor (nižší stopa) položený přes změřený práškový rentgenový difrakční vzor (horní stopa) Formy B bezvodého L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (y osa představuje lineárně impulsy za sekundu; X ve stupních 2 theta).

Obrázek 5B je vypočtený práškový rentgenový difrakční vzor (nižší stopa) položený přes změřený práškový rentgenový difrakční vzor (horní stopa) Formy C hydrátu L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (y osa představuje lineárně impulsy za sekundu; X ve stupních 2 theta).

Obrázek 6 jsou přes sebe položené práškové rentgenové difrakční vzory Formy A (nižší stopa), Formy B (prostřední stopa a Formy C (horní stopa) L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (y osa představuje lineárně impulsy za sekundu; X ve stupních 2 theta)

Obrázky 7A, 7B a 7C jsou spektra ¹³C NMR spektra v pevné fázi L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu Formy A, B a C v tomto pořadí změřená křížovou polarizací při rotaci pod magickým úhlem (CPMAS) při 295 K na přístroji Bruker Avance DRX 500 MHz NMR Spektrometr, vzorek na Bruker-7mm světlost s magickým úhlem rotace (WB MAS). Píky označené hvězdičkami (*) jsou rotační postranní pásy, které jsou přesunuty při násobcích rotačních frekvencí podél obou stran skutečných píků (středových pásů).

Obrázek 8A je rentgen krystalové struktury (absolutní konfigurace) Formy B bezvodého L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu

Obrázek 8B je rentgen krystalové struktury (absolutní konfigurace) Formy C hydrátu L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu

Obrázek 9A, 9B a 9C jsou záznamy diferenční skenovací kalorimetrie L-tartrátu Forem A, B a C v daném pořadí 5,8,14-triazatetracyklo [10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu.

Obrázek 10A a 10B jsou práškové rentgenové difrakční vzory Forem X a Y D,L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu, v daném pořadí (y osa představuje lineárně impulsy za sekundu; X ve stupních 2 theta).

Obrázek 11A a 11B jsou záznamy diferenční skenovací kalorimetrie Forem X a Y D,L-tartrátui 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu.

PODSTATA VYNÁLEZU

Předložený vynález se týká 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-tartrátu. Tartráty podle předloženého vynálezu zahrnují L-tartrát, D-tartrát, D,L-tartrát a meso-tartrát.

Zejména se předložený vynález týká L-tartrátu 5,8,14-triazatetra-cyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu.

V jednom provedení vynálezu, L-tartrát 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2 (11),3,5,7,9-pentaenu je bezvodý L-tartrát, označovaný zde jako Forma A.

Forma A L-tartrátu je charakterizována hlavními píky rentgenového difrakčního vzoru vyjádřenými pomocí 2θ a d-rozestupů, jak bylo naměřeno se zářením mědi (v rozmezí indikované chyby):

Úhel 2θ ($\pm 0,2$)	d-hodnota (Å) ($\pm 0,2$)
6,1	14,5
12,2	7,2
13,0	6,8
14,7	6,0
16,8	5,3
19,4	4,6
21,9	4,1
24,6	3,6

Krystal Formy A L-tartrátu je charakterizován tím, že má teplotu počátku tání asi 223 °C, měřeno diferenčním skenovacím kalorimetrem při zahřívání rychlostí 5 stupňů za minutu. L-tartrát Forma A je rovněž charakterizován tím, že při měření ¹³C NMR pevného stavu křížovou polarizací s magickým úhlem rotace vykazuje následující hlavní píky odezvy ($\pm 0,1$ ppm) pod 100 ppm (adamantanový standard 29,5 ppm): 178,4, 149,3, 147,4, 145,1 a 122,9 ppm.

V jiném provedení vynálezu, L-tartrát 5,8,14-triaza-tetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2 (11),3,5,7,9-pentaenu je bezvodý polymorf L-tartrátu, označovaný zde jako Forma B.

Forma B L-tartrátu je charakterizována hlavními píky rentgenového difrakčního vzoru vyjádřenými pomocí 2θ a d-rozestupů, jak bylo naměřeno se zářením mědi (v rozmezí indikované chyby):

Úhel 2θ ($\pm 0,2$)	d-hodnota (Å) ($\pm 0,2$)
5,9	15,0
12,8	6,9
14,4	6,1
15,3	5,8
16,9	5,2
17,2	5,2
21,8	4,1
23,8	3,7
25,1	3,5

Sůl Formy B L-tartrátu má strukturu jednotlivého krystalu (absolutní konfiguraci) jak je znázorněna na Obrázku 8A. Dále orthorhombické krystaly Formy B spadají do prostorové skupiny $P2(1)2(1)2(1)$. Forma B je dále charakterizována tím, že má teplotu počátku tání asi 215 °C, měřeno diferenčním skenovacím kalorimetrem při zahřívání rychlostí 5 stupňů za minutu. Forma B je dále charakterizována tím, že má rozpustnost ve vodě asi

156 mg/ml a přirozené pH asi 3,3 ve vodném roztoku. Dále Forma B má hygroskopičnost přibližně 0,2 % při 90% relativní vlhkosti

L-tartrát Forma B je rovněž charakterizován tím, že při měření ^{13}C NMR pevného stavu křížovou polarizací s magickým úhlem rotace vykazuje následující hlavní píky odezvy ($\pm 0,1$ ppm) pod 100 ppm (adamantanový standard 29,5 ppm): 179, 2, 178,0, 147,4, 145,2, 144,4, 124,8 a 122,5 ppm.

V jiném provedení vynálezu, L-tartrát 5,8,14-triaza-tetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2 (11),3,5,7,9-pentaenu je hydrát L-tartrátu, označovaný zde jako Forma C. Forma C L-tartrátu je charakterizována hlavními

píky rentgenového difrakčního vzoru vyjádřenými pomocí 2θ a d-rozestupů, jak bylo naměřeno se zářením mědi (v rozmezí indikované chyby):

Úhel 2θ ($\pm 0,2$)	d-hodnota ($\text{\AA}$) ($\pm 0,2$)
5,9	15,1
11,8	7,5
16,5	5,4
21,2	4,2
23,1	3,8
23,8	3,7
26,5	3,4

Hydrát L-tartrátu Formy C má strukturu jednotlivého krystalu, jak je znázorněna na Obrázku 8B. Dále jednodlonné krystaly hydrátu Formy C spadají do prostorové skupiny $P2(1)$. Forma c je dále charakterizována tím, že teplota

počátku přechodu pevný stav-pevný stav při asi 72°C a počátek tání je asi 220 °C. Protože Forma B konvertuje na hydrát Formy C při kontaktu se 100% relativní vlhkostí, má forma C stejnou rozpustnost ve vodě jako Forma B.

L-tartrát Forma C je rovněž charakterizován tím, že při měření ^{13}C NMR pevného stavu křížovou polarizací s magickým úhlem rotace vykazuje následující hlavní píky odezvy ($\pm 0,1$ ppm) pod 100 ppm (adamantanový standard 29,5 ppm): 179,0, 176,1, 147,5, 144,5 a 124,6 ppm.

V dalším provedení se vynález týká D-tartrátové soli 5,8,14-triaza-tetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu. Zejména, předložený vynález se týká polymorfů tří forem D-tartrátu

(označovaných zde jako Formy A', B' a C') které vykazují stejné rentgenové difrakční charakteristiky, hygroskopičnost, obsah vody a tepelné charakteristiky jako Formy A, B a C L-tartrátové soli.

V jiném provedení, se předložený vynález týká D,L-tartrátu 5,8,14-triaza-tetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2 (11),3,5,7,9-pentaenu a zejména, dvou polymorfů, bezvodé formy (označované zde jako Forma X) a hydrátové formy (zde označované jako Forma Y).

D,L-tartrát Forma X je charakterizována hlavními píky rentgenového difrakčního vzoru vyjádřenými pomocí 2θ a d-rozestupů, jak bylo naměřeno se zářením mědi (v rozmezí indikované chyby):

Úhel 2θ ($\pm 0,2$)	d-hodnota ($\text{\AA}$) ($\pm 0,2$)
6,0	14,6
11,9	7,4
15,0	5,9
17,1	5,2
22,1	4,0
24,5	3,6

D,L-tartrát Forma X je dále charakterizována tím, že má počátek tání asi při 212 °C.

D,L-tartrát Forma Y je charakterizována hlavními píky rentgenového difrakčního vzoru vyjádřenými pomocí 2θ a d-rozestupů, jak bylo naměřeno se zářením mědi (v rozmezí indikované chyby):

Úhel 2θ ($\pm 0,2$)	d-hodnota ($\text{\AA}$) ($\pm 0,2$)
6,2	14,2
12,0	7,4
15,2	5,8
18,1	4,9
24,0	3,7
25,1	3,5

D,L-tartrát Forma Y je dále charakterizován tím, že má počátek přechodu pevný stav-pevný stav při asi 131 °C a počátkem tání při asi 217 °C.

V dalším provedení se vynález týká farmaceutické kompozice zahrnující nejméně jednu z polymorfních forem A, B nebo C, výhodně Formu B, L-tartrátu 5,8,14-triaza-tetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-

-pentaenu a farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient, zejména pro použití při léčení zánětlivé nemoci střeva (včetně, ale ne jako omezení, ulcerativní kolitidy, pyoderma gangrenosum a Crohnovy choroby), syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitidy, vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, jet lag, amyotrofní laterální sklerózy (ALS), kognitivní dysfunkce, lékem/toxinem-indukované poruchy orientace (jako alkoholem, barbituráty, nedostatky vitamínů, rekreačními drogami, olovem, arsenem, rtutí), nemocemi indukovaných poruch orientace (jako poruch způsobených Alzheimerovou nemocí (senilní demence), vaskulární demencí, Parkinsonovou nemocí, roztroušenou sklerózou, AIDS, encefalitidou, traumatem, renální a hepatickou encefalopatií, hypothyroidismem, Pickovou nemocí, Korsakoffovým syndromem a frontální a subkortikální demencí), hypertenze, bulimie, anorexie, obezity, srdeční arytmie, gastrické kyselé hypersekrece, vředů, feochromocytoma, progresivní supramuskulární obrny, chemických závislostí a sklónů (jako, závislosti na nebo návyku na nikotinu (a/nebo tabákové výrobky), alkoholu, benzodiazepinům, barbiturátům, opiátům nebo kokainu), bolesti hlavy, migrén, mrtvice, traumatického mozkového poranění (TBI), obsesivně-kompulsivní poruchy (OCD), psychóz, Huntingtonovy chorey, tardované dyskinesie, hyperkinesie, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové demence, s věkem spojeného poklesu orientace, epilepsie, včetně petit mal absence epilepsie, hyperaktivní poruchy deficitu pozornosti (ADHD), Tourettova syndromu, zejména, závislosti nebo návyku na nikotin a jejich odstranění; včetně použití při terapii pro odvykání kouření.

Předložený vynález se dále týká farmaceutických kompozic pro použití, jak je popsáno v předchozím odstavci, zahrnujících některou ze solí ze skupiny, kterou tvoří D-tartrát, D,L-tartrát nebo meso-tartrát 5,8,14-triaza-tetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu.

Předložený vynález se dále týká způsobu léčení zánětlivé nemoci střeva (včetně, ale ne jako omezení, ulcerativní kolitidy, pyoderma gangrenosum a Crohnovy choroby), syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitidy, vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, jet lag, amyotrofni laterální sklerózy (ALS), kognitivní dysfunkce, lékem/toxinem-indukované poruchy orientace (jako alkoholem, barbituráty, nedostatky vitamínů, rekreačními drogami, olovem, arsenem, rtutí), nemocemi indukovaných poruch orientace (jako poruch způsobených Alzheimerovou nemocí (senilní demence), vaskulární demencí, Parkinsonovou nemocí, roztroušenou sklerózou, AIDS, encefalitidou, traumatem, renální a hepatickou encefalopatií, hypothyroidismem, Pickovou nemocí, Korsakoffovým syndromem a frontální a subkortikální demencí), hypertenze, bulimie, anorexie, obezity, srdeční arytmie, gastrické kyselé hypersekrece, vředů, feochromocytoma, progresivní supramuskulární obrny, chemických závislostí a návyků (jako, závislosti nebo návyku na nikotin (a/nebo tabákové výrobky), alkoholu, benzodiazepinům, barbiturátům, opiátům nebo kokainu), bolesti hlavy, migrén, mrtvice, traumatického mozkového poranění (TBI), obsesivně-kompulsivní poruchy (OCD), psychóz, Huntingtonovy chorey, tardované dyskinesie,

hyperkinesie, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové demence, s věkem spojeného poklesu orientace, epilepsie, včetně petit mal absence epilepsie, hyperaktivní poruchy deficitu pozornosti (ADHD), Tourettova syndromu, zahrnujícího podávání subjektu, který takovou léčbu potřebuje, terapeuticky účinného množství některé z forem A, B nebo C L-tartrátové soli 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu výhodně Formy B.

Ještě výhodnějším provedením vynálezu je způsob léčení závislosti na nikotinu, návyku a odstranění, zejména pro použití v terapii pro ukončení kouření, zahrnující podávání některé z forem A, B nebo C L-tartrátu 5,8,14-

-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu subjektu, který takovou léčbu potřebuje.

Předložený vynález se dále týká způsobu léčení jak je popsán v předchozím odstavci, zahrnující podávání některé ze solí ze skupiny, kterou tvoří D-tartrát, D,L-tartrát nebo meso-tartrát 5,8,14-triaza-tetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu subjektu, který takovou léčbu potřebuje.

Termín „léčení“ jak je zde používán znamená a zahrnuje obrácení, zmírnění nebo potlačení nemoci, choroby nebo stavu nebo jednoho nebo více z jejich symptomů; a termín „léčení“ znamená provádění léčení, jak je definováno výše.

Vynález se dále týká způsobu výroby Formy A L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu zahrnujícího kroky

(i) kontaktování 5,8,14-triazatetracyklo-hexadeca-

-2(11),3,5,7,9-pentaenu ve vhodném rozpouštědle s 1 až 2 ekvivalenty L-vinné kyseliny

(ii) získání vytvořených krystalů

Ve výhodném provedení předloženého vynálezu při výše uvedeném způsobu se používá 1,1 ekvivalentu L-vinné kyseliny a vinná kyselina se přidává k roztoku obsahujícímu volnou bázi. Výhodné provedení způsobu podle vynálezu je, když krok kontaktování se nechá probíhat méně než 2 hodiny. V ještě výhodnějším provedení se výše uvedený způsob provádí tak, že krok reakce (tj. krok (i) výše) se provádí při teplotě asi 45 °C. V dalším výhodném provedení výše uvedeného způsobu je vhodné rozpouštědlo vybráno ze skupiny, kterou tvoří (C₁-C₆) alkylalkohol,

(C₁-C₆) alkylketon nebo (C₁-C₆) alkylether, acetonitril a (C₁-C₆) alkylestery (např. ethylacetát, isopropylacetát atd.) V ještě výhodnějším provedení vhodným rozpouštědlem je ethanol nebo methanol.

Vynález se týká dále způsobu výroby Formy A' D-tartrátu zahrnujícího kroky:

(i) a (ii) popsané výše pro výrobu Formy A L-tartrátu, ale s použitím D-vinné kyseliny v kroku (i) na místo L-vinné kyseliny.

Vynález se dále týká způsobu výroby Formy B L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu, zahrnujícího kroky:

(i) kontaktování 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu ve vhodném rozpouštědle s 1 až asi 2,3 ekvivalenty L-vinné kyseliny; a

(ii) získání vytvořených krystalů.

Ve výhodném provedení předloženého vynálezu při výše uvedeném způsobu se používá 1,1 ekvivalentu L-vinné kyseliny a tartarová kyselina se přidává k roztoku obsahujícímu volnou bázi. Výhodné provedení způsobu podle vynálezu je, když krok reakce se nechá probíhat nejméně 1 hodinu; výhodněji nejméně 2 hodiny; nejvýhodněji déle než 12 hodin. Ve výhodném provedení je vhodné rozpouštědlo vybráno ze skupiny, kterou tvoří (C₁-C₆) alkylalkohol, (C₁-C₆) alkylketon nebo (C₁-C₆) alkylether, acetonitril a (C₁-C₆) alkylestery (např. ethylacetát, isopropylacetát atd.) V ještě výhodnějším provedení vhodným rozpouštědlem je ethanol nebo methanol, nejvýhodněji methanol.

Vynález se týká dále způsobu výroby Formy B' D-tartrátu zahrnujícího kroky (i) a (ii) popsané výše pro výrobu Formy B L-tartrátu, ale s použitím D-vinné kyseliny v kroku (i) namísto L-vinné kyseliny.

Dalším aspektem předloženého vynálezu je způsob výroby Formy C L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu zahrnující kroky:

- (i) kontaktování Formy A nebo Formy B L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu s vodou; a
- (ii) získání vytvořených krystalů.

Ve výhodném provedení výše uvedeného způsobu krok kontaktu (i) zahrnuje smíchání některé z Formy A nebo B s vodou s následným přidáním organického rozpouštědla pro vyvolání krystalizace produktu Formy C. Ve výhodnějším

provedení se jako organické rozpouštědlo pro vyvolání krystalizace používá methanol, ethanol nebo acetonitril.

Vynález se dále týká způsobu výroby Formy C' D-tartrátu zahrnujícího kroky (i) a (ii) používané výše pro výrobu Formy C L-tartrátu, ale s použitím Forem A' nebo B' D-tartrátu v kroku (i) na místo Forem A nebo B L-tartrátové soli.

Předložený vynález se dále týká způsobu výroby Formy X D,L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu zahrnujícího kroky:

(i) kontaktování 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu ve vhodném rozpouštědle s asi 1 až asi 2,3 ekvivalenty D,L-tartarové kyseliny; a
(ii) získání vytvořených krystalů.

Ve výhodném provedení předloženého vynálezu při výše uvedeném způsobu se používá 2,2 ekvivalentu D,L-vinné kyseliny a volná báze v roztoku se přidává k roztoku obsahujícímu D,L-vinnou kyselinu. Výhodné provedení způsobu podle vynálezu je, když krok reakce se nechá probíhat nejméně 2 hodiny; výhodněji nejméně 12 hodin; a nejvýhodněji nejméně 24 hodin.

V dalším výhodném provedení způsobu výroby Formy X je vhodné rozpouštědlo bezvodé nebo téměř bezvodé a je vybráno ze skupiny, kterou tvoří (C₁-C₆) alkylalkohol, (C₁-C₆) alkylketon nebo (C₁-C₆) alkylether, acetonitril a (C₁-C₆) alkylestery (např. ethylacetát, isopropylacetát atd.) V ještě výhodnějším provedení vhodným rozpouštědlem je ethanol

Předložený vynález se dále týká způsobu výroby Formy Y D,L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu zahrnujícího kroky:

(i) kontaktování 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu ve vhodném rozpouštědle s asi 1 až asi 2,3 ekvivalenty D,L-vinné kyseliny; a

(ii) získání vytvořených krystalů.

Ve výhodném provedení předloženého vynálezu při výše uvedeném způsobu se používá 2,2 ekvivalentu D,L-tartarové kyseliny a volná báze v roztoku se přidává k roztoku obsahujícímu D,L-tartarovou kyselinu. Výhodné provedení způsobu podle vynálezu je, když krok reakce se nechá probíhat nejméně 2 hodiny; výhodněji nejméně 12 hodin; a nejvýhodněji nejméně 24 hodin.

V dalším výhodném provedení způsobu výroby Formy Y je vhodné rozpouštědlo vybráno ze skupiny, kterou tvoří (C₁-C₆) alkylalkohol, (C₁-C₆) alkylketon nebo (C₁-C₆) alkylether, acetonitril a (C₁-C₆) alkylestery (např. ethylacetát, isopropylacetát atd.) smísená s vodou. V ještě výhodnějším provedení je vhodným rozpouštědlem ethanol smísený s vodou; výhodněji 20% vodný ethanol.

PODROBNÝ POPIS VYNÁLEZU

Sloučenina, 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen je parciálním nikotinovým agonistou pro léčení množství nemocí a poruch CNS a stavů

včetně, konkrétně, nikotinové závislosti, návyku a jejich odstranění.

Ačkoliv soli 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu jsou obecně krystalické, většina těchto solí je značně hygroskopická, tím je činí špatnými kandidáty pro použití ve farmaceutických prostředcích. L-tartrát 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu je velmi mírně hygroskopický a má vysokou rozpustnost ve vodě a vysokou teplotu tání. Tyto vlastnosti kombinované s relativní inertností k běžným excipientům používaným ve farmaceutických přípravcích jej činí vysoce vhodným pro použití ve farmaceutických přípravcích.

D-tartrát, D,L-tartrát a meso-tartrát 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu rovněž vykazuje příznivé vlastnosti.

