

(19) (KR)  
(12) (A)

(51) 。 Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 207/34

(11)  
(43)

10-2004-0014583  
2004 02 14

(21) 10-2003-7016944

(22) 2003 12 26

2003 12 26

(86) PCT/IB2002/001796

(87)

WO 2003/004470

(86) 2002 05 21

(87)

2003 01 16

(30) 60/302,049 2001 06 29 (US)

(71) -  
07950 201

(72) ' ,  
47906 824

' ,  
47906 2435 24

' ,  
47901 807

' , ,2  
47909 2304 70

' ,  
47906 1717

' ,  
47909 4702

' ,  
06340

' ,  
06340

(74)

:

(54) R -(R\*,R\*)-2-(4- )- , - -5-(1- )-3- -4- )  
-1H- -1- (2:1) ( )

V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI,

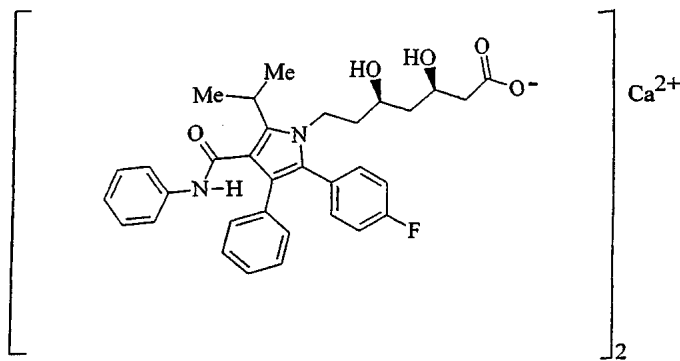
XVII, XVIII XIX [R-(R\*,R\*)]-2-(4- )- , - -5-(1- )-3-  
 )-3- -4-[( ) ]-1H- -1- NMR ( ) , ,  
 X- , -

, X- , - NMR,

-4-[( ) , [R-(R\*,R\*)]-2-(4- )- , - -5-(1- )-3-  
 ]-1H- -1- (atorvastatin)  
 , , ,

3- -3- - A (HMG-CoA) HMG-CoA (Statin) HMG-Co  
 A 가

[R-(R\*,R\*)]-2-(4- )- , - 5,273,995 ( )  
 H- -1- (2:1) -5-(1- )-3- -4-[( ) ]-1  
 (Lipitor: )



HMG-CoA

4,681,893 ( ) (±)-5-(4- )-2-(1- )  
 -N,4- -1-[(2- -4- -6- -2H- -2- ) ]-1H- -3-  
 -6-[2-(3- 4- - -1- ) ]-4- -2-

5,273,995 ( ) -5-(4- )-2-(1- )-N,4  
 -1-[(2- -4- -6- -2H- -2- ) ]-1H- -3-  
 R [R-(R\*,R\*)]-2-(4- )- , - -5  
 -(1- )-3- -4-[( ) ]-1H- -1-

5,155,251 ; 5,003,080 ; 5,097,045 ; 5,103,024 ; 5,124,482 ; 5,149,837 ;  
 5,342,952 ; 5,216,174 ; 5,245,047 ; 5,248,793 ; 5,280,126 ; 5,397,792 ;  
 5,510,488 ; 5,998,633 ; 6,087,511 ( 가 )

가 5,969,156 6,121,461 ( )

WO 01/36384

가

5,686,104 6,126,971

-4-[( ) ]-1H- [R-(R\*,R\*)]-2-(4- (2:1) )- -5-(1- )-3-

가

가

가 가

I, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII XIX

V, VI, VI

< >

(Shimadzu) X-

CuK

V

가 10%

2

2θ	상대 강도 (>10%) <sup>a</sup>
4.9 (넓음)	9
6.0	15
7.0	100
8.0 (넓음)	20
8.6	57
9.9	22
16.6	42
19.0	27
21.1	35

<sup>a</sup> 2θ가 4.9(넓음)인 경우 상대 강도가 9이다.