L-tartrát existuje jako tři možné formy: dvě bezvodé formy a jedna hydrátová forma. Z dvou bezvodých forem, Formy A a Formy B, Forma A je kinetický polymorf, který konvertuje za vhodných podmínek na termodynamicky upřednostňovanou Formu B. Hydrát L-tartrátu Formy C je monohdrát a je relativně stabilní za podmínek prostředí. Udržuje svůj jeden ekvivalent vody za vakua při mírné teplotě po dobu nejméně 1 den (tj. po 24 hodin při 45 °C ve vakuové sušárně), ale případně dále (tj., 48 hodin nebo více) ztrácí vodu a konvertuje na bezvodou Formu B. Forma B je nejstabilnější z polymorfů při nízké vlhkosti. Proto, Forma B se jeví jako nejvhodnější a nejstabilnější polymorf z L-tartrátů 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu pro použití ve farmaceutických prostředcích.

Jak je poznamenáno výše, Forma A je bezvodý kinetický polymorf, který konvertuje za vhodných podmínek na termodynamicky výhodnou Formu B. Forma A je získatelná syntézou, tj. kontaktováním volné báze 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu s přibližně jedním ekvivalentem L-vinné kyseliny v methanolu nebo ethanolu, při ponechání krátkého nebo žádného času pro ekvilibraci. Forma A je pozorována jako výsledný produkt ze spojení volné báze 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu a L-tartarové kyseliny, ale Forma B se začíná tvořit při pokračování nebo prodloužení míchání reakční směsi. Rychlost tvorby Formy B může být urychlena s použitím nejméně dvoj nebo vícenásobného přebytku

L-vinné kyseliny (tj., rychleji v přítomnosti 2,2 ekvivalentů L-vinné kyseliny než v přítomnosti pouze 1,1 ekvivalentu) a při době průběhu reakce po dobu delší než dvě hodiny, výhodně nejméně jednoho dne nebo delší. Konverze na formu B je obvykle dokončena asi po 5 hodinách při použití 2,2 ekvivalentů. Naopak, konverze může vyžadovat více než 20 hodin při použití 1,1 ekvivalentu. V každém případě, konverze na Formu B je obvykle ukončena za většiny podmínek po 48 hodinách při 20-25 °C.

Teplota reakce pro vytvoření L-tartrátu rovněž ovlivňuje, zda je izolována Forma A nebo Forma B, protože Formy A a B se jeví jako tepelně nekonvertovatelné.

Při průběhu reakce tvorby soli nad 45 °C vzniká forma A. Naopak, tvorba soli při teplotě pod 45 °C vede k vytvoření převážně Formy B. Rovněž míchání Formy A v methanolu při teplotě pod 40 °C vede k tvorbě Formy B.

Ačkoliv může být použita řada rozpouštědel, včetně většiny nižších alkoholů, Forma B se získá ve vysokém výtěžku zejména při použití methanolu, který dovoluje vysokou filtrační rychlost krystalického materiálu a dovoluje přímo vytvoření Formy B. Rozpustnost volné báze a L-vinné kyseliny jsou v methanolu vyšší než v jiných nižších alkoholech. Rychlost tvorby Formy B může být rovněž zvýšena použitím specifického postupu přidávání, kdy volná báze 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu se přidává k roztoku L-vinné kyseliny. Pro maximalizaci faktické koncentrace L-vinné kyseliny přítomné v reakční směsi, se methanolvý roztok volné báze může přidávat k roztoku obsahujícímu alespoň 1,1 nebo více ekvivalentů L-vinné kyseliny při 20 °C. Požadovaná bezvodá Forma B může být potom izolována přímo a konverze polymorfu je dokončena za méně než 2 hodiny.

Optimalizovaný postup přípravy bezvodé Formy B zahrnuje naplnění čisté nádoby 1,1 až 2,2 ekvivalenty L-tartarové kyseliny a methanolem (4 až 50 objemy), a míchání této směsi až do rozpuštění a filtrací výsledného roztoku do krystalizační nádoby. Volná báze 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu (1,0 ekvivalentu) a methanol (4 až 50 objemů) se míchají v nádobě ž do rozpuštění a při 0 až 50 °C, výhodněji při 20 až 25 °C. Výsledný roztok volné báze 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu se potom přidává během doby v rozmezí 1 minuta až 48 hodin, výhodněji v průběhu asi 30 minut, k roztoku L-vinné kyseliny. Produkt se nechá míchat při 0 až 40 °C, výhodněji při 20 až 25 °C, po dobu mezi 1 a 48 hodinami, výhodněji po dobu 1 hodiny, a potom

se izoluje filtrací. Produkt se suší obvykle za vakua při 20 až 60 °C, výhodněji při 35 až 45 °C, za vzniku Formy B L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu.

Obě bezvodé formy A a B mohou být konvertovány na monohydrát Formy C jejich vystavením vlhkosti (RH) 100 % nebo jejich smícháním s vodou. Formu C je možno přímo získat z Formy A nebo B jejich rozpuštěním ve vodě při 20 až 50 °C následovaným přidáním organického rozpouštědla, ve kterém je sůl nerozpustná, výhodně methanolu, ethanolu nebo acetonitrilu, a mícháním směsi po dobu mezi 1 a 30 minutami, výhodně asi 10 minut. Po odfiltrování Formy C, která krystalizuje jako bílá sůl, může být Forma C vysušena vzduchem.

Pozoruhodné je, že když je Forma B vystavena 100% relativní vlhkosti (RH), konvertuje na Formu C ve dvou dnech. Naopak Forma C konvertuje přímo na Formu B při vystavení podmínkám 0% relativní vlhkosti přibližně za stejnou dobu.

Hydrát Forma C se dehydratuje pomaleji při vystavení podmínkám relativní vlhkosti menší než 50%. Pokusy při 23% a 43% relativní vlhkosti potvrdily tento jev. Nicméně, obě Formy B a C se jeví relativně stabilní během období několika měsíců při relativní vlhkosti (RH) vyšší než 60%, jak ukazují experimenty při 75% a 87% relativní vlhkosti.

Dále Forma a může být získána z Formy c rozpuštěním Formy c v horkém organickém rozpouštědle, výhodně ethanolu, při nebo blízko teplotě refluxu. výhodně asi 75 °C, mícháním po dobu 10 minut až 3 hodin, výhodně 30 minut.

Horkou filtrací směsi lze získat krystaly, které po vysušení ve vakuové sušárně při 45 °C poskytnou výtěžek Formy A.

D-tartrát 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu má tři polymorfy (Formy A', B' a C'), které mají stejné rentgenové difrakční charakteristiky, hygroskopičnost, obsah vody a tepelné charakteristiky, jako odpovídající formy A, B a C, v daném pořadí, L-tartrátu; a připravují se stejným způsobem jako odpovídající polymorfy L-tartrátu, s výjimkou toho, že namísto L-tartrátu se použije D-tartrát.

Příprava bezvodého polymorfu (Forma X) D,L-tartrátu

5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu zahrnuje kroky rozpuštění 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu ve vhodném rozpouštědle, výhodně bezvodém ethanolu, s asi 1 až asi 2,3 ekvivalenty D,L-vinné kyseliny, výhodně 2,2 ekvivalenty, při 20 °C až teplotě refluxu, rozpouštědla po dobu nejméně 2 hodin, výhodněji po dobu nejméně 12 hodin, ještě výhodněji nejméně 24 hodin; získání vytvořených krystalů, promytí produktu rozpouštědlem a jeho vysušení vzduchem. Polymorf hydrátu (Forma Y) D,L-tartrátové soli může být připraven analogickým způsobem, ale s použitím rozpouštědla smíseného s vodou, výhodně směsi ethanolu a vody, výhodněji 20% vodného ethanolu. Dále meso-tartrát může být vyroben způsobem analogickým přípravě D,L-tartrátu.

Diferenční skenovací kalorimetrie

Tepelné chování pevného stavu forem A, B a C L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu bylo zkoumáno diferenční skenovací kalorimetrií (DSC). Záznamy pro formy A a B jsou ukázány na Obrázku 9A, 9B a 9C, v uvedeném pořadí. DSC termogramy byly získány na přístroji Mettler Toledo DSC 821^o (STAR^o System). Obecně, vzorky o hmotnosti mezi 1 a 10 mg byly připraveny v obloučkovitých hliníkových miskách s malým otvorem. Měření probíhala při zahřívání rychlostí 5 °C za minutu v rozmezí 30 až 300 °C.

Jak je vidět na Obrázku 9A, L-tartrátová sůl Forma A vykazuje počátek tání při 223 °C a pík tání je doprovázen rozkladem při 225 °C, měřeno při rychlosti 5°C za minutu.

Jak je vidět na Obrázku 9B, L-tartrát Forma B vykazuje počátek tání při 215 °C a pík tání je doprovázen rozkladem při 218 °C, měřeno při rychlosti 5°C za minutu.

Jak je vidět na Obrázku 9C, L-tartrát Forma C vykazuje počátek přechodu pevný stav-pevný stav při 73 °C s píkem při 76 °C. Přechod pevný stav-pevný stav odpovídá ztrátě vody z krystalové mřížky. Počátek tání je také pozorován při 220 °C, s píkem při 223 °C doprovázený rozkladem.

Tepelné chování pevného stavu forem X a Y

D,L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu bylo rovněž zkoumáno diferenční skenovací kalorimetrií (DSC).

Jak je vidět na Obrázku 11A, D,L-tartrát Forma X (bezvodá) vykazuje počátek tání při 212 °C. Na Obrázku 11B záznam diferenční skenovací kalorimetrie D,L-tartrátové soli Formy Y ukazuje, že se počátek přechodu pevný stav-pevný stav projevuje při 131 °C. s píkem při 137 °C. Tento přechod pevný stav-pevný stav odpovídá nebo je spojen se ztrátou vody z krystalové mřížky. Počátek tání Formy Y je rovněž pozorován při 217 °C a je doprovázen rozkladem.

Odborník v oboru zaznamená, že při měření DSC je určitý stupeň variability při aktuálním měření teplot počátku a píku, který závisí na rychlosti zahřívání, krystalové mřížce a čistotě a na řadě parametrů měření.

Práškové rentgenové difrakční vzory

Práškové rentgenové difrakční vzory pro Formy A, B a C byly získány s použitím přístroje Bruker D5000 difraktometr (Bruker AXS, Madison, Wisconsin) vybaveného zářením mědi (CuK_α), pevnými štěrbinami (1,0, 1,0, 0,6 mm), a detektorem pevného stavu KeveX. Data byla získána od 3,0 do 40,0 stupňů při dvě theta (2 θ) s použitím velikosti kroku 0,04 stupňů a kroku času 1,0 sekund.

Práškový rentgenový difrakční vzor L-tartrátu Forma A byl změřen s měděnou anodou s vlnovou délkou 1 při 1,54056 a vlnovou délkou 2 při 1,54439 (relativní intenzita: 0,500). Rozmezí pro 2 θ bylo mezi 3,0 až 40,0

stupni s krokem o velikosti 0,04 stupňů krokem času 1,00 sekunda, vyhazovací šířkou 0,300 a prahem 1,0.

Difrakční píky při difrakčních úhlech (2θ) při měření rentgenovou práškovou difrakční analýzou Formy A jsou uvedeny v Tabulce I. Relativní intenzity se však mohou měnit v závislosti na velikosti a morfologii krystalů. Skutečně naměřený práškový difraktogram je uveden na Obrázku 1.

Tabulka I. Práškový rentgenový difrakční vzor pro Formu A s intenzitami a polohou píků difrakční linií.

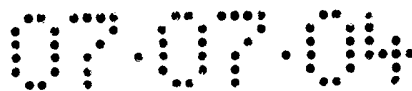
Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)	Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)	Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)
6,1	14,5	73,3	20,6	4,3	16,8	30,8	2,9	5,6
11,8	7,5	6,1	21,9	4,1	100,0	32,0	2,8	5,8
12,2	7,2	15,8	22,6	3,9	9,1	32,5	2,8	8,9
13,0	6,8	23,9	23,9	3,7	13,4	34,0	2,6	6,0
14,7	6,0	14,6	24,6	3,6	29,2	34,8	2,6	6,9
16,8	5,3	99,5	27,2	3,3	10,5	35,2	2,5	8,8
17,6	5,0	11,7	27,7	3,2	6,1	37,0	2,4	6,9
18,3	4,8	7,0	28,8	3,1	8,0	37,5	2,4	8,6
19,0	4,7	14,4	29,4	3,0	5,3	38,2	2,4	6,5
19,4	4,6	28,4	29,8	3,0	15,9			

Tabulka II uvádí dále 2θ , d-rozestupy a relativní intenzity reprezentativní pro Formu A. Uvedená čísla jsou vygenerována počítačem.

Tabulka II. Intenzity práškové rentgenové difrakce a polohy píků reprezentativní pro Formu A.

Úhel 2θ	d-hodnota (Å)	I (rel.)
6,1	14,5	73,3
12,2	7,2	15,8
13,0	6,8	23,9
14,7	6,0	14,6
16,8	5,3	99,5
19,4	4,6	28,4
21,9	4,1	100,0
24,6	3,6	29,2

Práškový rentgenový difrakční vzor soli Formy B byl měřen se stejným vybavením a se stejnými parametry, jak byly použity výše pro měření Formy A. Difrakční píky při difrakčních úhlech (2θ) při měření Formy B rentgenovou difrakční analýzou B jsou uvedeny v Tabulce III. Opět, relativní intenzity se však mohou měnit v závislosti na velikosti a morfologii krystalů. Skutečně naměřený práškový difraktogram je uveden na Obrázku 2.



Tabulka III. Práškový rentgenový difrakční vzor pro L-tartrát Formy B s intenzitami a polohou píků difrakčních linií

Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)	Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)	Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)
5,9	15,0	57,0	19,1	4,6	11,1	29,1	3,1	8,6
11,7	7,5	8,2	20,7	4,3	6,3	29,7	3,0	4,9
12,8	6,9	27,2	21,1	4,2	6,0	31,9	2,8	11,9
14,4	6,1	23,2	21,8	4,1	100,0	34,6	2,6	7,2
15,3	5,8	4,9	23,8	3,7	26,9	34,9	2,6	5,5
16,4	5,4	23,0	24,3	3,7	10,5	35,6	2,5	5,0
16,9	5,2	41,8	25,1	3,5	15,8	37,3	2,4	5,4
17,2	5,2	49,3	25,8	3,4	11,4	38,8	2,3	5,4
17,8	5,0	6,8	26,9	3,3	6,6			
18,7	4,7	5,6	27,8	3,2	8,7			

Tabulka IV uvádí dále 2 θ, d-rozestupy a relativní intenzity reprezentativní pro Formu B. Uvedená čísla jsou vygenerována počítačem.

Tabulka IV. Intenzity práškové rentgenové difrakce a polohy píků reprezentativní pro L-tartrát Formy B.

Úhel 2θ	d-hodnota (Å)	I (rel.)
5,9	15,0	57,0
12,8	6,9	27,2
14,4	6,1	23,2
15,3	5,8	4,9
16,9	5,2	41,8
17,2	5,2	49,3
21,8	4,1	100,0
23,8	3,7	26,9
25,1	3,5	15,8

Práškový rentgenový difrakční vzor soli Formy C byl měřen se stejným vybavením a se stejnými parametry, jak byly použity výše pro měření Formy A.

Difrakční píky při difrakčních úhlech (2θ) při měření Formy C rentgenovou difrakční analýzou jsou uvedeny v Tabulce V. Opět, relativní intenzity se však mohou měnit v závislosti na velikosti a morfologii krystalů. Skutečně naměřený práškový difraktogram je uveden na Obrázku 3.

Tabulka V. Práškový rentgenový difrakční vzor pro L-tartrát Formy B s intenzitami a polohou píků difrakčních linií

Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)	Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)	Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)
5,9	15,1	85,5	23,8	3,7	78,5	32,1	2,8	8,7
11,8	7,5	49,4	26,1	3,4	11,6	33,5	2,7	5,9
13,1	6,8	14,4	26,5	3,4	65,8	35,8	2,5	10,0
14,5	6,1	9,2	27,0	3,3	9,6	36,0	2,5	13,0
16,5	5,4	97,4	27,9	3,2	5,8	37,0	2,4	5,7
17,5	5,1	10,0	28,9	3,1	9,5	37,9	2,4	11,5
18,8	4,7	7,0	29,3	3,0	27,3			
20,3	4,4	8,2	29,9	3,0	33,0			
21,2	4,2	100,0	31,3	2,9	6,7			
23,1	3,8	35,0	31,6	2,8	9,0			

Tabulka VI uvádí dále 2θ , d-rozestupy a relativní intenzity reprezentativní pro Formu C. Uvedená čísla jsou vygenerována počítačem.

Tabulka VI. Intenzity práškové rentgenové difrakce a polohy píků reprezentativní pro L-tartrát Formy C.

Úhel 2θ	d-hodnota (Å)	I (rel.)
5,9	15,1	85,5
11,8	7,5	49,4
16,5	5,4	97,4
21,2	4,2	100,0
23,1	3,8	35,0
23,8	3,7	78,5
26,5	3,4	65,8

Jak je znázorněno na Obrázku 6, přes sebe ležící změřené rentgenové difrakční práškové vzory pro L-tartrát Formy A, B a C vykazují stejné posuny rentgenové práškové difrakce a každá forma má specifický práškový vzor.

Práškový rentgenový difrakční vzor D,L-tartrátu Formy X (bezvodé) byl měřen se stejným vybavením a se stejnými parametry, jak byly použity výše pro měření Formy A L-tartrátu. Difrakční píky při difrakčních úhlech (2θ) při měření Formy X rentgenovou difrakční analýzou Formy X jsou uvedeny v Tabulce VII. Opět, relativní intenzity se mohou měnit v závislosti na velikosti a morfologii krystalů. Skutečně naměřený práškový difraktogram je uveden na Obrázku 10A.

Tabulka VII. Práškový rentgenový difrakční vzor pro D,L-tartrát Formy X s intenzitami a polohou píků difrakčních linií

Úhel 2 θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)	Úhel 2 θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)	Úhel 2 θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)
6,0	14,6	100,0	18,3	4,8	10,3	27,5	3,2	3,7
10,9	8,1	3,8	18,7	4,8	4,8	28,2	3,2	4,4
11,5	7,7	13,0	19,6	4,5	6,0	31,8	2,8	11,7
11,9	7,4	38,0	22,1	4,0	49,5	37,2	2,4	4,0
13,6	6,5	18,4	24,5	3,6	24,5	37,3	2,4	3,7
14,1	6,3	8,8	25,3	3,5	4,3			
15,0	5,9	27,6	25,6	3,5	3,9			
17,1	5,2	49,2	26,4	3,4	11,8			

Tabulka VIII uvádí dále 2 θ , d-rozestupy a relativní intenzity reprezentativní pro Formu X. Uvedená čísla jsou vygenerována počítačem.

Tabulka VIII. Intenzity práškové rentgenové difrakce a polohy píků reprezentativní pro L-tartrát Formy X

Úhel 2 θ	d-hodnota (Å)	I (rel.)
6,0	14,6	100,0
11,9	7,4	38,0
15,0	5,9	27,6
17,1	5,2	49,2
22,1	4,0	49,5
24,5	3,6	24,5
6,0	14,6	100,0

Práškový rentgenový difrakční vzor soli D,L-tartrátové soli Formy Y (bezvodé) byl měřen se stejným vybavením a se stejnými parametry, jak byly použity výše pro měření Formy A L-tartrátové soli.

Difrakční píky při difrakčních úhlech (2θ) při měření Formy Y rentgenovou difrakční analýzou jsou uvedeny v Tabulce IX. Opět, relativní intenzity se mohou měnit v závislosti na velikosti a morfologii krystalů. Skutečně naměřený práškový difraktogram je uveden na Obrázku 10B.

Tabulka IX. Práškový rentgenový difrakční vzor pro D,L-tartrát Formy Y s intenzitami a polohou píků difrakčních linií

Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)	Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)	Úhel 2θ	d-hod- nota (Å)	I (rel.)
4,1	21,4	5,2	17,3	5,1	18,6	26,1	3,4	8,5
6,2	14,2	100,0	18,1	4,9	32,2	27,5	3,2	17,9
10,9	8,1	7,8	18,7	4,7	7,1	29,3	3,0	7,4
11,5	7,7	23,1	19,9	4,5	24,7	29,7	3,0	8,4
12,0	7,4	39,1	21,1	4,2	7,0	30,3	2,9	11,7
12,5	7,1	4,6	21,7	4,1	11,0	31,5	2,8	17,4
13,5	6,5	16,6	22,5	4,0	5,4	35,8	2,5	6,4
14,4	6,1	14,7	23,2	3,8	12,2	36,7	2,4	4,5
15,0	5,9	16,4	24,0	3,7	52,7	37,3	2,4	4,6
15,2	5,8	32,7	25,1	3,5	75,1	39,1	2,3	5,4
15,6	5,7	9,6	25,5	3,5	10,3			

Tabulka X uvádí dále 2θ , d-rozestupy a relativní intenzity pro Formu Y. Uvedená čísla jsou vygenerována počítačem.

Tabulka X. Intenzity práškové rentgenové difrakce a polohy píků reprezentativní pro D,L-tartrát Formy Y.

Úhel 2θ	d-hodnota (Å)	I (rel.)
6,2	14,2	100,0
12,0	7,4	39,1
15,2	5,8	32,7
18,1	4,9	32,2
24,0	3,7	52,7
25,1	3,5	75,1

Rentgenová analýza jednotlivého krystalu

Byl získán jednotlivý krystal L-tartrátu Formy B a C a byl prozkoumán rentgenovou difrakcí. Reprezentativní krystal byl prozkoumán a sada hodnot 1 Å (maximum $\sin \theta/\lambda = 0,5$) byla získána na přístroji Siemens R4RA/v difraktometr. Faktory atomového rozptylu byly převzaty z *International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. IV, pp.55, 99 and 149 (Birmingham: Kynoch Press, 1974)* Z hodnot shromážděných pro jednotlivý krystal při teplotě místnosti.

Všechny krystalografické výpočty byly provedeny s použitím s použitím SHELXTLTM systému (SHELXTLTM Reference Manual, Version 5.1, Bruker AXS, Madison, WI 1997). Příslušný soubor krystalových dat a upřesnění byl

sumarizován v Tabulce XI dále pro Formu B a v Tabulce XII dále pro Formu C.

Pro obě formy struktura vzorku byla získána přímými metodami a potom byla rutinně upravena.

Diferenční mapa ukazuje dvě vody z krystalizace - jedna pro každou molekulu soli. Byly vypočteny pozice vodíku kdekoli to bylo možné. Vodíky na dusíku a kyslíku byly umístěny diferenční Fourierovou technikou. Vodíkové parametry byly přidány k výpočtům strukturního faktoru, ale nebyly upraveny. Posuny vypočtené v konečném cyklu zpřesněné metodou nejmenších čtverců byly všechny menší než 0,1 odpovídajících standardních odchylek. Pro Formu B, výsledný R-index byl 3,25 %. Pro Formu C, výsledný R-index byl 3,47 %. Konečný R-index byl 5,31 %. Konečný rozdíl podle Fouriera neodhalil žádnou chybějící nebo nevhodnou elektronovou hustotu. Upravená struktura byla zkonstruována s použitím SHELXTL kreslicích programů a je ukázána na Obrázku 8A (Forma B) a 8B (Forma C). Absolutní konfigurace byla založena na použití L(+)-vinné kyseliny.

Tabulka XIII uvádí soubor atomových koordinát ($\times 10^4$) a odpovídající parametry isotropních posunů ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) pro Formu B. Tabulka XIV uvádí zjištěné délky vazeb [Å] a úhly [$^\circ$] pro Formu B. V Tabulce XV jsou uvedeny parametry anisotropního posunu ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) pro Formu B, pro umožnění výpočtu exponentu faktoru anisotropního posunu, který má tvar: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2}U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^*U_{12}]$. Konečně, v Tabulce XVI, níže, jsou uvedeny vodíkové koordináty ($\times 10^4$) a parametry isotropních posunů ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) pro Formu B.

Tabulka XVII uvádí soubor atomových koordinát ($\times 10^4$) a odpovídající parametry isotropních posunů ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) pro

Formu C. Tabulka XVII uvádí zjištěné délky vazeb [Å] a úhly [°] pro Formu C. V Tabulce XIX jsou uvedeny parametry anisotropního posunu ($\text{Å}^2 \times 10^3$) pro Formu C, pro umožnění výpočtu exponentu faktoru anisotropního posunu, který má tvar: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2}U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^*U_{12}]$. Konečně, v Tabulce XX, níže, jsou uvedeny vodíkové koordináty ($\times 10^4$) a parametry isotropních posunů ($\text{Å}^2 \times 10^3$) pro Formu C.

Tabulka XI. Hodnoty krystalové struktury a parametry
měření: L-Tartrát Forma B

Parametr	Pro L-tartrát Forma C
Empirický vzorec	$C_{13}H_{14}N_3^+C_4H_6O_6^-$
Molekulová hmotnost (vzorec)	361,35
Krystalická soustava	Orthorhombická
Prostorová skupina	$P2(1)2(1)2(1)$
Velikost krystalu, mm	0,01 x 0,08 x 0,10
a	7,0753(5) Å
b	7,7846(5) Å
c	29,870(2) Å
α	90 °
γ	90 °
β	90 °
Objem	1645,21(19) Å ³
Hustota vypočtená, ρ	1,459 g/cm ³
Z	4
Teplota	298(2) K
Vlnová délka	1,54178 Å
Absorpční koeficient	0,944 mm ⁻¹
F(000)	760
Zachycené odrazy	3490
Nezávislé odrazy	1318 [R (int) = 0,0542]
Zpřesňovací metoda	Plná matr. metoda nejmenších čtverců na F ²
Data/restrikce/parametry	1318/0/251
Vhodnost proložení na F ²	0,856
Konečné R ukazatele [1 > 2 sigma (1)]	R1=0,0352, wR2=0,0638
Absolutní parametr struktury	0,0031(3)
Největší diferenční pík a prohlubeň	0,115 a -0,150 e.Å ⁻³

Tabulka XII. Hodnoty krystalové struktury a parametry
měření: L-Tartrát Forma C

Parametr	Pro hydrát tartrátové soli Forma C
Empirický vzorec	$C_{13}H_{14}N_3^+C_4H_6O_6^-.H_2O$
Molekulová hmotnost (vzorec)	379,37
Krystalická soustava	Jednoklonná
Prostorová skupina	P2(1)
Velikost krystalu, mm	0,04 x 0,38 x 0,30
a	7,5120 Å
b	29,854 Å
c	7,671 Å
α	90 °
γ	90 °
β	90,40 °
Objem	1720,3 Å ³
Hustota vypočtená, ρ	1,465 g/cm ³
Z	4
Teplota	298(2) K
Vlnová délka	1,54178 Å
Absorpční koeficient	0,974 mm ⁻¹
F(000)	800
Zachycené odrazy	1983
Nezávislé odrazy	1817 [R (int) =0,0224]
Zpřesňovací metoda	Plná matr. metoda nejmenších čtverců na F ²
Data/restrikce/parametry	1817/0/528
Vhodnost proložení na F ²	1,028
Konečné R ukazatele [1 > 2 sigma (1)]	R1=0,0347, wR2=0,0834
Absolutní parametr struktury	0,0(3)
Největší diferenční pík a prohlubeň	0,168 a -0,230 e.Å ⁻³

Tabulka XIII. Atomové koordináty ($\times 10^4$) a parametry ekvivalentního isotropního posunu (2×10^3) pro Formu B. (U(eq) je definován jako jedna třetina stopy ortogonalizovaného U_{jj} tenzoru.)

	x	y	z	U(eq)
N(1)	8211(8)	10638(7)	12233(1)	61(1)
C(2)	8968(8)	9093(11)	12235(2)	72(2)
C(3)	8093(11)	7629(9)	12047(2)	75(2)
N(4)	6431(8)	7715(6)	11853(1)	64(1)
C(5)	5624(9)	9313(8)	11834(2)	50(1)
C(6)	6502(8)	10752(9)	12025(2)	49(1)
C(7)	5676(8)	12396(7)	11985(1)	48(1)
C(8)	4007(8)	12557(6)	11762(2)	41(1)
C(9)	3107(7)	11097(7)	11572(1)	42(1)
C(10)	3890(8)	9495(7)	11605(1)	49(1)
C(11)	2865(7)	14122(6)	11634(1)	44(1)
C(12)	891(6)	13347(6)	11573(1)	53(1)
C(13)	1397(7)	11686(6)	11315(1)	46(1)
C(14)	3510(6)	14823(6)	11182(1)	43(1)
N(15)	3597(5)	13405(5)	10838(1)	39(1)
C(16)	1962(6)	12183(5)	10838(1)	46(1)
C(20)	7858(9)	6393(6)	10523(1)	37(1)
O(21)	9522(5)	6116(4)	10603(1)	47(1)
O(22)	6680(4)	5324(4)	10349(1)	47(1)
C(23)	7033(6)	8162(5)	10623(1)	32(1)
O(24)	5062(4)	8318(4)	10542(1)	44(1)
C(25)	8063(6)	9486(5)	10339(1)	31(1)
O(26)	7763(4)	9176(4)	9873(1)	35(1)
C(27)	7520(6)	11321(6)	10465(2)	35(1)
O(28)	7065(4)	11655(4)	10852(1)	43(1)
O(29)	7681(4)	12417(4)	10148(1)	47(1)

Tabulka XIV. Zjištěné délky vazeb [Å] a úhly[°] pro

L-tartrát Formy B.

Délky vazeb			
N(1)-C(2)	1,316(6)	C(11)-C(12)	1,532(6)
N(1)-C(6)	1,362(6)	C(12)-C(13)	1,547(6)
C(2)-C(3)	1,413(7)	C(13)-C(16)	1,531(5)
C(3)-N(4)	1,314(7)	C(14)-N(15)	1,510(5)
N(4)-C(5)	1,370(6)	N(15)-C(16)	1,498(5)
C(5)-C(10)	1,411(6)	C(20)-O(21)	1,221(5)
C(5)-C(6)	1,403(7)	C(20)-O(22)	1,288(5)
C(6)-C(7)	1,412(6)	C(20)-C(23)	1,525(6)
C(7)-C(8)	1,361(6)	C(23)-O(24)	1,420(5)
C(8)-C(9)	1,421(6)	C(23)-C(25)	1,521(5)
C(8)-C(11)	1,511(6)	C(25)-O(26)	1,428(5)
C(9)-C(10)	1,368(6)	C(25)-C(27)	1,526(6)
C(9)-C(13)	1,504(6)	C(27)-O(28)	1,227(5)
C(11)-C(14)	1,526(5)	C(27)-O(29)	1,281(5)
Vazebné úhly			
C2)-N(1)-C6)	115,0(5)	C(14)-C(11)-C(12)	107,9(3)
N(1)-C(2)-C(3)	123,9(5)	C(11)-C(12)-C(13)	100,2(3)
N(4)-C(3)-C(2)	121,8(5)	C(9)-C(13)-C(16)	110,0(4)
C(3)-N(4)-C(5)	116,0(5)	C(9)-C(13)-C(12)	100,8(4)
N(4)-C(5)-C(10)	118,3(6)	C(16)-C(13)-C(12)	108,2(4)
N(4)-C(5)-C(6)	121,5(6)	N(15)-C(14)-C(11)	110,6(4)
C(10)-C(5)-C(6)	120,2(6)	C(16)-N(15)-C(14)	115,7(3)
N(1)-C(6)-C(5)	121,8(6)	N(15)-C(16)-C(13)	111,2(3)
N(1)-C(6)-C(7)	117,8(6)	O(21)-C(20)-O(22)	126,1(5)
C(5)-C(6)-C(7)	120,3(5)	O(21)-C(20)-C(23)	119,4(5)
C(8)-C(7)-C(6)	119,0(5)	O(22)-C(20)-C(23)	114,5(5)
C(7)-C(8)-C(9)	120,7(5)	O(24)-C(23)-C(25)	108,5(3)
C(7)-C(8)-C(11)	131,5(5)	O(24)-C(23)-C(20)	114,8(4)
C(9)-C(8)-C(11)	107,7(4)	C(25)-C(23)-C(20)	108,6(3)
C(10)-C(9)-C(8)	121,2(5)	O(26)-C(25)-C(23)	111,0(3)
C(10)-C(9)-C(13)	129,8(5)	O(26)-C(25)-C(27)	111,2(3)
C(8)-C(9)-C(13)	108,7(5)	C(23)-C(25)-C(27)	112,0(4)
C(9)-C(10)-C(5)	118,6(5)	O(28)-C(27)-O(29)	125,4(4)
C(8)-C(11)-C(14)	110,7(4)	O(28)-C(27)-C(25)	119,8(4)
C(8)-C(11)-C(12)	101,6(4)	O(29)-C(27)-C(25)	114,7(4)

Tabulka XV Parametry anisotropního posunu

($\text{\AA}^2 \times 10^3$) pro Formu B. Exponent faktoru anisotropního posunu má tvar: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11} + \dots + 2hkab^2U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N(1)	63 (4)	70 (4)	50 (3)	12 (2)	-2 (3)	8 (3)
C(2)	54 (4)	114 (6)	49 (4)	20 (4)	-3 (3)	8 (5)
C(3)	79 (5)	78 (5)	66 (4)	14 (4)	-6 (4)	30 (5)
N(4)	78 (4)	54 (4)	60 (3)	8 (3)	-9 (3)	13 (3)
C(5)	65 (4)	45 (4)	39 (3)	5 (3)	-3 (3)	6 (4)
C(6)	41 (4)	69 (5)	36 (3)	8 (3)	-9 (3)	1 (4)
C(7)	51 (4)	56 (5)	38 (3)	3 (3)	-2 (3)	-5 (4)
C(8)	45 (4)	41 (4)	38 (3)	4 (3)	1 (3)	-3 (4)
C(9)	46 (4)	40 (4)	40 (3)	12 (3)	9 (3)	-4 (4)
C(10)	54 (4)	52 (5)	41 (3)	8 (3)	-5 (3)	-14 (4)
C(11)	49 (3)	43 (3)	38 (3)	-1 (3)	1 (3)	-1 (3)
C(12)	45 (4)	63 (4)	50 (3)	6 (3)	7 (3)	3 (3)
C(13)	42 (3)	49 (3)	48 (3)	11 (3)	-3 (3)	-4 (3)
C(14)	43 (3)	39 (3)	46 (3)	-3 (3)	2 (2)	-1 (3)
N(15)	35 (3)	41 (3)	40 (2)	7 (2)	3 (2)	-2 (2)
C(16)	42 (3)	51 (3)	44 (3)	6 (3)	-4 (3)	-2 (3)
C(20)	48 (4)	30 (4)	33 (3)	9 (3)	10 (3)	-6 (4)
O(21)	30 (2)	41 (2)	68 (2)	3 (2)	-5 (2)	7 (2)
O(22)	44 (2)	22 (2)	73 (2)	-5 (2)	-2 (2)	2 (2)
C(23)	26 (3)	28 (3)	42 (3)	0 (2)	7 (2)	0 (3)
O(24)	33 (2)	33 (2)	68 (2)	-10 (2)	4 (2)	1 (2)
C(25)	35 (3)	25 (3)	32 (3)	-7 (2)	-1 (2)	4 (3)
O(26)	35 (2)	32 (2)	38 (2)	-5 (1)	3 (2)	-1 (2)
C(27)	22 (3)	40 (4)	42 (4)	-7 (3)	-8 (3)	1 (3)
O(28)	53 (2)	36 (2)	41 (2)	-7 (2)	2 (2)	2 (2)
O(29)	74 (2)	27 (2)	41 (2)	5 (2)	7 (2)	4 (2)

Tabulka XVI Vodíkové koordináty ($\times 10^4$) a parametry
isotropního posunu ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) pro Formu B

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	10149	8958	12367	80
H(3A)	8710	6576	12062	80
H(7A)	6264	13354	12108	80
H(10A)	3292	8546	11480	80
H(11A)	2887	15004	11868	80
H(12A)	76	14092	11398	80
H(12B)	295	13097	11858	80
H(13A)	372	10840	11321	80
H(14A)	2636	15704	11082	80
H(14B)	4748	15344	11213	80
H(15A)	3600(70)	14000(60)	10578(14)	80
H(15B)	4860(70)	12850(60)	10867(14)	80
H(16A)	2302	11156	10672	80
H(16B)	894	12713	10688	80
H(23A)	7270	8427	10939	80
H(24A)	4680(70)	7400(60)	10401(15)	80
H(25A)	9419	9355	10397	80
H(26A)	6710(70)	9120(70)	9841(17)	80
H(29A)	7180(60)	13930(80)	10298(14)	80

Tabulka XVII. Atomové koordináty($\times 10^4$) a parametry ekvivalentního isotropního posunu (2×10^3) pro Formu C. (U(eq) je definován jako jedna třetina stopy ortogonalizovaného U_{jj} tenzoru.)

	x	y	z	U(eq)
N(1)	-159 (7)	10186 (3)	-1642 (7)	45 (1)
C(2)	-239 (10)	10333 (3)	-58 (10)	52 (2)
C(3)	1241 (10)	10446 (3)	959 (9)	50 (2)
N(4)	2878 (7)	10415 (3)	368 (6)	42 (1)
C(5)	3033 (8)	10257 (3)	-1310 (8)	33 (2)
C(6)	1520 (7)	10141 (3)	-2302 (8)	30 (2)
C(7)	1723 (7)	9967	-4007 (7)	32 (2)
C(8)	3381 (7)	9902 (3)	-4622 (7)	25 (1)
C(9)	4905 (7)	10018 (3)	-3648 (7)	25 (1)
C(10)	4759 (8)	10194 (3)	-2016 (8)	36 (2)
C(11)	6537 (7)	9881 (3)	-4655 (7)	31 (2)
C(12)	7003 (7)	9395 (3)	-4191 (7)	33 (2)
N(13)	5380 (6)	9102 (3)	-4292 (6)	27 (1)
C(14)	4292 (7)	9171 (3)	-5922 (7)	29 (1)
C(15)	4011 (7)	9668 (3)	-6277 (7)	28 (1)
C(16)	5826 (8)	9887 (3)	-6550 (8)	41 (2)
C(1X)	1541 (7)	7444 (3)	-5634 (8)	23 (1)
O(2X)	1182 (4)	7444 (2)	-7182 (5)	36 (1)
O(3X)	361 (5)	7474 (2)	-4418 (5)	38 (1)
C(4X)	3457 (6)	7425 (3)	-4997 (7)	24 (1)
O(5X)	3649 (5)	7280 (2)	-3247 (5)	32 (1)
C(6X)	4282 (7)	7881 (3)	-5336 (7)	25 (1)
O(7X)	3348 (4)	8230 (2)	-4482 (5)	28 (1)
C(8X)	6296 (7)	7900 (3)	-4948 (7)	22 (1)
O(9X)	7172 (5)	7560 (2)	-5428 (5)	37 (1)
O(10X)	6935 (5)	8241 (2)	-4266 (5)	35 (1)
O(1W)	3226 (6)	7996 (2)	-924 (5)	37 (1)
N(51)	3493 (6)	6295 (3)	3311 (7)	43 (1)
C(52)	3598 (9)	6141 (3)	4922 (9)	47 (2)
C(53)	2144 (9)	6031 (3)	5890 (8)	45 (2)
N(54)	494 (7)	6065 (3)	5313 (7)	43 (1)
C(55)	289 (8)	6228 (3)	3651 (7)	30 (1)
C(56)	1799 (7)	6340 (3)	2642 (8)	30 (2)
C(57)	1574 (8)	6528 (2)	950 (8)	32 (2)
C(58)	-95 (8)	6593 (3)	320 (7)	27 (1)

07.07.04

	x	y	z	U(eq)
C(59)	-1609 (7)	6472 (2)	1339 (7)	25 (1)
C(60)	-1436 (7)	6295 (3)	2965 (9)	35 (2)
C(61)	-3249 (8)	6621 (3)	334 (8)	32 (2)
C(62)	-3717 (7)	7097 (3)	850 (7)	33 (2)
N(63)	-2088 (6)	7392 (3)	720 (6)	26 (1)
C(64)	-1014 (7)	7329 (3)	-916 (6)	29 (1)
C(65)	-765 (7)	6828 (3)	-1308 (7)	30 (1)
C(66)	-2599 (8)	6612 (3)	-1564 (7)	36 (2)
C(1Y)	-2999 (7)	8598 (3)	27 (7)	26 (1)
O(2Y)	-3633 (5)	8257 (2)	745 (5)	35 (1)
O(3Y)	-3884 (5)	8934 (2)	-462 (5)	34 (1)
C(4Y)	-986 (6)	8611 (3)	-356 (7)	20 (1)
O(5Y)	-53 (4)	8261 (2)	523 (5)	28 (1)
C(6Y)	-163 (7)	9070 (3)	-16 (7)	23 (1)
O(7Y)	-328 (5)	9219 (2)	1725 (5)	33 (1)
C(8Y)	1746 (7)	9048 (3)	-658 (8)	24 (1)
O(9Y)	2954 (5)	9023 (2)	572 (5)	36 (1)
O(10Y)	2085 (5)	9039 (2)	-2209 (5)	37 (1)
O(2W)	54 (6)	8500 (2)	4066 (5)	39 (1)

Tabulka XVIII. Zjištěné délky vazeb [Å] a úhly[°] pro

L-tartrát Formy C.