가 , 2

V

X-

(Inel)( )

20
5.0
6.1
7.5
8.4 (넓음)
8.7 (넓음)
9.9
16.7
19.0
21.2

가 , V (ppm) - <sup>13</sup>C (ssNMR)

지정번호	화학 이동
C12 또는 C25	185.7
C12 또는 C25	176.8
C16	166.9
<u>방향족 탄소</u>	138.7
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	136.3
	133.0
	128.4
	122.0
	117.0
	116.3
C8, C10	68.0
<u>메틸렌 탄소</u>	43.1
C6, C7, C9, C11	
C33	25.6
C34	19.9

가 , 가 cm<sup>-1</sup> V

3062
1652
1604
1528
1478
1440
1413
1397
1368
1158
1034
1001
825
245
224
130

1 , V  
 2 , , X- CuK , VI 가 10% 2

2θ	상대 강도 (>10%) <sup>a</sup>
7.2	11
8.3	77
11.0	20
12.4	11
13.8	9
16.8	14
18.5	100
19.7 (넓음)	22
20.9	14
25.0 (넓음)	15

<sup>a</sup> 2θ가 13.8(넓음)인 경우 상대 강도가 9이다.

가 , 2 VI X- ( )

20
7.3
8.5
11.2
12.7
14.0
17.1 (넓음)
18.7
19.9
21.1 (넓음)
25.2 (넓음)

지정신호	화학 이동	ppm	<sup>13</sup> C	(ssNMR)
C12 또는 C25	176.5			
C16 또는 C12 또는 C25	168.2			
C16 또는 C12 또는 C25	163.1			
C16 또는 C12 또는 C25	159.8			
<u>방향족 탄소</u>	136.8			
C2-C5, C13-C18,	127.8			
C19-C24, C27-C32	122.3			
	118.8			
	113.7			
C8, C10	88.2			
C8, C10	79.3			
	70.5			
<u>메틸렌 탄소</u>	43.3			
C6, C7, C9, C11	36.9			
	31.9			
C33, C34	25.9			
C33, C34	22.5			

3, , X- CuK , 가 10% 2 VII

20	상대 강도 (>10%)
8.6	76
10.2	70
12.4 (넓음)	12
12.8 (넓음)	15
17.6	20
18.3 (넓음)	43
19.3	100
22.2 (넓음)	14
23.4 (넓음)	23
23.8 (넓음)	26
25.5 (넓음)	16

가 , 2

VII

X-

( )

20
8.7
10.2
12.4
12.9
17.6
18.4
19.4
22.2
23.5
23.9
25.6

, VII ppm

- 13 C

지정번호	화학 이동
C12 또는 C25	186.5
C12 또는 C25	183.3
C12 또는 C25	176.8
C16	166.5
	159.2
<u>방향족 탄소</u>	137.6
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	128.3
	122.3
	119.2
C8, C10	74.5
C8, C10	70.3
C8, C10	68.3
C8, C10	66.2
<u>메틸렌 탄소</u>	43.5
C6, C7, C9, C11	40.3
C33, C34	26.3
C33, C34	24.9
C33, C34	20.2

가 , 가  $\text{cm}^{-1}$

VII

라만 스펙트럼
3060
2927
1649
1603
1524
1476
1412
1397
1368
1159
1034
998
824
114

3

VII

(1.5)

4

CuK

가 10%

2

X-

VIII



2θ	상대 강도 (>10%) <sup>a</sup>
7.5	61
9.2	29
10.0	16
12.1	10
12.8	6
13.8	4
15.1	13
16.7 (넓음)	64
18.6 (넓음)	100
20.3 (넓음)	79
21.2	24
21.9	30
22.4	19
25.8	33
26.5	20
27.4 (넓음)	38
30.5	20

<sup>a</sup> 2θ가 12.8인 경우 상대 강도는 6이고,  
2θ가 13.8인 경우에는 4이다.