Délky vazeb (Forma

N(1)-C(2)	1,294(8)	N(51)-C(52)	1,320(8)
N(1)-C(6) 1	1,369(7)	N(51)-C(56)	1,375(7)
C(2)-C(3) 1	1,396(10)	C(52)-C(53)	1,365(9)
C(3)-N(4) 1	1,316(8)	C(53)-N(54)	1,317(8)
N(4)-C(5) 1	1,377(8)	N(54)-C(55)	1,373(8)
C(5)-C(6)	1,407(8)	C(55)-C(60)	1,410(8)
C(5)-C(10)	1,421(9)	C(55)-C(56)	1,417(8)
C(6)-C(7)	1,417(8)	C(56)-C(57)	1,424(8)
C(7)-C(8)	1,349(8)	C(57)-C(58)	1,355(8)
C(8)-C(9)	1,407(8)	C(58)-C(59)	1,431(8)
C(8)-C(15)	1,526(8)	C(58)-C(65)	1,514(8)
C(9)-C(10)	1,362(8)	C(59)-C(60)	1,360(8)
C(9)-C(11)	1,511(8)	C(59)-C(61)	1,515(8)

C(11)-C(12)	1,534(8)	C(61)-C(62)	1,518(9)
C(11)-C(16)	1,545(8)	C(61)-C(66)	1,539(8)
C(12)-N(13)	1,501(7)	C(62)-N(63)	1,511(7)
N(13)-C(14)	1,504(6)	N(63)-C(64)	1,508(6)
q14)-C(15)	1,525(8)	C(64)-C(65)	1,537(8)
C(15)-C(16)	1,528(8)	C(65)-C(66)	1,533(8)
C(1X)-O(2X)	1,216(6)	C(1Y)-O(3Y)	1,259(7)
C(1X)-O(3X)	1,295(6)	C(1Y)-O(2Y)	1,254(7)
C(1X)-C(4X)	1,518(7)	C(1Y)-C(4Y)	1,543(8)
C(4X)-O(5X)	1,417(6)	C(4Y)-O(5Y)	1,424(6)
C(4X)-C(6X)	1,517(8)	C(4Y)-C(6Y)	1,526(8)
C(6X)-O(7X)	1,419(7)	C(6Y)-O(7Y)	1,413(7)
C(6X)-C(8X)	1,541(7)	C(6Y)-C(8Y)	1,521(8)
C(8X)-O(10X)	1,240(7)	C(8Y)-O(10Y)	1,219(6)
C(8X)-O(9X)	1,267(7)	C(8Y)-O(9Y)	1,306(7)

Vazebné úhly (Forma

C(2)-N(1)-C(6)	115,5(6)	C(52)-N(51)-C(56)	115,6(5)
N(1)-C(2)-C(3)	124,4(7)	N(51)-C(52)-C(53)	123,4(6)
N(4)-C(3)-C(2)	122,2(6)	N(54)-C(53)-C(52)	123,6(6)
C(3)-N(4)-C(5)	115,6(5)	C(53)-N(54)-C(55)	116,0(5)
N(4)-C(5)-C(6)	121,1(6)	N(54)-C(55)-C(60)	119,6(5)
N(4)-C(5)-C(10)	119,0(5)	N(54)-C(55)-C(56)	120,4(5)
C(6)-C(5)-C(10)	119,8(6)	C(60)-C(55)-C(56)	120,0(5)
N(1)-C(6)-C(5)	121,3(6)	N(51)-C(56)-C(55)	121,0(6)

Vazebné úhly (Forma

N(1)-C(6)-C(7)	118,9(5)	N(51)-C(56)-C(57)	118,8(5)
C(5)-C(6)-C(7)	119,9(5)	C(55)-C(56)-C(57)	120,1(5)
C(8)-C(7)-C(6)	118,8(5)	C(58)-C(57)-C(56)	119,0(5)
C(7)-C(8)-C(9)	121,9(5)	C(57)-C(58)-C(59)	120,4(5)
C(7)-C(8)-C(15)	130,5(5)	C(57)-C(58)-C(65)	131,4(5)
C(9)-C(8)-C(15)	107,4(5)	C(59)-C(58)-C(65)	107,9(5)
C(10)-C(9)-C(8)	120,9(5)	C(60)-C(59)-C(58)	121,9(5)
C(10)-C(9)-C(11)	130,2(5)	C(60)-C(59)-C(61)	130,8(5)
C(8)-C(9)-C(13)	108,7(5)	C(58)-C(59)-C(61)	107,1(5)
C(9)-C(10)-C(5)	118,7(5)	C(59)-C(60)-C(55)	118,7(5)
C(9)-C(11)-C(12)	108,9(5)	C(59)-C(61)-C(62)	109,2(5)
C(9)-C(11)-C(16)	101,6(5)	C(59)-C(61)-C(66)	102,4(5)
C(12)-C(11)-C(16)	107,9(5)	C(62)-C(61)-C(66)	109,8(5)
N(13)-C(12)-C(11)	110,8(5)	N(63)-C(62)-C(61)	109,8(5)
C(14)-N(13)-C(12)	113,6(4)	C(64)-N(63)-C(62)	114,9(4)
N(13)-C(14)-C(15)	110,8(4)	N(63)-C(64)-C(65)	110,6(4)
C(16)-C(15)-C(14)	108,6(5)	C(58)-C(65)-C(66)	101,8(4)
C(16)-C(15)-C(8)	101,6(4)	C(58)-C(65)-C(64)	109,1(4)
C(14)-C(15)-C(8)	109,8(4)	C(66)-C(65)-C(64)	108,9(5)
C(15)-C(16)-C(11)	99,7(4)	C(65)-C(66)-C(61)	99,3(4)
O(2X)-C(1X)-O(3X)	123,7(5)	O(3Y)-C(1Y)-O(2Y)	125,2(5)
O(2X)-C(1X)-C(4X)	121,2(5)	O(3Y)-C(1Y)-C(4Y)	116,1(5)
O(3X)-C(1X)-C(4X)	115,1(5)	O(2Y)-C(1Y)-C(4Y)	118,7(5)
O(5X)-C(4X)-C(6X)	113,4(4)	O(5Y)-C(4Y)-C(6Y)	112,3(4)
O(5X)-C(4X)-C(1X)	114,0(4)	O(5Y)-C(4Y)-C(1Y)	111,8(4)
C(6X)-C(4X)-C(1X)	107,5(4)	C(6Y)-C(4Y)-C(1Y)	112,7(4)
O(7X)-C(6X)-C(4X)	112,0(4)	O(7Y)-C(6Y)-C(8Y)	114,1(4)
O(7X)-C(6X)-C(8X)	111,8(4)	O(7Y)-C(6Y)-C(4Y)	113,9(4)
C(4X)-C(6X)-C(8X)	113,7(4)	C(8Y)-C(6Y)-C(4Y)	106,7(4)
O(10X)-C(8X)-O(9X)	125,6(5)	O(10Y)-C(8Y)-O(9Y)	123,7(5)
O(10X)-C(8X)-C(6X)	119,3(5)	O(10Y)-C(8Y)-C(6Y)	121,4(5)
O(9X)-C(8X)-C(6X)	115,1(5)	O(9Y)-C(8Y)-C(6Y)	114,9(5)

Tabulka XIX Parametry anisotropního posunu

(Å²*x 10³) pro Formu C.

Exponent faktoru anisotropního posunu má tvar:

$$-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11} + \dots + 2hk a^* b^* U_{12}]$$

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
N(1)	42 (4)	46 (4)	46 (4)	-8 (3)	4 (3)	0 (3)
C(2)	53 (5)	51 (5)	52 (5)	-5 (4)	9 (4)	3 (4)
C(3)	63 (5)	40 (4)	49 (4)	-2 (4)	19 (4)	11 (4)
N(4)	59 (4)	30 (3)	37 (3)	-8 (3)	-7 (3)	11 (3)
C(5)	44 (4)	19 (3)	35 (4)	1 (3)	-8 (3)	9 (3)
C(6)	27 (3)	25 (4)	39 (4)	1 (3)	3 (3)	3 (3)
C(7)	30 (4)	36 (4)	30 (4)	-1 (3)	-10 (3)	4 (3)
C(8)	28 (4)	27 (3)	19 (3)	1 (2)	-4 (3)	3 (3)
C(9)	27 (3)	20 (3)	29 (4)	4 (3)	-9 (3)	0 (3)
C(10)	33 (4)	32 (4)	44 (4)	-8 (3)	-14 (3)	-4 (3)
C(11)	30 (3)	26 (4)	38 (4)	0 (3)	-1 (3)	-6 (3)
C(12)	22 (3)	44 (4)	34 (3)	0 (3)	0 (3)	0 (3)
N(13)	27 (3)	32 (3)	21 (3)	1 (2)	0 (2)	1 (2)
C(14)	26 (3)	34 (4)	27 (3)	-4 (3)	-11 (3)	-1 (3)
C(15)	24 (3)	29 (4)	30 (3)	7 (3)	-5 (3)	-2 (3)
C(16)	42 (4)	41 (4)	39 (4)	5 (3)	7 (3)	-2 (3)
C(1X)	23 (3)	19 (3)	28 (4)	-1 (3)	8 (3)	1 (3)
O(2X)	28 (2)	56 (3)	25 (2)	-7 (2)	-2 (2)	-1 (2)
O(3X)	19 (2)	69 (3)	26 (2)	8 (2)	5 (2)	2 (2)
C(4X)	19 (3)	30 (3)	24 (3)	5 (3)	-1 (2)	1 (3)
O(5X)	29 (2)	34 (2)	33 (2)	5 (2)	-5 (2)	8 (2)
C(6X)	20 (3)	28 (3)	26 (3)	-1 (3)	2 (2)	1 (3)
O(7X)	21 (2)	25 (2)	36 (2)	-3 (2)	5 (2)	4 (2)
C(8X)	21 (3)	30 (4)	16 (3)	-2 (3)	1 (2)	5 (3)
O(9X)	19 (2)	43 (3)	49 (3)	-10 (2)	-1 (2)	4 (2)
O(1 OX)	26 (2)	35 (3)	45 (2)	-10 (2)	-7 (2)	-1 (2)
O(1W)	28 (2)	47 (3)	35 (2)	-9 (2)	1 (2)	-1 (2)
N(51)	29 (3)	47 (4)	54 (4)	7 (3)	-3 (3)	8 (3)
C(52)	44 (4)	46 (4)	51 (5)	11 (4)	-9 (4)	4 (3)
C(53)	50 (5)	48 (4)	35 (4)	2 (3)	-4 (3)	10 (4)
N(54)	53 (4)	40 (3)	37 (3)	4 (3)	5 (3)	8 (3)
C(55)	34 (4)	28 (3)	27 (3)	5 (3)	4 (3)	3 (3)
C(56)	28 (4)	25 (3)	36 (4)	-5 (3)	2 (3)	2 (3)
C(57)	30 (4)	34 (4)	32 (4)	4 (3)	7 (3)	3 (3)
C(58)	32 (4)	24 (4)	24 (3)	-1 (3)	5 (3)	-1 (3)

07.07.04

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C (59)	22 (3)	21 (3)	33 (4)	0 (3)	1 (3)	-2 (3)
C (60)	25 (3)	32 (4)	49 (4)	3 (3)	10 (3)	-3 (3)
C (61)	26 (3)	30 (4)	40 (4)	2 (3)	-6 (3)	-6 (3)
C (62)	25 (3)	35 (4)	38 (4)	4 (3)	0 (3)	-2 (3)
N (63)	25 (3)	27 (3)	27 (3)	-2 (2)	5 (2)	1 (2)
C (64)	36 (3)	33 (4)	18 (3)	2 (3)	8 (3)	1 (3)
C (65)	35 (3)	33 (4)	21 (3)	-5 (3)	3 (3)	6 (3)
C (66)	42 (4)	32 (4)	33 (4)	-6 (3)	-6 (3)	2 (3)
C (1Y)	23 (3)	38 (4)	17 (3)	-1 (3)	-6 (2)	0 (3)
O (2Y)	21 (2)	42 (3)	43 (2)	11 (2)	5 (2)	-2 (2)
O (3Y)	19 (2)	41 (3)	44 (3)	11 (2)	3 (2)	8 (2)
C (4Y)	18 (3)	22 (3)	21 (3)	3 (2)	-1 (2)	4 (3)
O (5Y)	21 (2)	31 (2)	30 (2)	3 (2)	-2 (2)	4 (2)
C (6Y)	23 (3)	30 (3)	17 (3)	4 (3)	1 (2)	7 (3)
O (7Y)	32 (2)	37 (3)	31 (3)	-3 (2)	6 (2)	7 (2)
C (8Y)	23 (3)	16 (3)	33 (4)	3 (3)	-2 (3)	-4 (2)
O (9Y)	19 (2)	61 (3)	27 (2)	-9 (2)	-6 (2)	5 (2)
O (10Y)	28 (2)	57 (3)	24 (2)	4 (2)	6 (2)	1 (2)
O (2W)	32 (2)	5050 (3)	35 (3)	7 (2)	-2 (2)	3 (2)

Tabulka XX Vodíkové koordináty ($\times 10^4$) a parametry
isotropního posunu ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) pro Formu C

	x	y	z	U(eq)
H(2)	-1359	10366	435	80
H(3)	1066	10546	2094	80
H(7)	732	9899	-4690	80
H(10)	5770	10272	-1377	80
H(11)	7541	10086	-4476	80
H(12A)	7896	9284	-4990	80
H(12B)	7499	9383	-3021	80
H(13X)	5710 (100)	8750 (30)	-4290 (90)	80
H(13Y)	4660 (100)	9130 (30)	-3380 (100)	80
H(14A)	3147	9025	-5797	80
H(14B)	4897	9035	-6903	80
H(15)	3202	9720	-7264	80
H(16A)	5715	10190	-6996	80
H(16B)	6570	9712	-7324	80
H(3XX)	-980 (110)	7490 (30)	-4900 (90)	80
H(4X)	4082	7208	-5730	80
H(5XX)	3350 (100)	7550 (30)	-2600 (100)	80
H(6X)	4144	7936	-6589	80
H(7XX)	3230 (100)	8210 (30)	-3240 (100)	80
H(1WX)	2060 (110)	8070 (30)	-390 (90)	80
H(1WY)	4280 (110)	8050 (30)	-270 (100)	80
H(52)	4720	6106	5423	80
H(53)	2329	5927	7019	80
H(57)	2559	6605	286	80
H(60)	-2435	6220	3610	80
H(61)	-4250	6416	511	80
H(62A)	-4647	7211	87	80
H(62B)	-4158	7101	2035	80
H(63X)	-2480 (100)	7730 (30)	650 (90)	80
H(63Y)	-1300 (100)	7360 (30)	1730 (100)	80
H(64A)	141	7470	-772	80
H(64B)	-1620	7471	-1889	80
H(65)	16	6777	-2307	80
H(66A)	-2509	6308	-2010	80
H(66B)	-3358	6788	-2329	80
H(4Y)	-860	8553	-1607	80
H(5YX)	-140 (100)	8240 (30)	1670 (100)	80
H(6Y)	-797	9286	-757	80
H(7YX)	-100 (110)	9020 (30)	2280 (100)	80
H(9YX)	4230 (110)	8990 (30)	40 (90)	80
H(2WX)	1040 (110)	8370 (30)	4630 (100)	80
H(2WY)	-990 (110)	8380 (30)	4830 (100)	80

Práškové rentgenové difrakční vzory pro formy B a C byly vypočteny z hodnot pro jednotlivý krystal získaných pro každý L-tartrát s použitím XFOG a XPOW počítačových programů, které jsou poskytovány jako součást počítačové knihovny SHELXTL™. Vypočtený práškový vzor pro Formu B je ukázán na Obr. 4A. Vypočtený práškový vzor pro Formu C je ukázán na Obr. 4B.

Porovnání stanoveného práškového vzoru Formy B a výsledků vypočteného vzoru je znázorněno překrytím práškových rentgenových difrakčních vzorů na Obr. 5A. Dolní pás odpovídá vypočtenému práškovému vzoru (z výsledků pro jednotlivý krystal) a horní pás odpovídá reprezentativnímu experimentálnímu práškovému vzoru. Obecné srovnání mezi dvěma pásy ukazuje shodu mezi práškovým vzorkem a odpovídající strukturou jednotlivého krystalu.

Porovnání stanoveného práškového vzoru Formy C a výsledků vypočteného vzoru je znázorněno na překrytím práškových rentgenových difrakčních vzorů na Obr. 5B. Dolní pás odpovídá vypočtenému práškovému vzoru (z výsledků pro jednotlivý krystal) a horní pás odpovídá reprezentativnímu experimentálnímu práškovému vzoru. Obecné srovnání mezi dvěma pásy ukazuje shodu mezi práškovým vzorkem a odpovídající strukturou jednotlivého krystalu.

NMR pevného stavu

Formy A, B a C L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaenu byly charakterizovány metodou NMR pevného stavu. Vzorek, přibližně o 300 mg, byl uzavřen do 7 mm ZrO trubičky. ¹³C NMR spektra byla získána s použitím křížové polarizace při magickém úhlu rotace (CPMAS) při

295 K na přístroji Bruker 7 mm WB MAS vzorek umístěný do širokého otvoru Bruker Avance DRX 500 MHz NMR spektrometru. Vzorky byly podrobeny rotaci 7 kHz. Kontaktní doba trvání křížové polarizace byla 1 ms. Celkový počet 512 snímání (skenů) byl získán pro většinu vzorků v čase přibližně 30 minut.

Jako referenční, externí vzorek byl použit adamantan se signálem methyly většinou nad 29,5 ppm. Výsledná ^{13}C NMR CPMAS spektra Forem A, B a C jsou ukázána na Obr. 7A, 7B a 7C v daném pořadí. Vzorky se chovaly dobře z hlediska kvality spektra pevného stavu. Rozlišení bylo dobré a citlivost byla přijatelná. Znaky spekter všech sloučenin se podstatně lišily od všech ostatních, což ukazuje, že NMR pevného stavu může snadno odhalit malé fyzikálně/chemické rozdíly mezi vzorky.

Všechny píky označené hvězdičkami (*) jsou postranní rotační pásy na Obrázcích 7A, 7B a 7C v daném pořadí. Postranní rotační pásy jsou posunuty v násobcích rotačních frekvencí po obou stranách skutečných píků (středových pásů). Rychlost rotace byla nastavena na 7 kHz, která při 500 MHz magnetu převádí na 55,7 ppm. Intenzity postranních pásů závisí na rychlosti rotace (vyšší rychlost nižší intenzita postranních pásů) a na velikosti anisotropního přínosu chemického stínění pro daný uhlík. Snadno mohou být rozlišeny od středových pásů pokusy s různou rotační rychlostí. Karbonyl a aromatická místa mají tendenci k velmi intenzivním postranním pásům, vzhledem k jejich velké anisotropii chemického stínění. CH a CH_2 typy uhlíků dávají vznik relativně malým rotačním postranním pásům. Methylové skupiny (CH_3) obvykle nevytvářejí žádné postranní pásy.

Hlavní píky odezvy (pod 100 ppm $\pm$ 0,1 ppm) pro spektrum uhlíku v pevném stavu forem A, B a C L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu jsou uvedeny v Tabulce XXI

Tabulka XXI Hlavní píky odezvy ¹³C-NMR pevného stavu pro Formy A, B a C L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (Uvedeny jsou pouze píky pod 100 ppm) (Adamantanový Standard 29,5 ppm).

FORMA A ¹³ C (ppm) Pevný stav	FORMA B ¹³ C (ppm) Pevný stav	FORMA C ¹³ C (ppm) Pevný stav
178,4	179,2	179,0
149,3	178,0	176,1
147,4	147,4	147,5
145,1	145,2	144,5
122,9	144,4	124,6
	124,8	
	122,5	

L-Tartrát, D-tartrát, D.L-tartrát a meso-tartrát podle vynálezu (dále "aktivní soli") mohou být podávány orálně, transdermálně (např. pomocí náplasti), intranasálně, sublinguálně, rektálně, parenterálně nebo topikálně.

Výhodné je podávání transdermální a orální.

Aktivní sůl je, nejvhodněji podávána v rozmezí dávkování od asi 0,01 mg až do asi 1500 mg na den, výhodně od asi 0,1 do asi 300 mg na den v jedné nebo v rozdělených dávkách, i když odchylky mohou být nezbytné v závislosti na hmotnosti a stavu subjektu, který je léčen a zejména na vybraném

způsobu podávání. Avšak nejvhodněji je používána úroveň dávkování, která je v rozmezí od asi 0,001 mg do asi 10 mg na kg tělesné hmotnosti na den. Odchyłky se mohou přesto vyskytovat v závislosti na hmotnosti a stavu osob, které jsou léčeny a jejich individuální odpovědi na uvedené léčivo, stejně jako na typu zvoleného farmaceutického prostředku a časové periodě a intervalu, během kterého probíhá podávání. V některých případech, úroveň dávkování pod dolní hranicí výše uvedeného rozmezí může být více než odpovídající, zatímco v jiných případech může být použito ještě vyšší dávkování, aniž by způsobilo nějaké škodlivé vedlejší účinky, za předpokladu, že takové vyšší dávky jsou nejprve rozděleny do několika malých dávek podávaných během dne.

Aktivní sůl může být podávána samotná nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly, některým z výše uvedených způsobů. Zejména je možno aktivní sůl podávat v široké rozmanitosti různých dávkovacích forem, jako např. mohou být kombinovány s různými farmaceuticky přijatelnými inertními nosiči ve formě tablet, tobolek, transdermálních náplastí, pastilek, pilulek, tvrdých bombónů, prášků, sprejů, krémů, balzámů, čípků, želé, gelů, past, lotionů, mastí, vodných suspenzí, injekčních roztoků, elixírů, syrupů, a pod.. Takové nosiče zahrnují pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla. Přídavně, orální farmaceutické kompozice mohou být vhodně oslazeny a/nebo ochuceny. Obecně, aktivní sůl je přítomna v těchto dávkovacích formách v koncentracích v rozmezí od asi 5,0 % do asi 70 % hmotn..

Pro orální podávání tablety obsahující různé excipienty, jako je mikrokryсталická celulóza, citrát sodný, uhličitan vápenatý, dikalcium fosfát a glycin mohou být použity vedle různých disintegrantů, jako je škrob (výhodně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a některé komplexy silikátů, společně s granulačními pojivy, jako polyvinylpyrrolidon, sacharóza, želatina a klovatina. Přídavně, lubrikační činidla, jako je stearát hořečnatý, laurylsíran sodný a talek mohou být použity pro účely tabletizace. Pevné kompozice podobného typu mohou být použity také jako náplně v želatinových tobolkách; výhodně materiály v tomto spojení také zahrnují laktózu nebo mléčný cukr, stejně jako polyethylenglykoly s vysokou molekulovou hmotností. Když jsou požadovány vodné suspenze a/nebo elixíry pro orální podávání aktivní složka může být kombinována s různými sladidly nebo ochucovadly, barvicími látkami a, je-li to žádoucí, emulzifikátory a/nebo suspendačními činidly, společně s ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerin a jejich různé kombinace.

Pro parenterální podávání, může být použit roztok aktivní soli buď v sezamovém nebo podzemnicovém oleji nebo v vodném propylenglykolu. Vodné roztoky by měly být vhodně pufrované (výhodně pH vyšší než 8), je-li to nutné, a kapalně ředidlo se upraví na izotonické. Tyto vodné roztoky jsou vhodné pro intravenózní injekční účely. Olejové roztoky jsou vhodné pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekční účely. Příprava všech těchto roztoků za sterilních podmínek je snadno proveditelná standardními farmaceutickými technikami, které jsou odborníkům v oboru známe.

Rovněž je možno podávat aktivní sůl topikálně což může být prováděno pomocí krémů, náplastí, želé, gelů, past, mastí a podobně, v souladu se standardní farmaceutickou praxí.

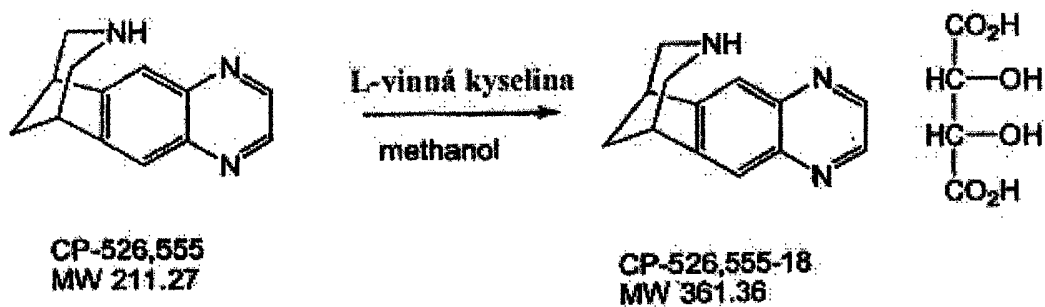
Příklady

Následující příklady ilustrují metody a sloučeniny podle předloženého vynálezu.

Vynález však není omezen těmito specifickými příklady

Příklad 1

L-tartrát 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (Bezvodý polymorf Forma B)



Čistá nádoba byla naplněna L-vinnou kyselinou (780 gramů, 1,1 ekv.) a methanolem (7,5 l). Obsah nádoby byl míchán do vytvoření roztoku a byl zfiltrován do

krystalizační nádoby. Volná báze 5,8,14-triazatetra-cyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (992 gramů) a methanol (7,5 l) byly rozpuštěny v nádobě; směs byla udržována mezi 20 až 25 °C. Roztok volné báze 5,8,14-triazatetra-cyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu byl přidán během 45 minut k roztoku L-vinné kyseliny přes filtr pro získání roztoku bez nečistot a vláken. Produkt se nechal míchat při 20 až 25 °C přes noc a pak byl izolován filtrací. Produkt byl vysušen za vakua při 35 až 45 °C za vzniku 1618,4 gramů (95,4 %) L-tartrátu 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu Forma B (MH 361,36). Teplota tání 210,5 °C; ověřena jako Forma B práškovou rentgenovou difrakcí.

Příklad 2

L-tartrát 5,8,14-triazatetra-cyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu
(Bezvodý polymorf, Forma A)

Reaktor byl naplněn volnou bází 5,8,14-triazatetra-cyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu (2 g; 0,0095 mol, 1,0 ekv.) a methanolem (60 ml, 30 ml/g). Směs byla míchána při 20 až 25 °C až do úplného rozpuštění. Druhý reaktor obsahující roztok L-vinné kyseliny (1,55 g, 0,0103 mol, 1,1 ekv.) rozpuštěné v methanolu (60 ml, 30 ml/g) byl zahříván k refluxu v methanolu (tj., 60 až 66 °C). Roztok volné báze byl přidáván k roztoku L-vinné kyseliny při teplotě refluxu methanolu během 20 minut. Výsledná směs byla ochlazená na 20 až 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se nechala míchat po dobu přibližně 2 hodin a následovala izolace produktu filtrací.

Pevný produkt byl proprán methanolem (10 ml), potom byl vysušen za vakua při 30 °C až 35 °C za vzniku 3,3 gramů (97 %) L-tartrátu 5,8,14-triazatetra-cyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu Formy A. Identifikace produktu jako Formy A byla provedena PXRD, jako porovnání se standardními vzorky,

Příklad 3

L-tartrát 5,8,14-triazatetra-
cyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu
(Forma C)

Příprava CP-526, 555-18 Forma C z Formy A nebo

Formy B:

L-tartrát Forma B (~5g) byl rozpuštěn ve vodě (10 až 15 ml). Byl přidán acetonitril (200 až 300 ml) a Forma C byla vytvořena jako bílý precipitát. Výsledná směs se nechala míchat po dobu 10 minut a potom filtrována. Vlhký koláč se potom nechal vysušit vzduchem. Produkt byl stanoven jako Forma C NIR spektroskopií, DSC a PXRD analýzami. Tento postup může být prováděn s Formou A za vzniku Formy C.

Příklad 4

L- L-tartrát 5,8,14-triazatetra-
cyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaenu
(Forma A)

Příprava Formy A z Formy C: L-tartrátová sůl
Forma C (~2g) byla přidána k 200 až 300 ml horkého ethanolu (~75 °C) a nechala se míchat po dobu 30 minut. Vzorek byl filtrován horký a potom vysušen při 45 °C

ve vakuové sušárně (vnitřní vakuum). Materiál byl stanoven jako Forma A pomocí NIR spektroskopie, DSC a PXRD analýzami.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-tartrát.

2. Sloučenina podle nároku 1, kterou je L-tartrát a je bezvodá.

3. Sloučenina podle nároku 2, charakterizovaná v podstatě nejméně jedním z následujících práškových rentgenových difrakčních píků vyjádřených jako 2 θ měřených se zářením mědi vybraným z: 6,1, 16,8 a 21,9.

4. Sloučenina podle nároku 2, charakterizovaná v podstatě následujícími hlavními píky rentgenového difrakčního vzoru vyjádřeno v 2 θ a d-rozestupech při měření se zářením mědi:

Úhel 2 θ	d-hodnota (Å)
6,1	14,5
12,2	7,2
13,0	6,8
14,7	6,0
16,8	5,3
19,4	4,6
21,9	4,1
24,6	3,6

5. Sloučenina podle nároku 3, která je charakterizována v podstatě píky odezvy ¹³C NMR pevného stavu při 178,4, 145,1 a 122,9 ppm.

6. Sloučenina podle nároku 2 charakterizovaná v podstatě nejméně jedním píkem rentgenového práškového difrakčního vzoru vyjádřeného jako 2θ měřených se zářením mědi vybraným z: 5,9 a 21,8.

7. Sloučenina podle nároku 2, která má práškový rentgenový difrakční vzor charakterizovaný v podstatě hlavními píky rentgenového difrakčního vzoru vyjádřeno v 2θ a d-rozestupech při měření se zářením mědi:

Úhel 2θ	d-hodnota (Å)
5,9	15,0
12,8	6,9
14,4	6,1
15,3	5,8
16,9	5,2
17,2	5,2
21,8	4,1
23,8	3,7
25,1	3,5

8. Sloučenina podle nároku 6, která je charakterizována v podstatě hlavními píky odezvy ^{13}C NMR pevného stavu při: 179,2, 178,0, 144,4, 124,8 a 122,5 ppm.

9. Sloučenina podle nároku 1, kterou je L-tartrát a hydrát.

10. Sloučenina podle nároku 9 charakterizovaná v podstatě nejméně jedním píkem rentgenového práškového difrakčního vzoru vyjádřeného jako 2θ měřených se zářením mědi vybraným z: 11,8, 16,5, 23,1 a 26,5.

11. Sloučenina podle nároku 9, která má práškový rentgenový difrakční vzor charakterizovaný v podstatě hlavními píky rentgenového difrakčního vzoru vyjádřeno v 2θ a d-rozestupech při měření se zářením mědi:

Úhel 2θ	d-hodnota (Å)
5,9	15,1
11,8	7,5
16,5	5,4
21,2	4,2
23,1	3,8
23,8	3,7
26,5	3,4

12. Sloučenina podle nároku 10, která je charakterizována v podstatě píky odezvy ^{13}C NMR pevného stavu při: 179,0, 176,1, 147,5 a 144,5 ppm.

13. Farmaceutická kompozice vyznačující se tím že zahrnuje farmaceuticky přijatelný nosič a sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1, 2, 3, 6, 9 a 10.

14. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1, 2, 3, 6, 9 a 10 výrobě léčiva pro léčení zánětlivé nemoci střeva, ulcerativní kolitidy, pyoderma gangrenosum, Crohnovy choroby, syndromu dráždivého střeva, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitidy, vazokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární poruchy, autismu, poruch spánku, jet lag, amyotrofní laterální sklerózy (ALS), kognitivní dysfunkce, lékem/toxinem-indukované poruchy orientace vyvolané alkoholem, barbituráty, nedostatky

vitaminů, rekreačními drogami, olovem, arsenem nebo rtutí;
nemocemi indukovaných poruch orientace vyvolaných
Alzheimerovou nemocí senilní demencí, vaskulární demencí,
Parkinsonovou nemocí, roztroušenou sklerózou, AIDS,
encefalitidou, traumatem, renální a hepatickou
encefalopatií, hypothyroidismem, Pickovou nemocí,
Korsakoffovým syndromem a frontální a subkortikální
demencí; hypertenze, bulimie, anorexie, obezity, srdeční
arytmie, gastrické kyselé hypersekrece, vředů,
feochromocytoma, progresivní supramuskulární obrny;
chemických závislostí a návyků na nikotin tabákové výrobky,
alkohol, benzodiazepinů, barbituráty, opiáty nebo kokain;
bolesti hlavy, migrén, mrtvice, traumatického mozkového
poranění (TBI), obsesivně-kompulsivní poruchy (OCD),
psychóz, Huntingtonovy chorey, tardované dyskinesie,
hyperkinesie, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové
demence, s věkem spojeného poklesu orientace, epilepsie,
včetně petit mal absence epilepsie, hyperaktivní poruchy
deficitu pozornosti (ADHD), Tourettova syndromu.

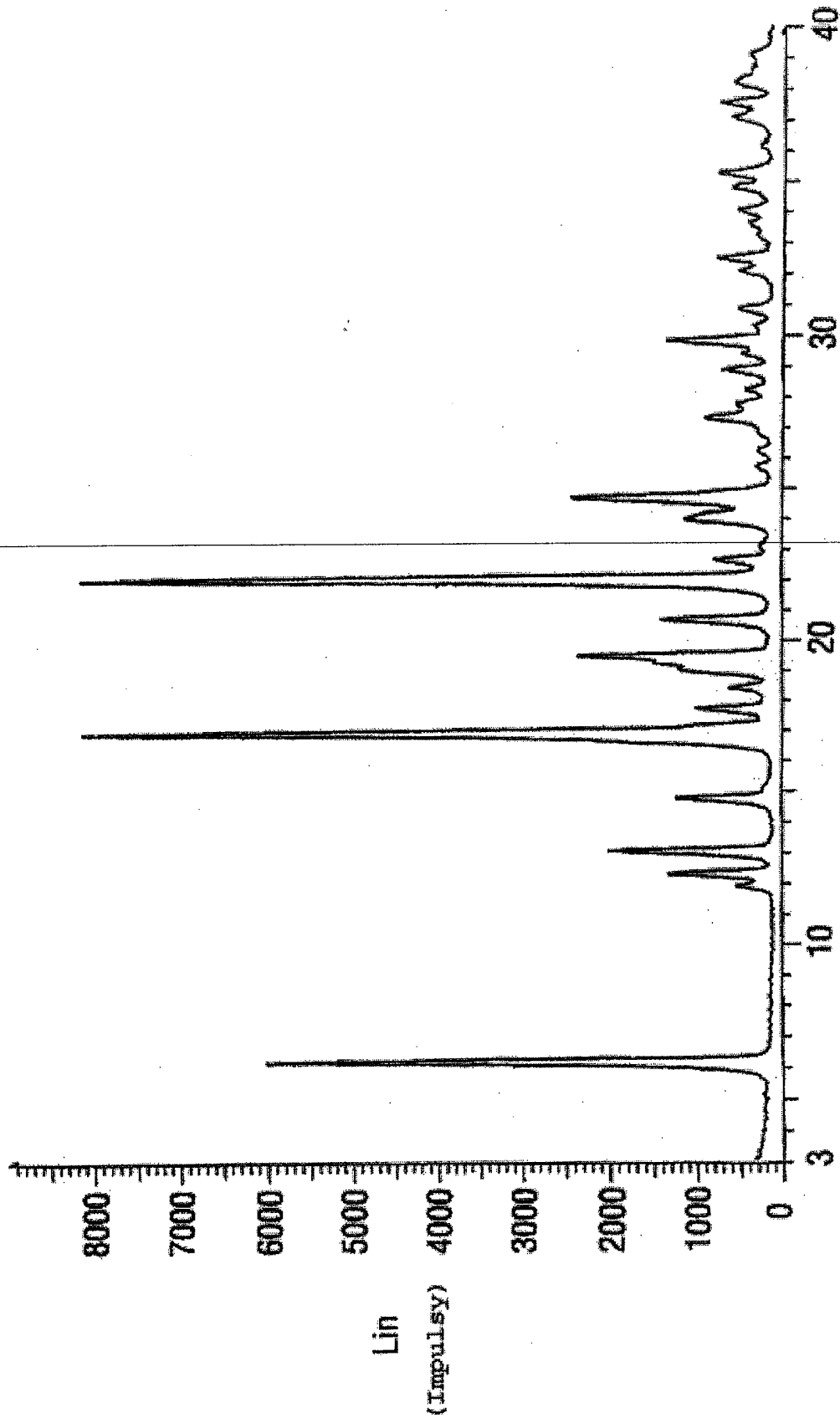
15. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1,
2, 3, 6, 9 a 10 při výrobě léčiva pro léčení závislosti na
nikotinu, návyku a pro jeho odstranění.