가 , 2

VIII

X-

( )

2θ
7.5
9.3
10.1
12.2
12.8
13.8
15.1
16.6-16.9
18.5-18.9
20.2-20.6
21.3
22.0
22.5
25.9
26.5
27.4 (넓음)
30.6

ppm

<sup>13</sup>C

VIII

지정번호	화학 이동
C12 또는 C25	186.1
C12 또는 C25	179.5
C16	167.9
C16	161.0
<u>방향족 탄소</u>	139.4
C2-C5, C13-C18, C19-C24, C27-C32	132.9
	128.7
	124.7
	121.8
	116.6
C8, C10	67.0
<u>메틸렌 탄소</u>	43.3
C6, C7, C9, C11	
C33, C34	26.7
C33, C34	24.7
C33, C34	20.9
C33, C34	20.1

가 , 가 cm<sup>-1</sup>

VIII

라만 스펙트럼
3065
2923
1658
1603
1531
1510
1481
1413
997
121

4

VIII

5

CuK

가 10%

2

X-

IX

2θ	상대 강도 (>10%)
8.8	50
9.4 (넓음)	32
11.2-11.7 (넓음)	26
16.7	59
17.5 (넓음)	33
19.3 (넓음)	55
21.4 (넓음)	100
22.4 (넓음)	33
23.2 (넓음)	63
29.0 (넓음)	15

가 , 2 IX X- ( )

2θ
9.0
9.4
10.0 - 10.5 (넓음)
11.8 - 12.0 (넓음)
16.9
17.5 (넓음)
19.4 (넓음)
21.6 (넓음)
22.6 (넓음)
23.2 (넓음)
29.4 (넓음)

6 , , X- CuK , 가 10% 2 X

2θ	상대 강도 (>10%)
4.7	35
5.2	24
5.8	11
6.9	13
7.9	53
9.2	56
9.5	50
10.3 (넓음)	13
11.8	20
16.1	13
16.9	39
19.1	100
19.8	71
21.4	49
22.3 (넓음)	36
23.7 (넓음)	37
24.4	15
28.7	31

가 , 2 X X- ( )

2θ
4.7
5.2
5.8
6.9
7.9
9.2
9.6
10.2-10.4
11.9
16.2
16.9
19.1
19.9
21.5
22.3-22.6
23.7-24.0 (넓음)
24.5
28.8

, X ppm - <sup>13</sup>C

지정번호	화학 이동
C12 또는 C25	187.0
C12 또는 C25	179.5
C16	165.5
C16	159.4
<hr/>	
방향족 탄소	137.9
C2-C5, C13-C18,	134.8
C19-C24, C27-C32	129.4
	127.9
	123.2
	119.9
C8, C10	71.1
<hr/>	
메틸렌 탄소	43.7
C6, C7, C9, C11	40.9
C33	26.4
	25.3
C34	20.3
	18.3

가 , 가 cm<sup>-1</sup>

X

라만 스펙트럼
3062
2911
1650
1603
1525
1478
1411
1369
1240
1158
1034
999
824
116

6

X

7 , , X- CuK , XI 가 10% 2

2θ	상대 강도 (>10%)
10.8 (넓음)	58
12.0	12
13.5	11
16.5	52
17.6-18.0 (넓음)	35
19.7	82
22.3	100
23.2	26
24.4	28
25.8	17
26.5	30
27.3	31
28.7	19
29.5	12
30.9 (넓음)	17
32.8 (넓음)	11
33.6 (넓음)	15
36.0 (넓음)	15
38.5 (넓음)	14

8 , , X- CuK , 가 10% 2  
XII

2θ	상대 강도 (>10%) <sup>a</sup>
5.4	11
7.7	24
8.0	25
8.6	42
8.9	25
9.9	36
10.4 (넓음)	24
12.5	18
13.9 (넓음)	9
16.2	10
17.8	70
19.4	100
20.8	51
21.7	13
22.4-22.6 (넓음)	18
24.3	19
25.5	24
26.2	11
27.1	8

<sup>a</sup> 2θ가 13.9(넓음)인 경우 상대 강도는 9이고, 2θ가 27.1인 경우에는 8이다.