07.07.04

2003-2916

1/20

OBR. 1



2-Theta-stupnice

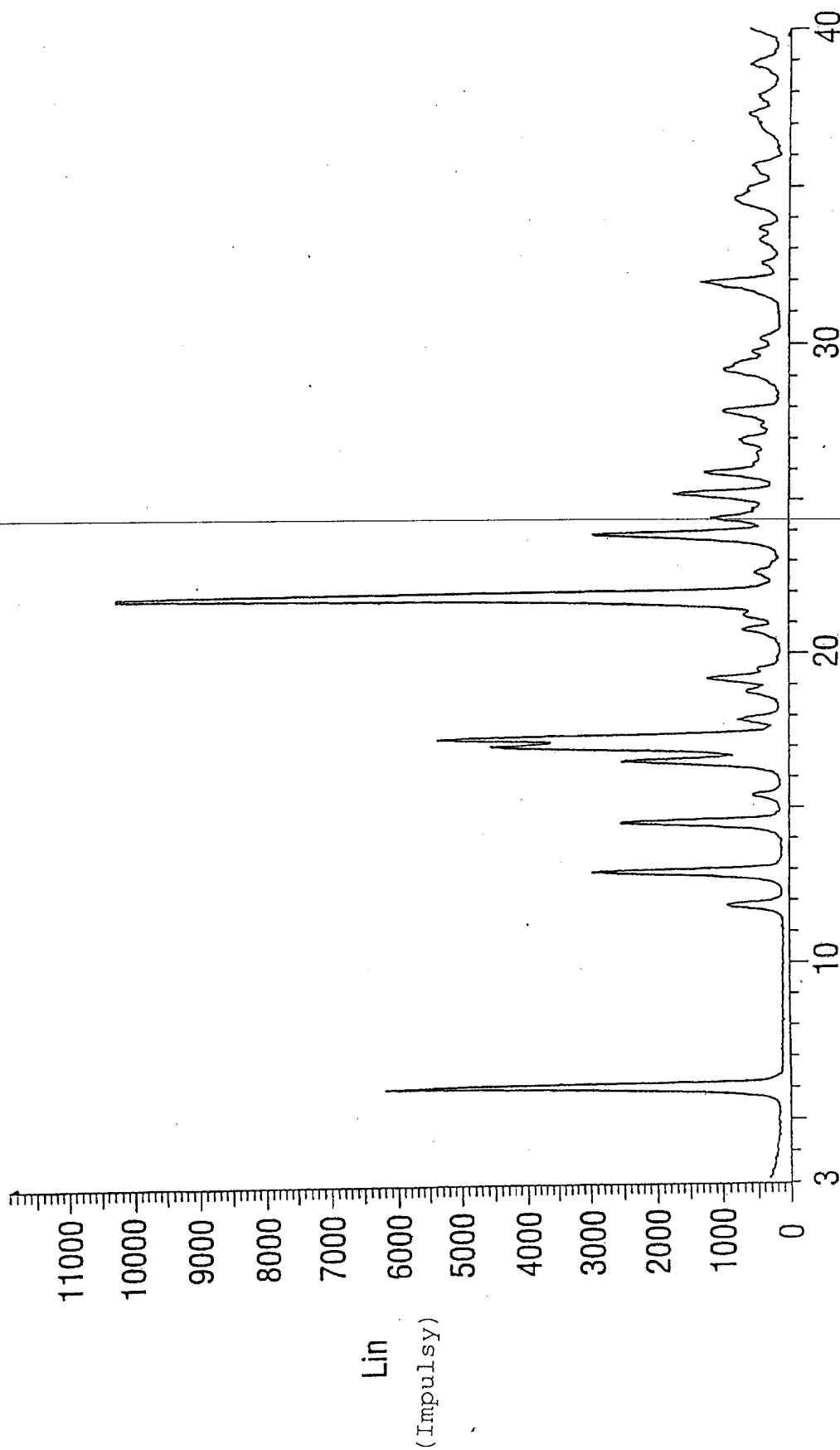
07.07.04

2003-2916

07.07.04 14:00

2/20

OBR. 2



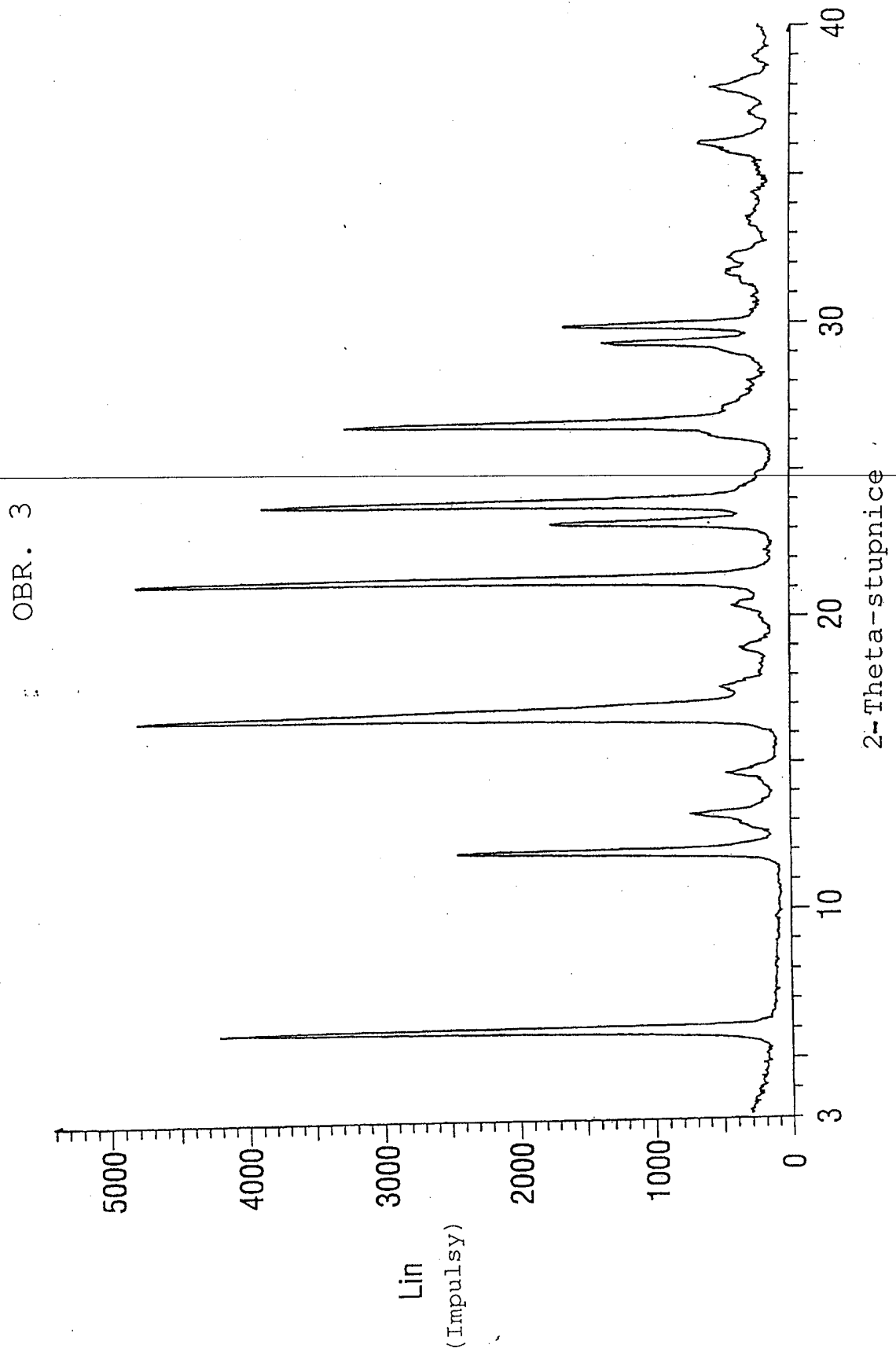
2-Theta-stupnice

07 07 04

WOLFE

1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 26

3/20



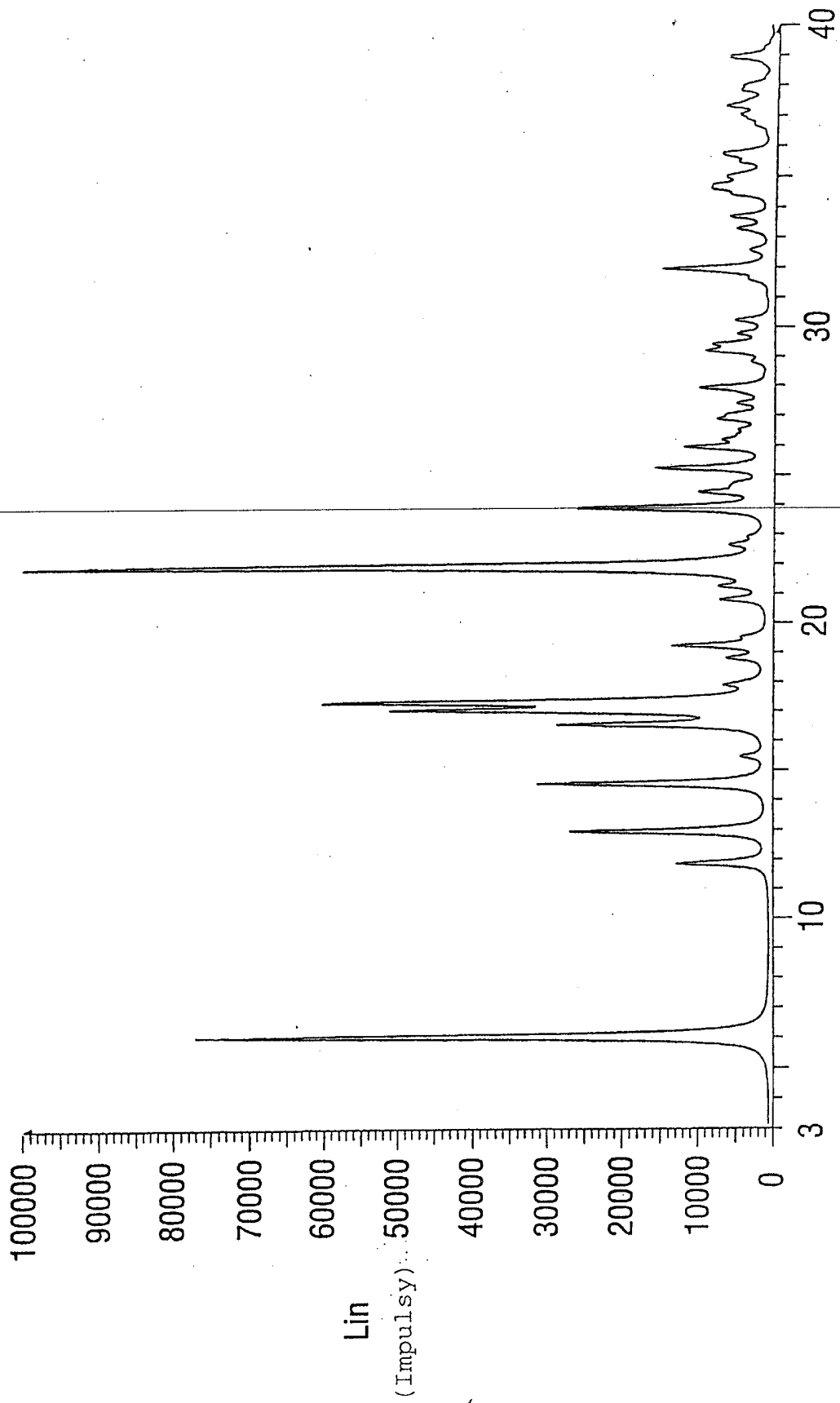
07.07.04

01/000000

01/000000

4/20

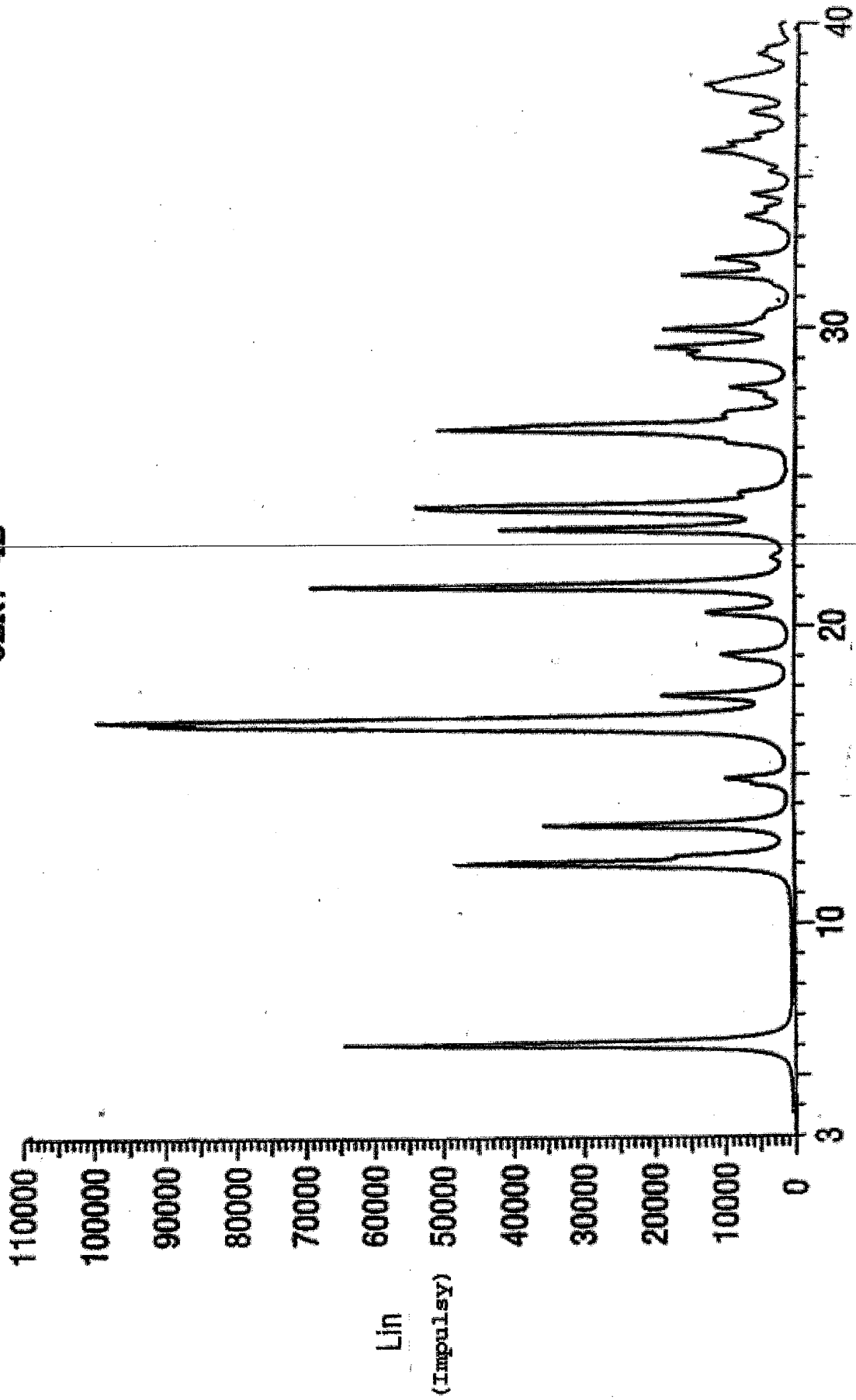
OBR: 4A



07.07.04

5/20

OER. 4B

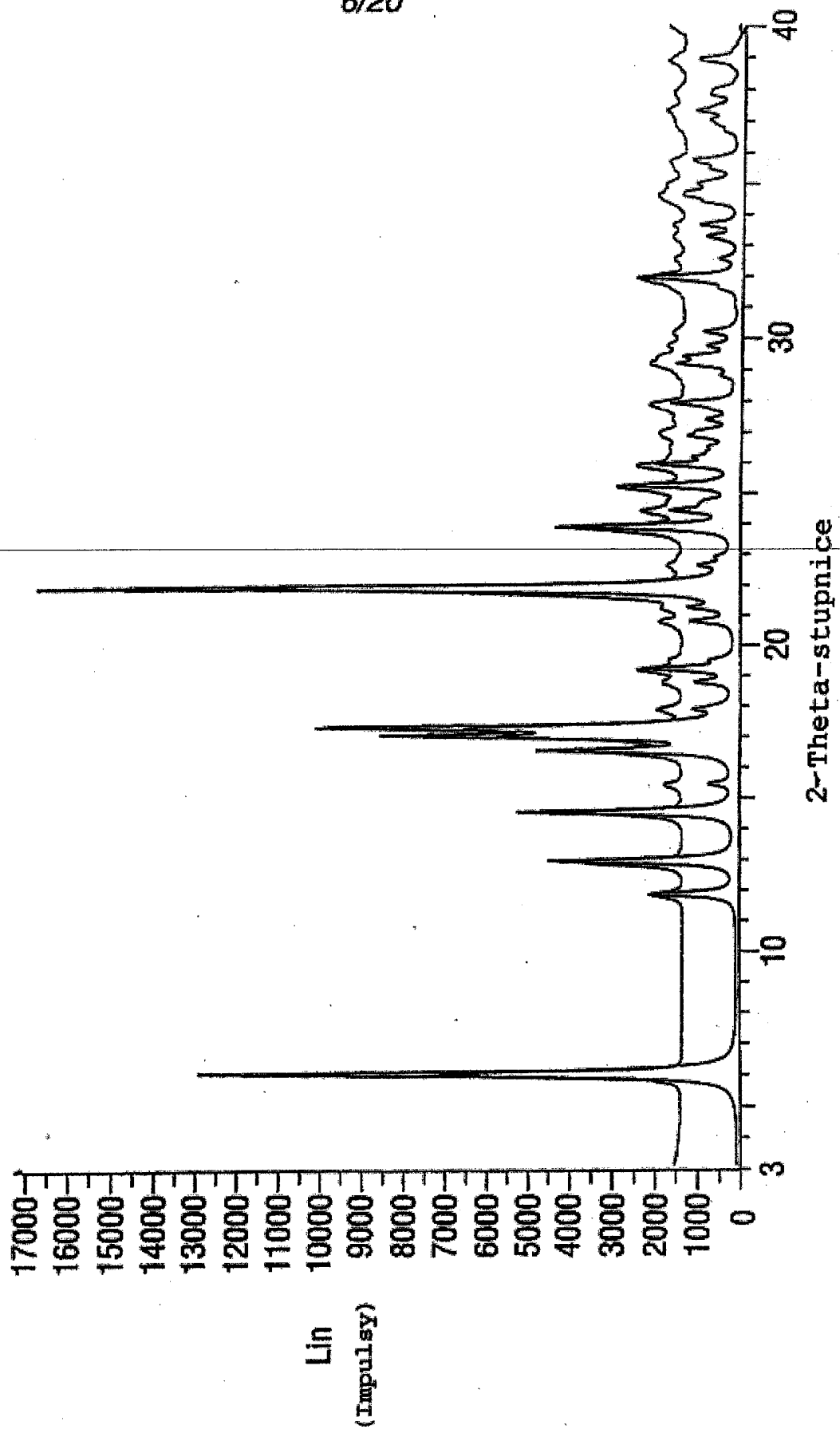


2-Theta-stupnice

07.07.04