가 , 2

XII

X-

( )

20
5.4
7.7
8.1
8.6
8.9
10.0
10.5
12.6
14.0 (넓음)
16.2
17.9
19.4
20.9
21.8
22.5 - 22.8 (넓음)
24.4
25.6
26.4
27.2

가 ,

가 cm<sup>-1</sup>

XII

라만 스펙트럼
3064
2973
2926
1652
1603
1527
1470
1410
1367
1240
1159
1034
1002
823

9

X-

CuK

XIII

가 10%

2

2θ	상대 강도 (>10%)
8.4	100
8.9	82
15.7 (넓음)	45
16.4 (넓음)	46
17.6 (넓음)	57
18.1 (넓음)	62
19.7 (넓음)	58
20.8 (넓음)	91
23.8 (넓음)	57

10 % 2 , , (Bruker) D5000 X- CuK , XIV 가 10

2θ	상대 강도 (>10%)
5.4	41
6.7	31
7.7	100
8.1	35
9.0	65
16.5 (넓음)	15
17.6 (넓음)	17
18.0 - 18.7 (넓음)	21
19.5 (넓음)	18

11 2 , , D5000 X- CuK , XV 가 10%

2θ	상대 강도 (>10%)
5.7	26
6.1	21
6.8	18
7.5	39
8.1	39
8.5	42
9.5	33
10.5 (넓음)	18
19.1 - 19.6 (넓음)	32

12 2 , , D5000 X- CuK , XV 가 10%



2θ	상대 강도 (>10%)
5.2	37
6.4	34
7.5	100
8.7	79
10.5 (넓음)	19
12.0 (넓음)	10
12.7 (넓음)	17
16.7	26
18.3 (넓음)	27
19.5	23
20.1 - 20.4 (넓음)	37
21.2 - 21.9 (넓음)	32
22.9 - 23.3 (넓음)	38
24.4 - 25.0 (넓음)	35

가 , 2  
CuK

XVI

X-

2θ
7.6
8.8
10.2
12.5
16.8
18.2
19.3
20.5
23.0
24.8

, 2

XVI

X-

( )

20
5.1
6.2
7.3
8.7
10.2 (넓음)
12.0 (넓음)
12.7 (넓음)
16.7
18.0 (넓음)
19.5 (넓음)
20.0 - 20.5 (넓음)
21.5 - 21.6 (넓음)
22.9 - 23.3 (넓음)
24.0 - 25.0 (넓음)

13 , , D5000 CuK , 가 10%  
2 , , X- , XVII

20	상대 강도 (>10%)
5.0	27
6.1	33
7.3	100
7.9	30
8.5	29
9.1	22
10.0	45
12.1 (넓음)	24
14.8	17
16.0 - 16.5 (넓음)	20
17.5 (넓음)	28
19.0 (넓음)	46
19.5	65
20.2 (넓음)	47
21.3	64
21.6	55
22.0	45

14 , , D5000 CuK , 가 10%  
2 , , X- , XVIII

2θ	상대 강도 (>10%)
8.0	100
9.2 (넓음)	52
9.7 (넓음)	40
12.1	24
16.6 (넓음)	48
18.5	67

가 , 2

XVIII

X-

CuK

2θ
7.7
9.3
9.9
12.2
16.8
18.5

가 , 2

XVIII

X-

( )

2θ
7.9
9.2 (넓음)
9.8 (넓음)
12.2 (넓음)
16.7 (넓음)
18.5

15 , ,  
2

D5000  
X-

CuK

,  
XIX

가 10%

2θ	상대 강도 (>10%)
5.2	32
6.3	28
7.0	100
8.6	74
10.5	34
11.6 (넓음)	26
12.7 (넓음)	35
14.0	15
16.7 (넓음)	30
18.9	86
20.8	94
23.6 (넓음)	38
25.5 (넓음)	32

HMG-CoA

	가									V, VII,	VI, XVIII	VII,
VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI,										XVII,	XVIII	
VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI,										XVI,	V, XVII,	VI, XVIII
XIX	XIX											

가 1 35

- 1
- XRD-6000
- 2
- XRD-6000
- 3
- XRD-6000
- 4
- XRD-6000
- 5
- XRD-6000
- 6
- XRD-6000

- V
- VI
- VII
- VIII
- IX
- X

<u>7</u>	XRD-6000	XI	.
<u>8</u>	XRD-6000	XII	.
<u>9</u>	XRD-6000	XIII	.
<u>10</u>	D 5000	XIV	.
<u>11</u>	D 5000	XV	.
<u>12</u>	D 5000	XVI	.
<u>13</u>	D 5000	XVII	.
<u>14</u>	D 5000	XVIII	.
<u>15</u>	D 5000	XIX	.
<u>16</u>	XRG-3000	V	.
<u>17</u>	XRG-3000	VI	.
<u>18</u>	XRG-3000	VII	.
<u>19</u>	XRG-3000	VIII	.
<u>20</u>	XRG-3000	IX	.
<u>21</u>			

XRG-3000	X	.
<u>22</u>		
XRG-3000	XII	.
<u>23</u>		
XRG-3000	XVI	.
<u>24</u>		
XRG-3000	XVIII	.
<u>25</u>		
가	V	- 13 C .
<u>26</u>		
가	VI	- 13 C .
<u>27</u>		
가	VII	- 13 C .
<u>28</u>		
가	VIII	- 13 C .
<u>29</u>		
X	- 13 C	.
<u>30</u>		
V	.	
<u>31</u>		
VI	.	
<u>32</u>		
VII	.	
<u>33</u>		
VIII	.	
<u>34</u>		
X	.	
<u>35</u>		
XII	.	

V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV,  
 XVI, XVII, XVIII, XIX (NMR) ( )

X-

V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX

V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX  
 V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII XIII X- X-  
 XRD-6000 X- CuK  
 X- 가 40 kV 40 mA 1 °  
 0.15 mm NaI 2.5 40  
 ° 2 3 ° / (0.4 / 0.02 ° ) -2  
 XIV, XV, XVI, XVII, XVIII XIX X- (1.0,  
 1.0, 0.6 mm) (Kevex) D5000 0.04  
 ans) 1.0 3.0 40.0 2 (Siem  
 D 5000 가 D 5000

V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XVI, XVIII X- .120 2  
 (Curved Position Sensitive)(CPS) 가 XRG-3000  
 X- .0.03 ° 2 4 ° 2 CuK  
 40 kV 30 mA

( ) )  
 X- 가  
 ) ( ) X- (beam  
 가 ) (a) ( )  
 ), (b) ( , ), (c) , (d) ( )  
 ) (e)

D-6000 , 1 mm 가 1 ° 2 (Bragg-Brentano) XRPD XR  
 hen, et al., J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2001; 26: 63]). X- ( [C

(a) (e) 가  
 ° 2 , 0 가  
 1 V XIX 가 10% 2  
 (rounded number)

형태 V 내지 XIX에 대한 상대 강도가 10%<sup>a</sup> 초과인 모든 회절선의 강도 및 피크 위치 (쉬마즈 회절 측정기 상에서 측정)

형태 V	형태 VI	형태 VII	형태 VIII	형태 IX	형태 X	형태 XI	형태 XII									
상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)									
4.9*	7.2	8.6	7.5	8.8	5.0	4.7	3.5	10.8*	5.8	5.4	11					
6.0	8.3	7.7	10.2	7.0	9.2	2.9	9.4*	3.2	5.2	2.4	12.0	12	7.7	2.4		
7.0	10.0	11.0	12.4*	12	10.0	1.6	11.2-11.7*	2.6	5.8	1.1	13.5	1.1	8.0	2.5		
8.0*	2.0	12.4	1.1	12.8*	1.5	12.1	1.0	1.6.7	6.9	1.3	16.5	5.2	8.6	4.2		
8.6	5.7	13.8	9	17.6	2.0	12.8	6	17.5*	3.3	7.9	5.3	17.6-18.0*	3.5	8.9	2.5	
9.9	2.2	16.8	1.4	18.3*	4.3	13.8	4	19.3*	5.5	9.2	5.6	19.7	8.2	9.9	3.6	
16.6	4.2	18.5	10.0	19.3	10.0	15.1	1.3	21.4*	10.0	9.5	5.0	22.3	22.3	10.0	10.4*	2.4
19.0	2.7	19.7*	2.2	22.2*	1.4	16.7*	6.4	22.4*	3.3	10.3*	1.3	23.2	2.6	12.5	1.8	
21.1	3.5	20.9	1.4	23.4*	2.3	18.6*	10.0	23.2*	6.3	11.8	2.0	24.4	2.8	13.9*	9	
		25.0*	1.5	23.8*	2.6	20.3*	7.9	29.0*	1.5	16.1	1.3	25.8	1.7	16.2	10	
				25.5*	1.6	21.9	2.4		16.9	3.9	26.5	3.0	17.8	7.0		
						22.4	1.9		19.1	10.0	27.3	3.1				