6/20

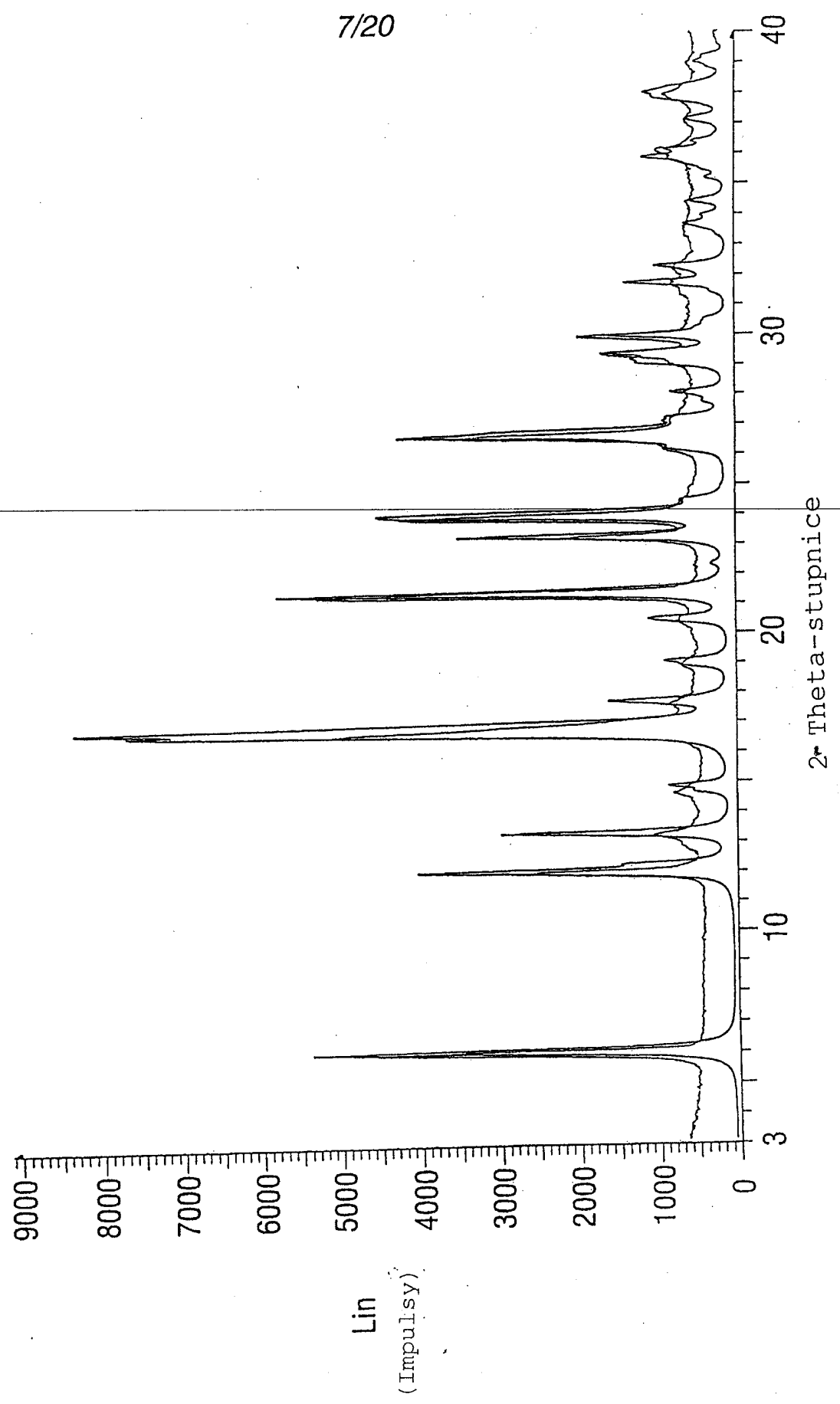
OBR. 5A



07.07.04

7/20

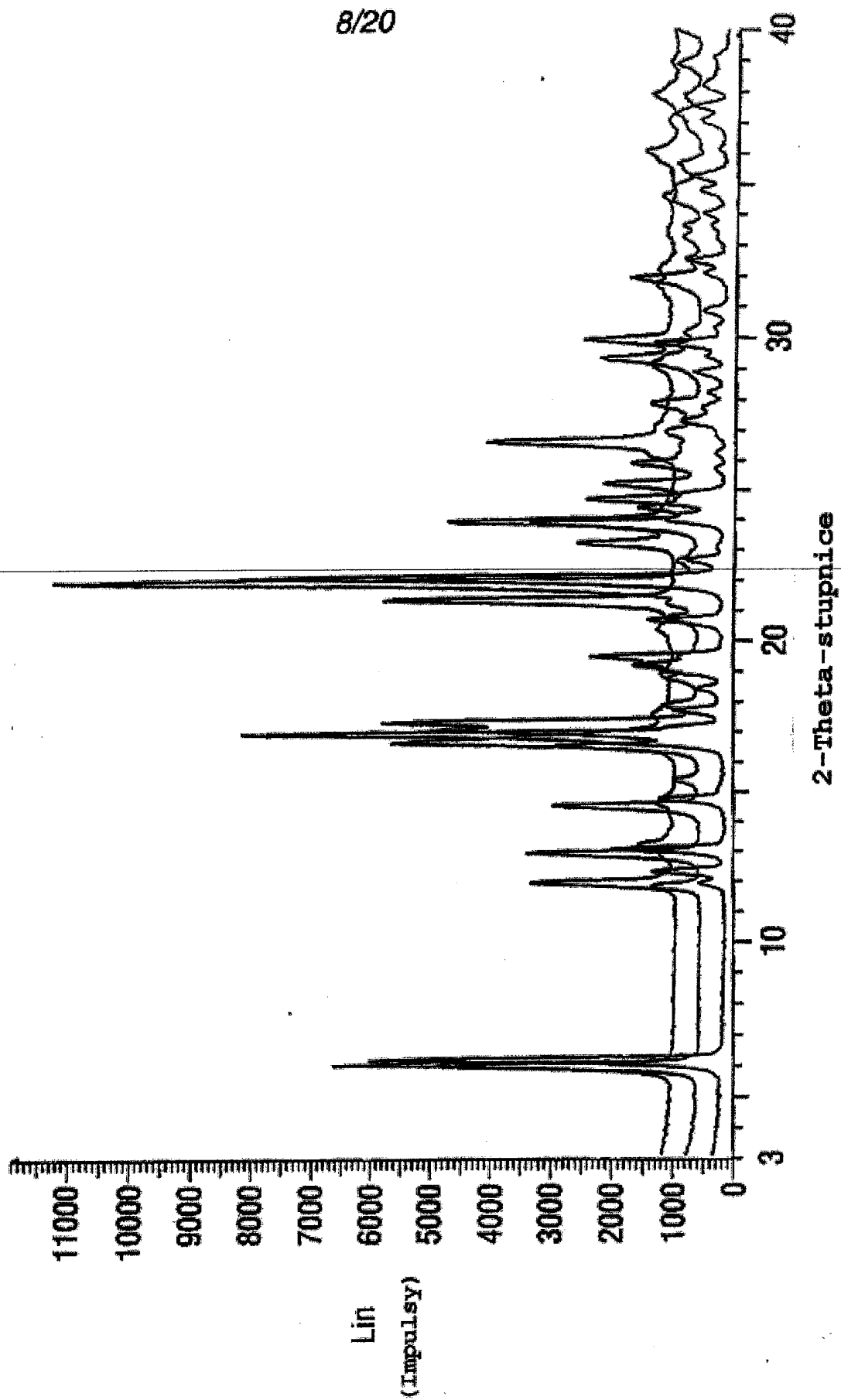
OBR. 5B



07.07.04

8/20

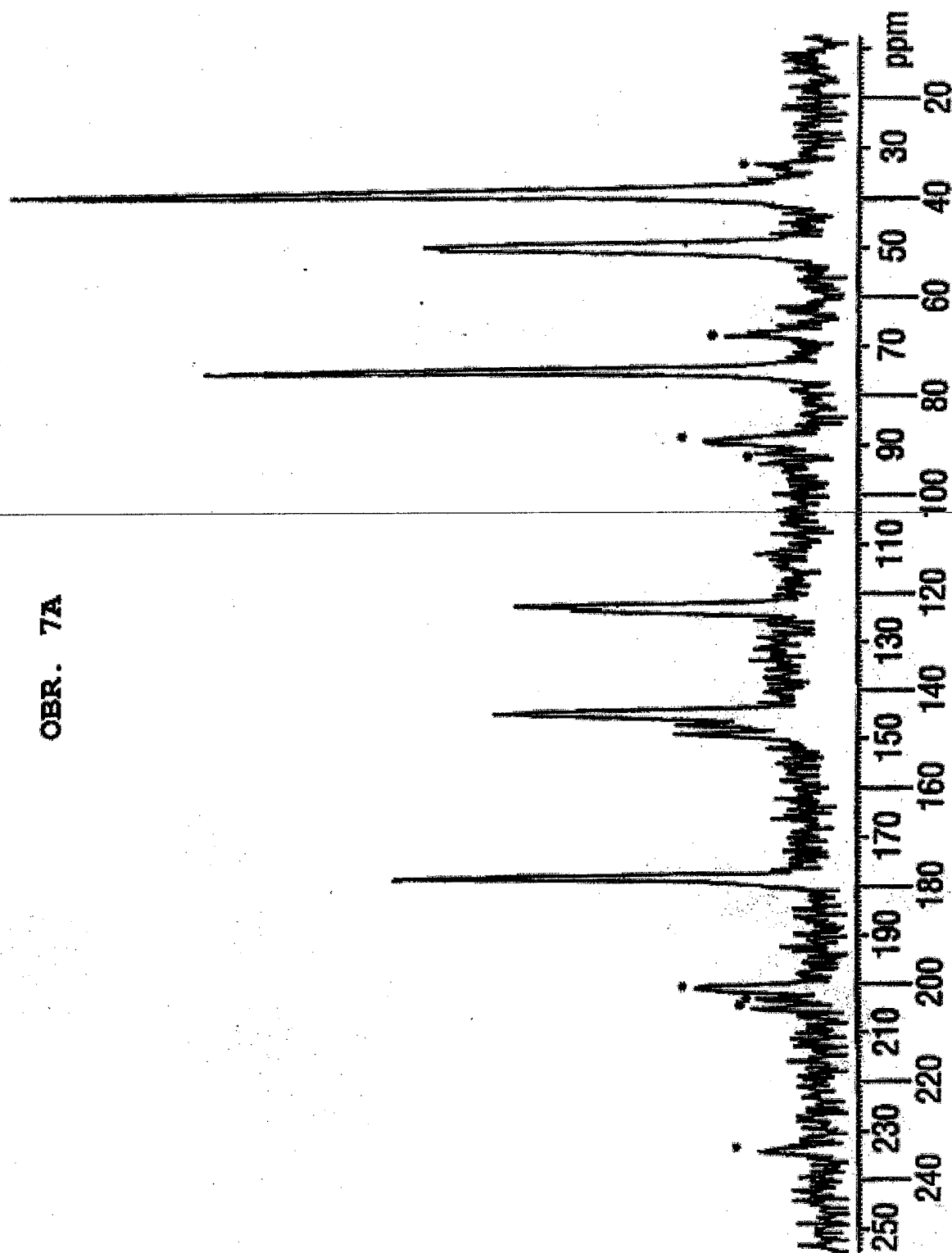
OBR. 6



07.07.04

9/20

OBR. 7A

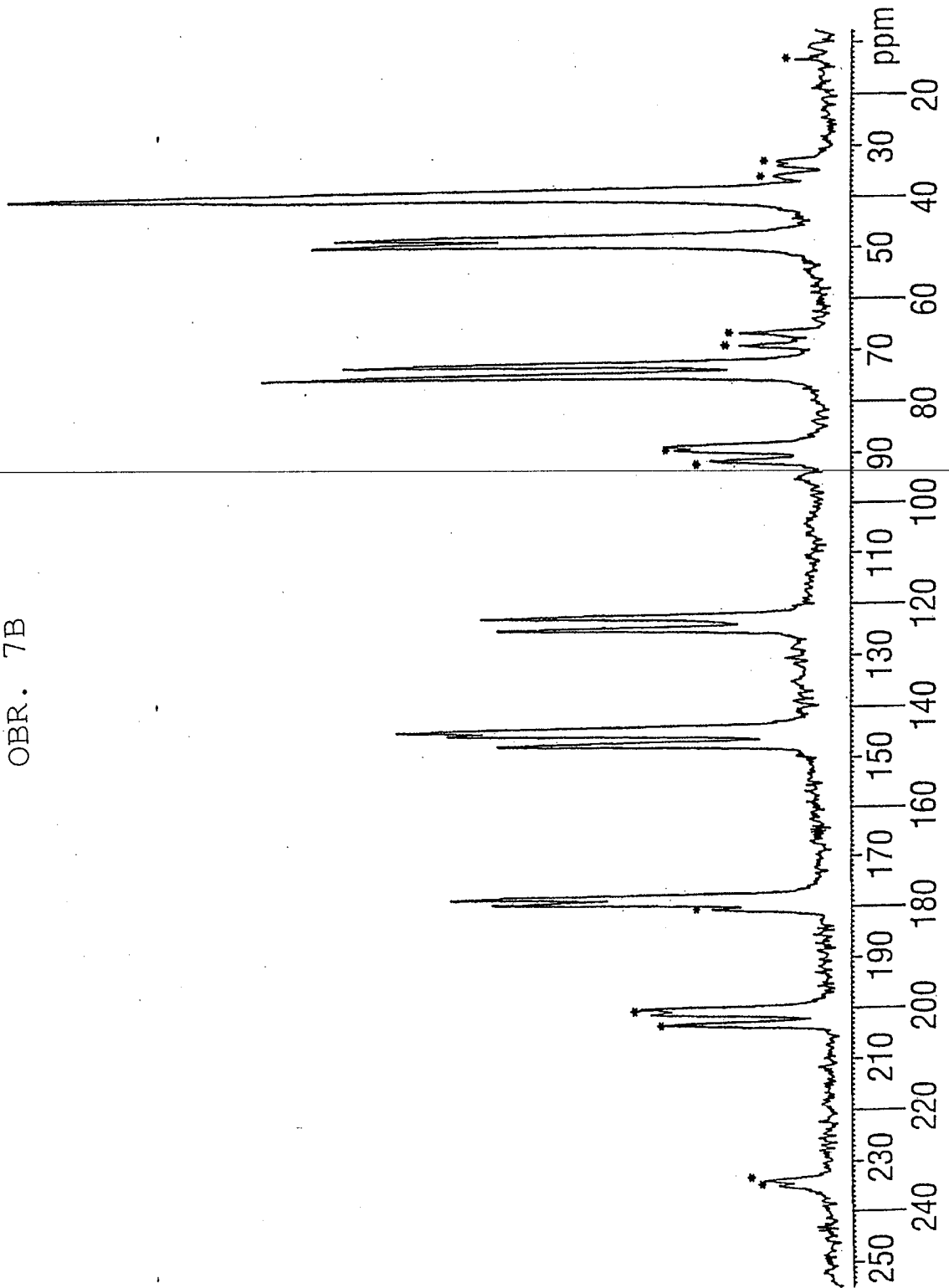


U.S. 95-002080

27

10/20

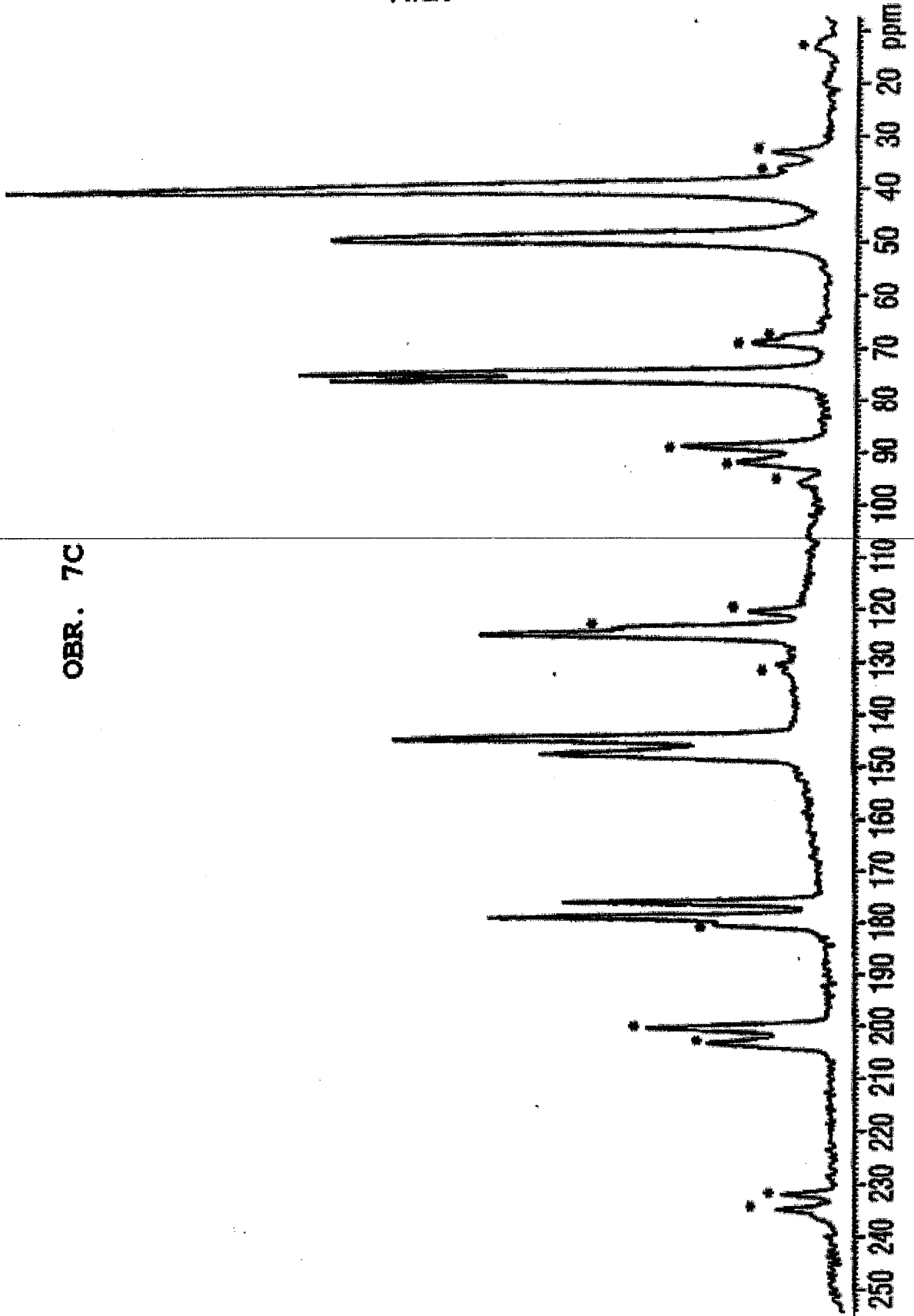
OBR. 7B



07.07.04

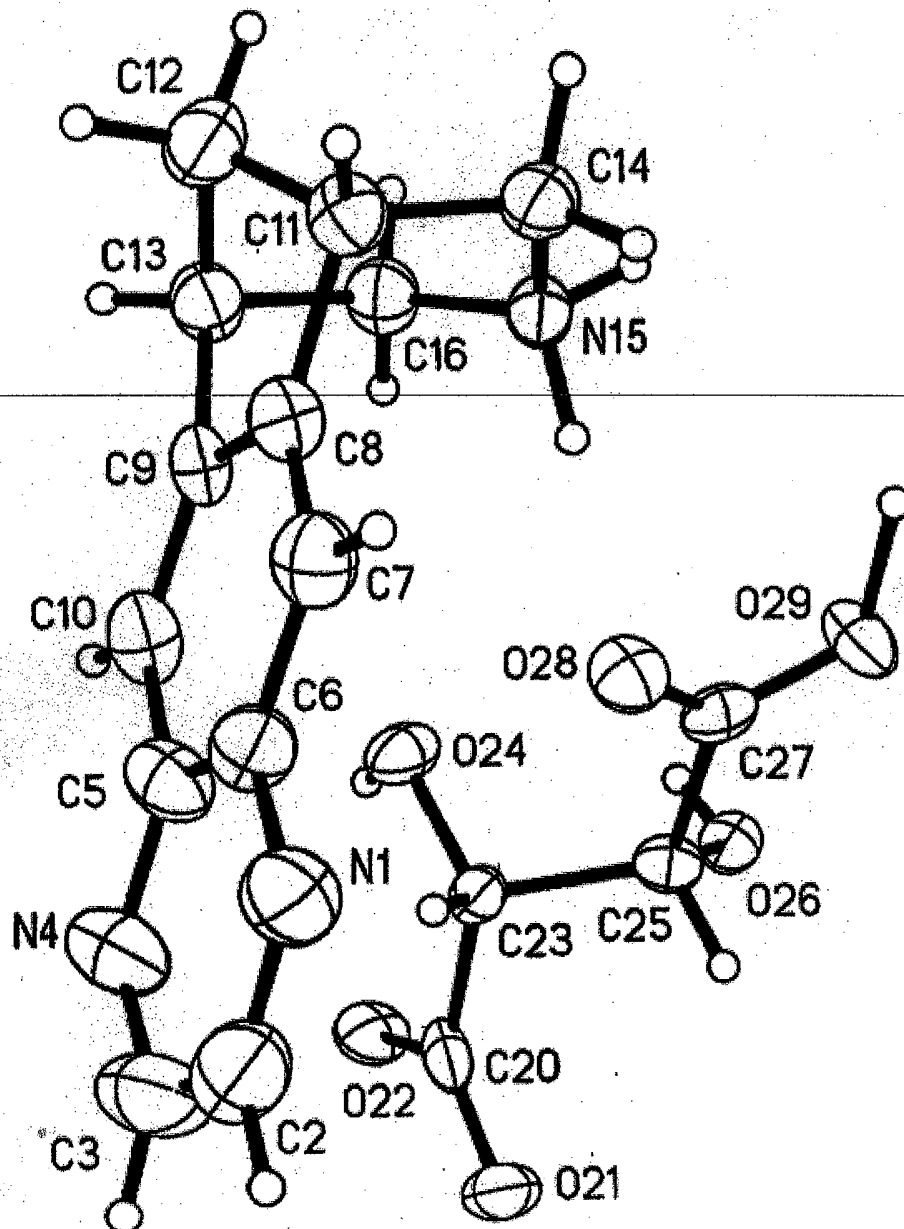
11/20

OBR. 7C



12/20

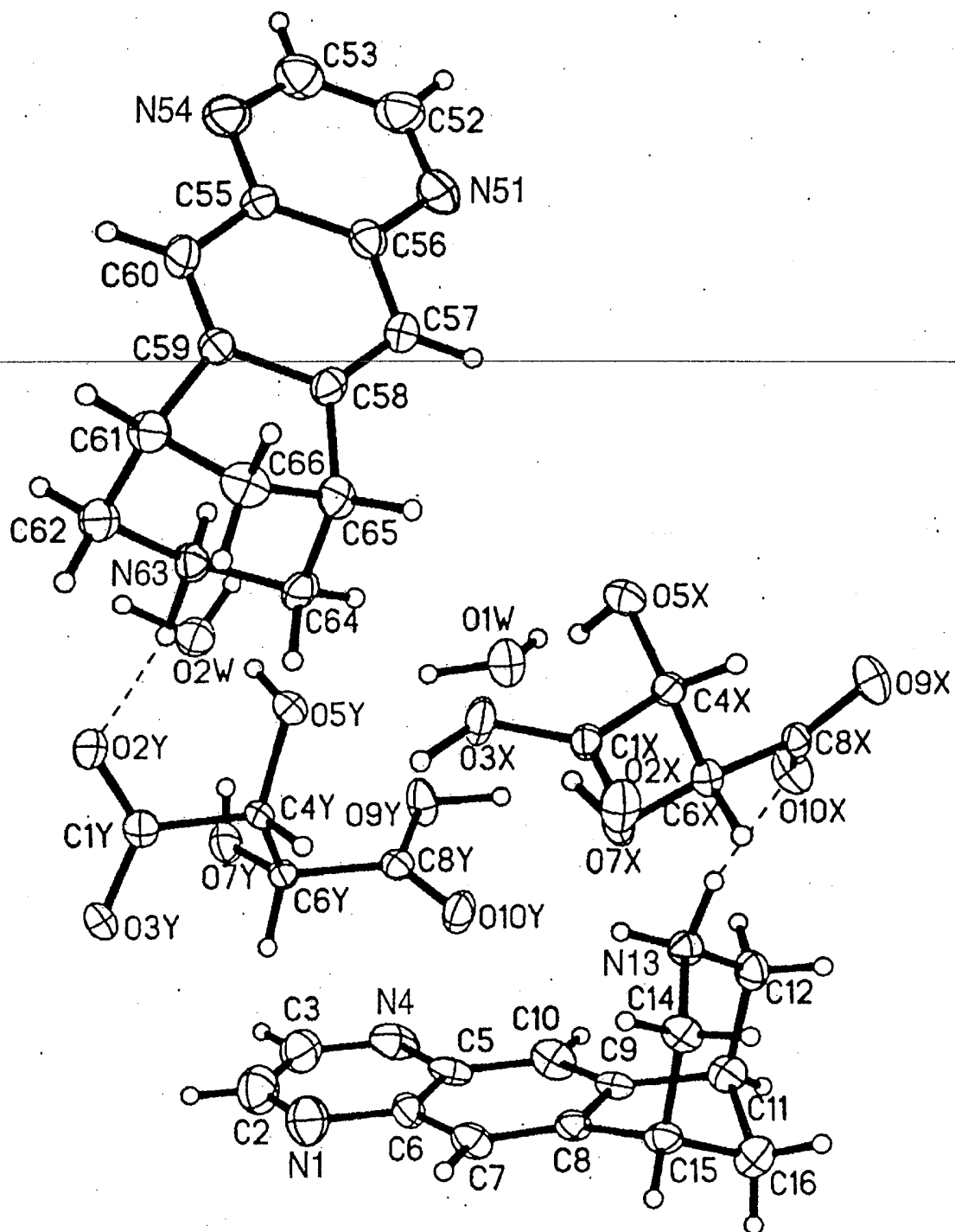
OBR. 8A



WFO 02/992080

9/1/75, 11:45

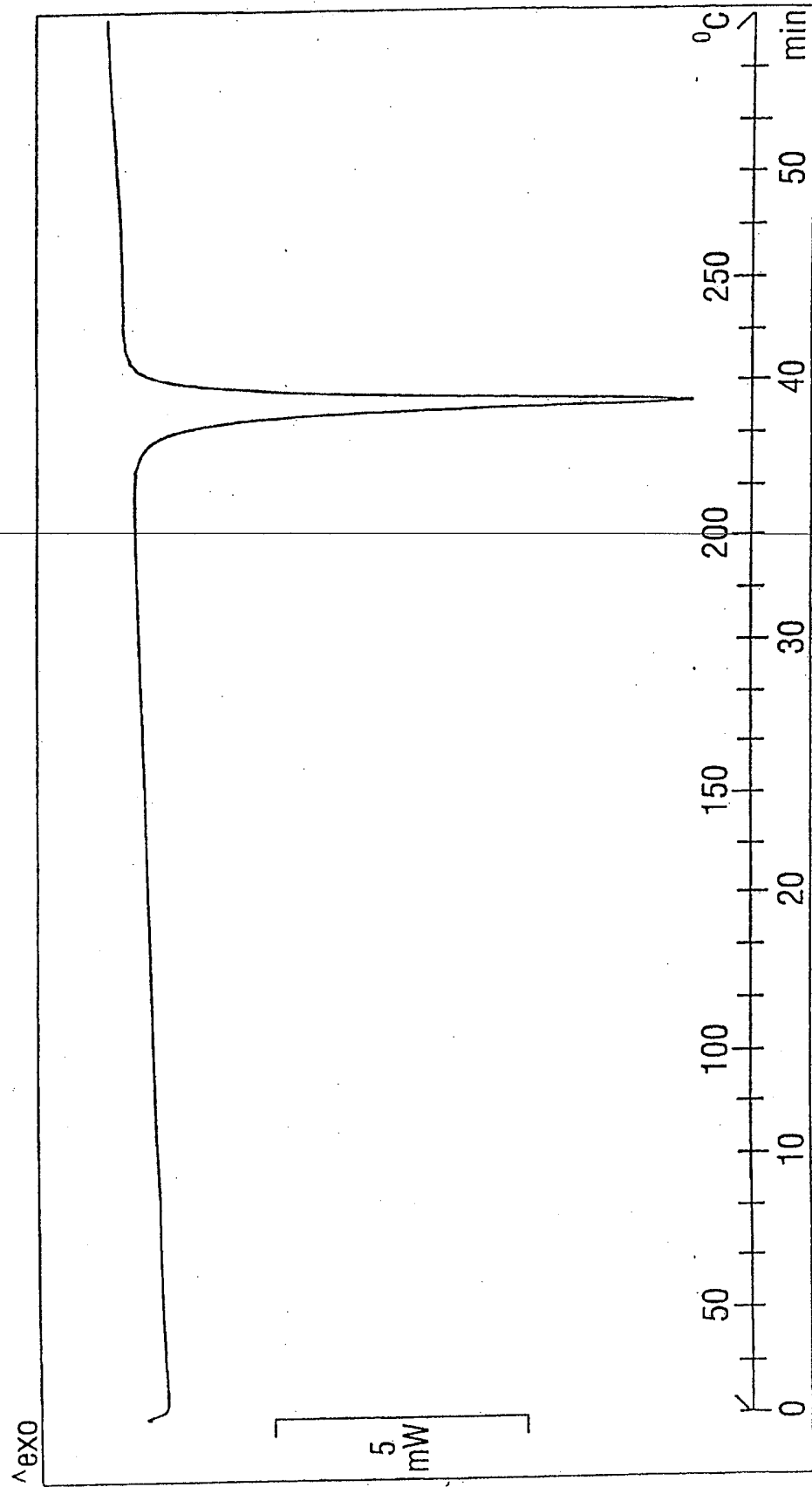
OBR. 8B



07.07.04

14/20

OBR. 9A



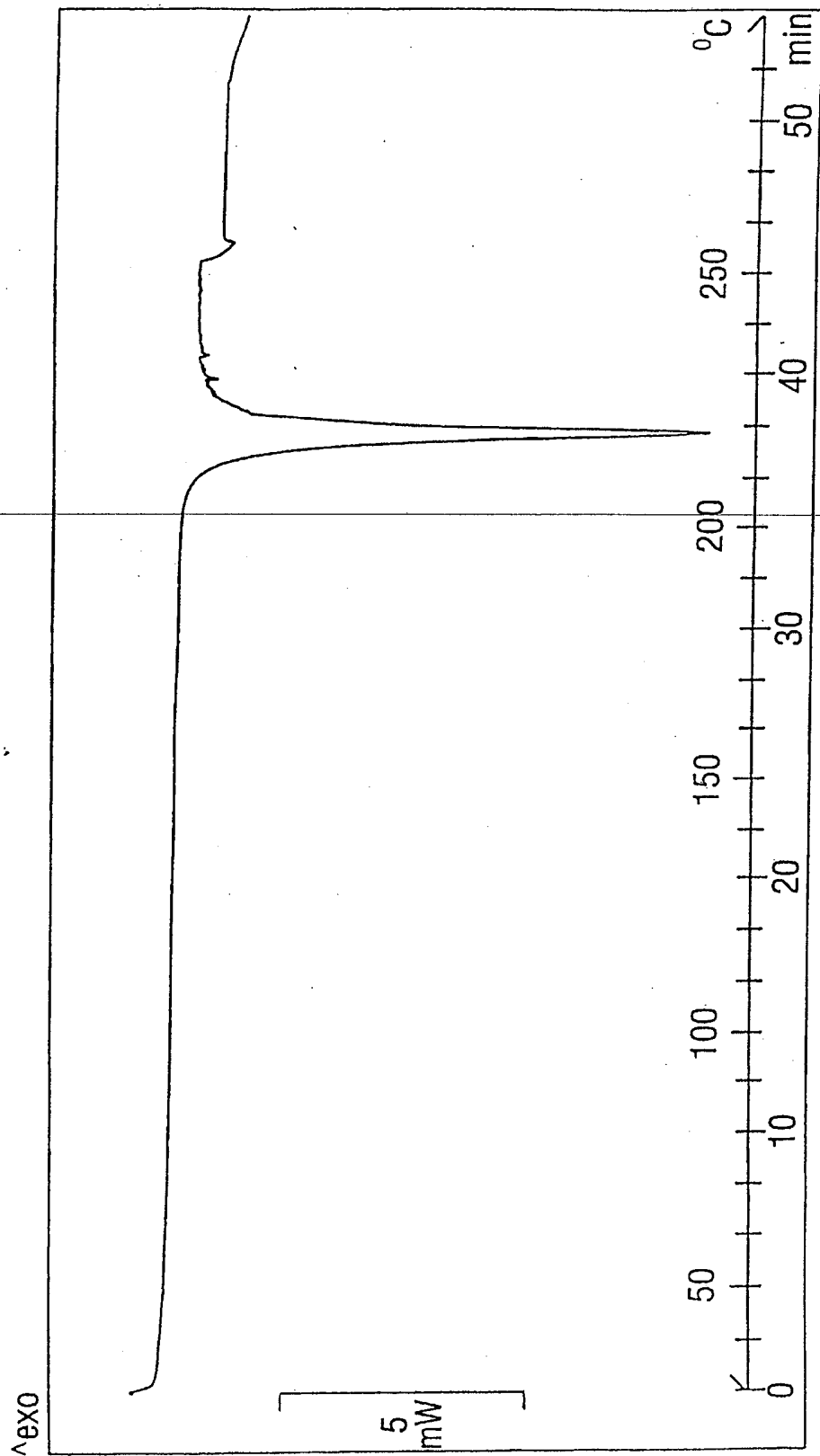
07.07.04

1000000

CT100-01437

15/20

OBR. 9B

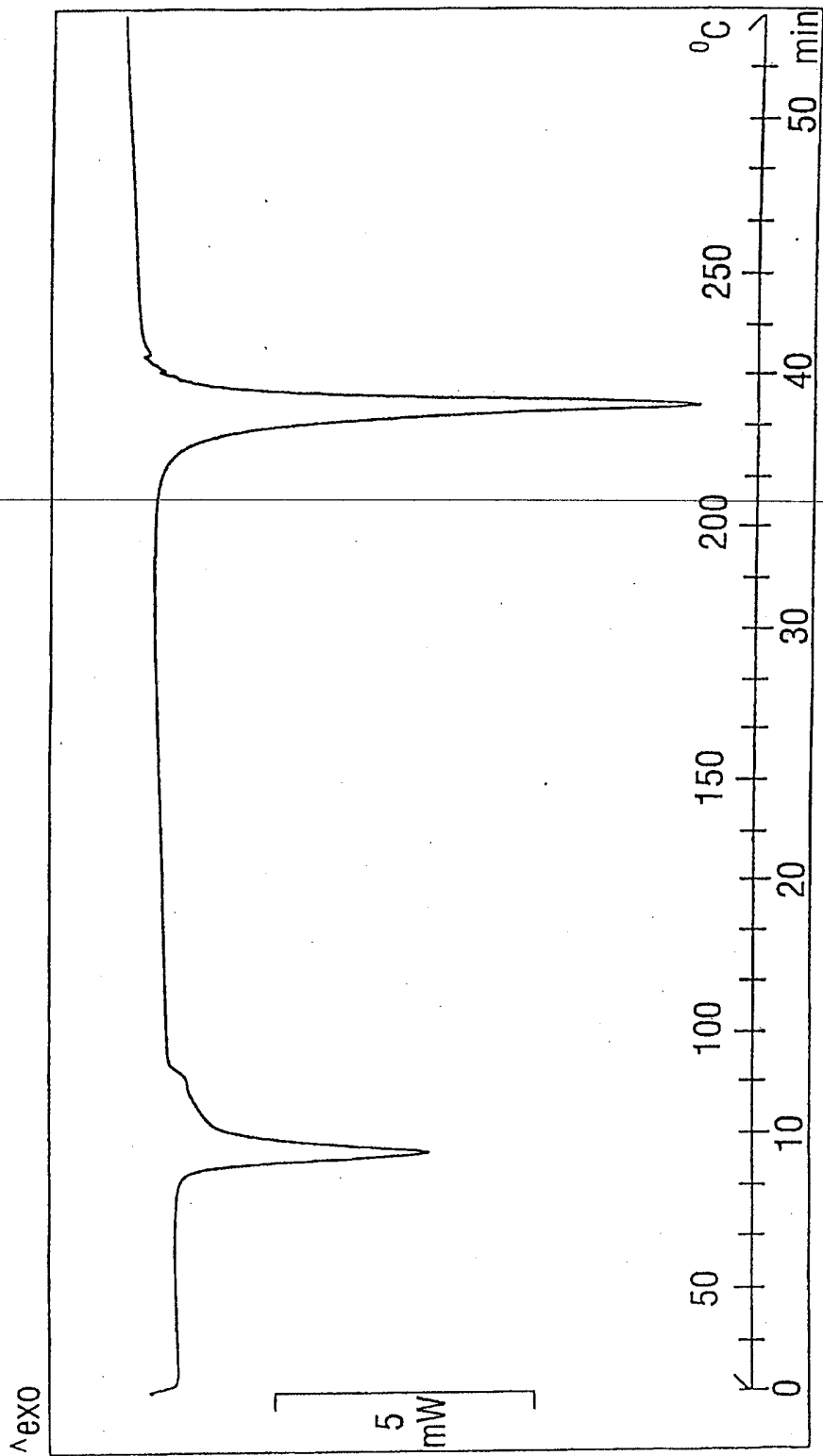


07.07.04

2/09/21

16/20

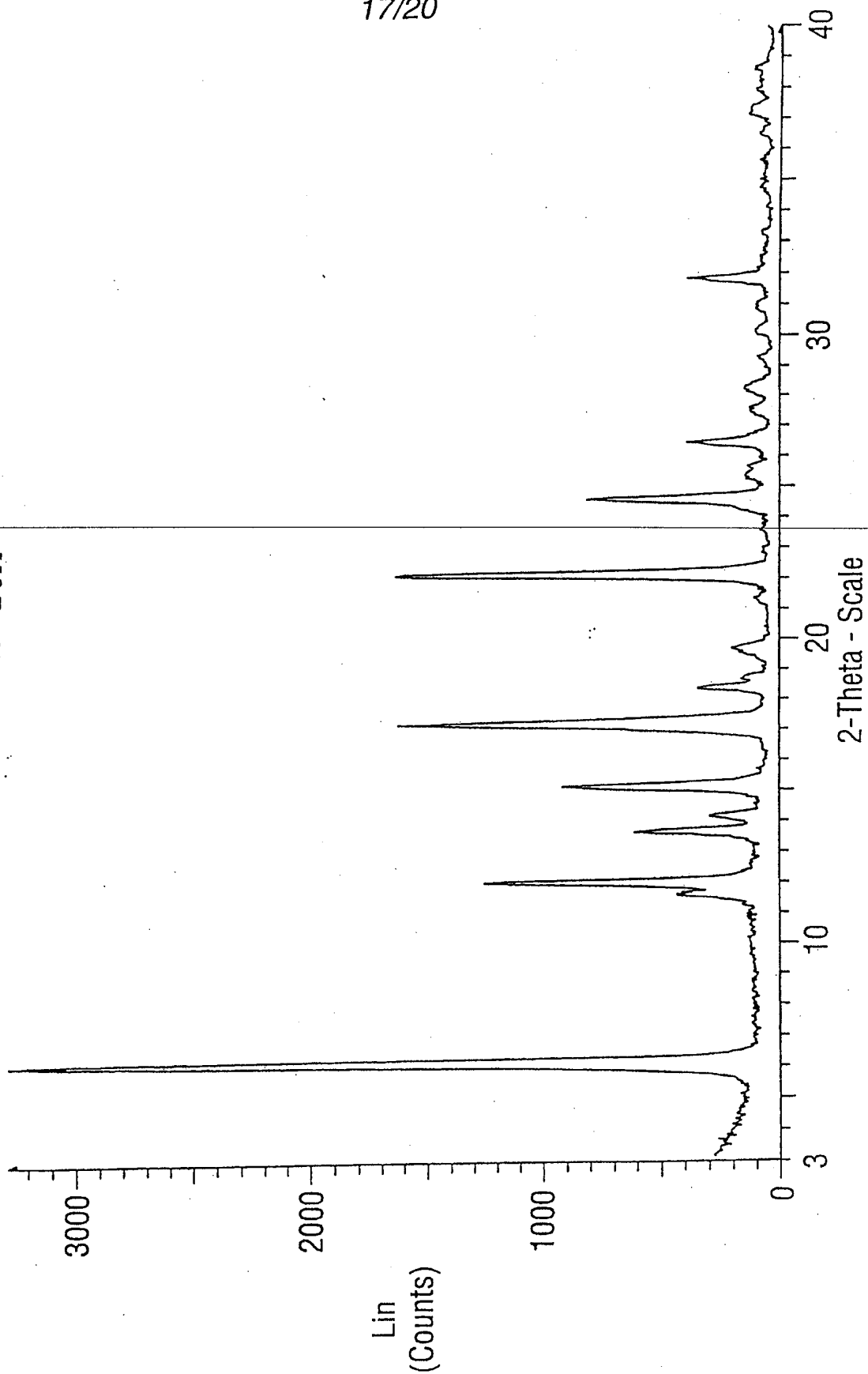
OBR. 9C



07.07.04

17/20

OBR. 10A

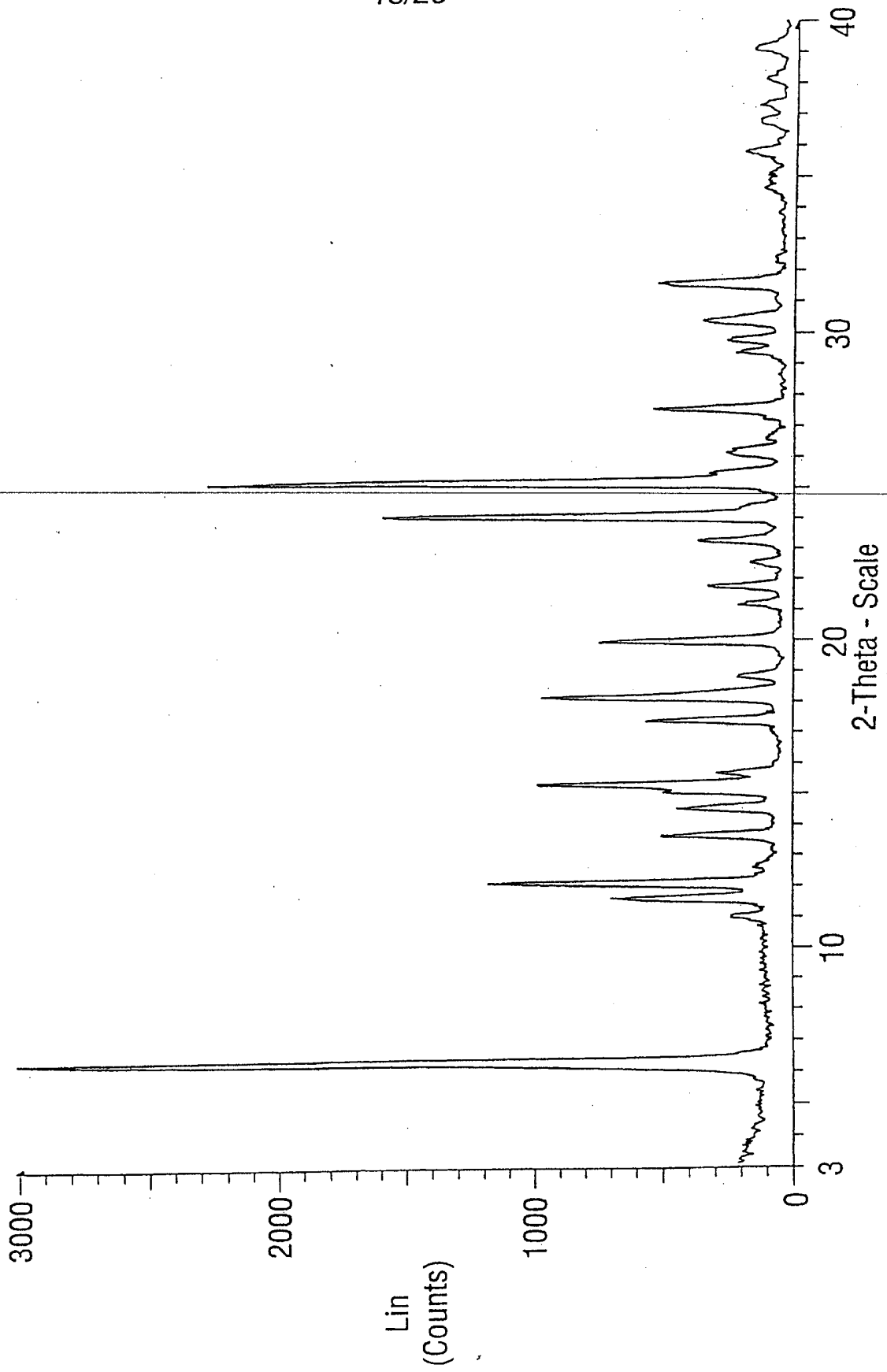


07.07.04

NOTICE

18/20

OBR. 10B

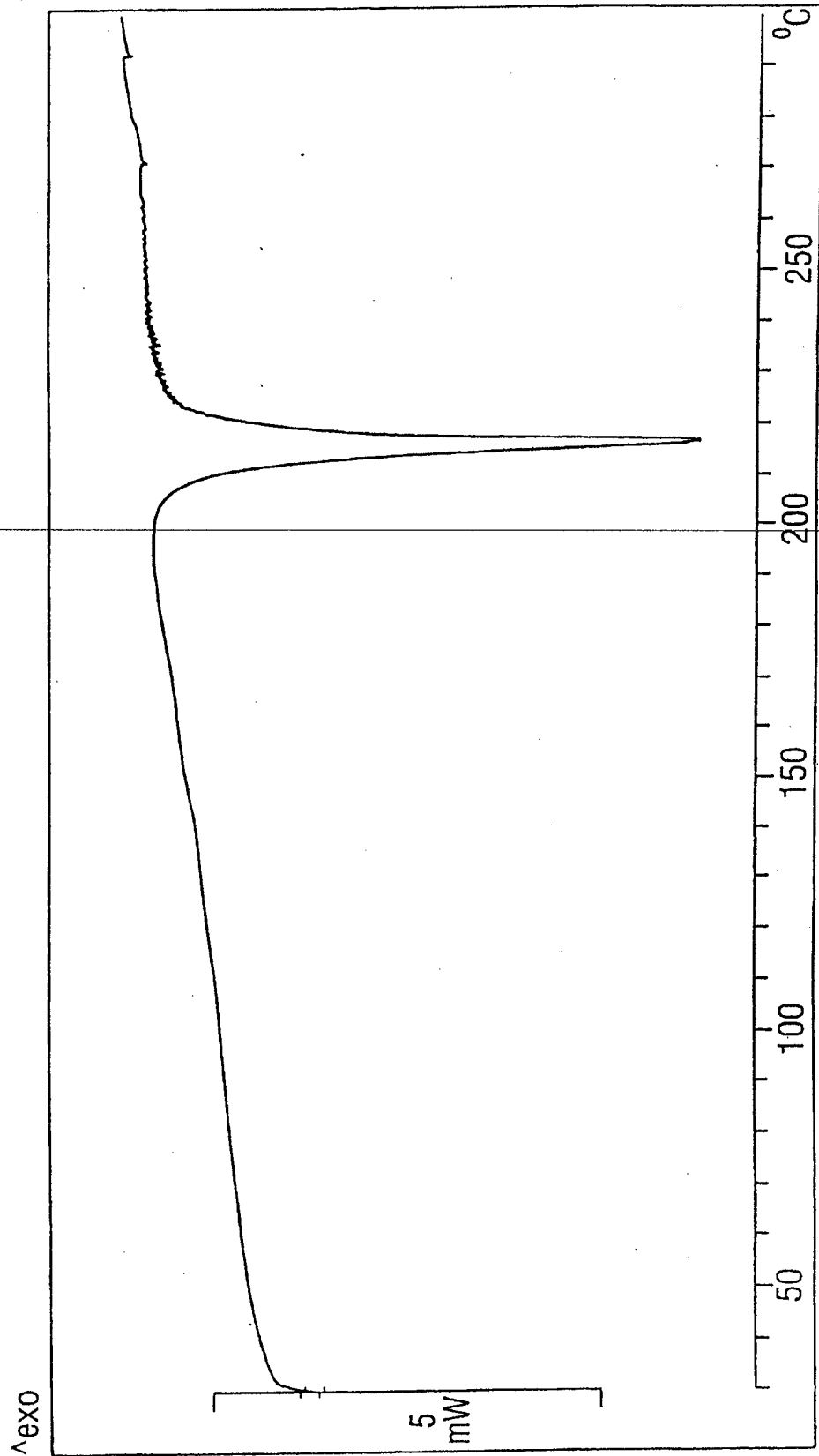


07.07.04

2003-2916

19/20

OBR. 11A



07.07.04

2003-2916

002/022030

20/20

OBR. 11B