\* 넓은

<sup>a</sup> 형태 V에 대해 2θ가 4.9(넓은)인 경우 상대 강도는 9이고; 형태 VI에 대해 2θ가 13.8인 경우에는 9이고; 형태 VIII에 대해 2θ가 12.8인 경우에는 6이고; 2θ가 13.8인 경우에는 4이고; 형태 XII에 대해 2θ가 13.9(넓은)인 경우에는 9이고; 2θ가 27.1인 경우에는 8이다.

1-a



[ 1-b ]

형태 V 내지 XIX에 대한 상대 강도가 10%<sup>a</sup> 초과인 모든 회전선의 강도 및 피크 위치 (쉬마즈 회전 측정기 상에서 측정)

형태 V	형태 VI	형태 VII	형태 VIII	형태 IX	형태 X	형태 XI	형태 XII
상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)	상대 강도 (>10%)
20	20	20	20	20	20	20	20
25.8	26.5	27.4*	30.5	19.8	71	28.7	19.4
33	20	38	20	21.4	49	29.5	12
				22.3*	36	30.9*	17
				23.7*	37	32.8*	11
				24.4	15	33.6*	15
				28.7	31	36.0*	15
						38.5*	14
							26.2
							27.1
							100
							51
							20.8
							21.7
							13
							18
							22.4-22.6*
							24.3
							19
							25.5
							24
							11
							8

\* 넘은  
<sup>a</sup> 형태 V에 대해 20가 4.9(넘음)인 경우 상대 강도가 9이고, 형태 VIII에 대해 20가 12.8인 경우에는 6이고, 20가 13.8인 경우에는 4이고, 형태 XII에 대해 20가 13.9(넘음)인 경우에는 9이고, 20가 27.1인 경우 8이다.



[ 2 ]

형태 I 내지 XIX의 특이한 2θ 피크 조합

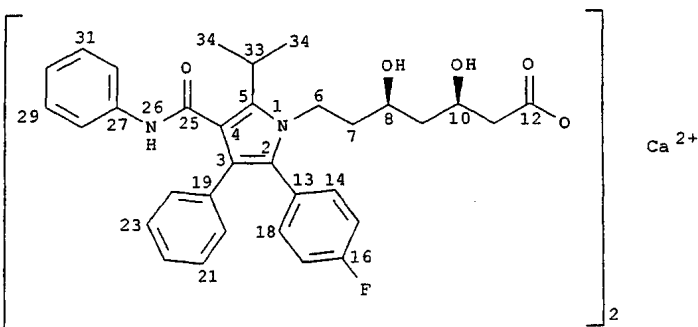
형태 I	형태 II	형태 III	형태 IV	형태 V	형태 VI	형태 VII	형태 VIII	형태 IX	형태 X
9.0	8.5	8.3	4.7	6.0	7.2	8.6	7.5	8.8	4.7
9.3	9.0	16.4	5.2	7.0	8.3	10.2	9.2	9.4*	6.9
10.1	17.1-17.4	19.9	7.7	8.0*	11.0	12.8*	10.0	16.7	7.9
10.4	20.5	24.2	9.4	9.9	18.5	17.6	16.7*	17.5*	9.2
11.7			10.1		16.6	18.3*	18.6*	19.3*	9.5
12.0						19.3	20.3*	21.4*	19.1
16.8								29.0*	19.8
								30.0	

형태 XI	형태 XII	형태 XIII	형태 XIV	형태 XV	형태 XVI	형태 XVII	형태 XVIII	형태 XIX
10.8*	7.7	8.4	5.4	5.7	5.2	6.1	8.0	5.5
16.5	8.0	8.9	6.7	6.1	6.4	7.3	9.2*	7.0
19.7	8.6	20.8*	7.7	7.5	7.5	7.9	16.6*	8.6
22.3	8.9	23.8*	8.1	8.1	8.7	10.0	18.5	10.5
	9.9		9.0	8.5	16.7	19.0*		12.7*
	17.8			9.5	20.1-20.4*	19.5		18.9
	19.4			19.1-19.6*	22.9-23.3*	21.3		20.8
						21.6		

\* 다음  
 형태 I 내지 XIII는 석마즈 XRD-6000 회절 측정기 상에서 측정하였다. 형태 XIV 내지 XIX는 브루키 D50001 회절 측정기 상에서 측정하였다. 형태 II의 2θ 피크는 미국 특허 번호 제 5,969,156호에서 인용하였다.

(NMR)

<sup>13</sup>C NMR 270 360 MHz (Tecmag) 4.7 4.2 kHz  
 4.6 4.0 kHz 가 68 MHz ( <sup>13</sup>C )  
 , 4.9 4.4 kHz 91 MHz ( <sup>13</sup>C )  
 KBr Br 7 mm (Doty rotor)  
 3 V, VI, VII, VIII X - NMR



## [ 3-a]

형태 V,VI,VII,VIII 및 X 아토바스타틴의 화학 이동

화학 이동				
V	VI	VII	VIII	X
185.7		186.5	186.1	187.0
		183.3	179.5	
176.8	176.5	176.8		179.5
166.9	168.2	166.5	167.9	165.5
	163.1		161.0	
	159.8	159.2		159.4
138.7	136.8	137.6	139.4	137.9
136.3			132.9	134.8
133.0				
				129.4
128.4	127.8	128.3	128.7	127.9
			124.7	123.2
122.0	122.3	122.3		
			121.8	
	118.8	119.2		119.9
117.0				
116.3			116.6	
	113.7			
	88.2	74.5		
	79.3			
	70.5	70.3		71.1
68.0		68.3	67.0	
		66.2		
43.1	43.3	43.5	43.3	43.7
		40.3		
	36.9			40.9
	31.9			

## [ 3-b]

형태 V,VI,VII,VIII 및 X 아토바스타틴의 화학 이동(계속)

화학 이동				
V	VI	VII	VIII	X
25.6	25.9	26.3	26.7	26.4
		24.9	24.7	25.3
	22.5	20.2	20.9	20.3
19.9			20.1	
				18.3

형태 V,VI,VII,VIII 및 X: 여기서, 20개에 걸친 상대 피크 강도를 나타낸다  
(4.5,4.6,4.7 또는 4.9 kHz CPMAS).

스펙트럼은 2개의 상이한 매직-각 회전 속도를 이용하여  
회전 측벤드를 결정하였다.

형태 X: 여기서, 20개에 걸친 상대 피크 강도를 나타낸다.(5.0kHz CPMAS)

4 V, VI, VII, VIII X  
I IV

NMR , ± 1.0 ppm

[ 4 ]

형태 I	형태 II	형태 III	형태 IV	형태 V	형태 VI	형태 VII	형태 VIII	형태 X
182.8	181.0	161.0	181.4	176.8	163.1	183.3	132.9	18.3
131.1	163.0	140.1	63.5		36.9	176.8		
73.1	161.0	131.8	17.9		31.9	74.5		
64.9	140.5	69.8						
		35.4						

형태 I 내지 VIII 및 X의 특이한 고체-상태 NMR 피크

(Nicolet Magna) 860  
1064 nm  
4 cm<sup>-1</sup>

(Fourier)  
0.45 W  
64

-  
128

가

가 (Nd:YAG)  
. 5-mm

( )

5 V, VI, VII, VIII, X XII

[ 5 ]

형태 V,VI,VII,VIII,X 및 XII 아토르바스타틴에 대한 라만 피크

형태 V	형태 VI	형태 VII	형태 VIII	형태 X	형태 XII
3062	3058	3060	3065	3062	3064
					2973
	2935	2927	2923	2911	2926
1652	1651	1649	1658	1650	1652
1604	1603	1603	1603	1603	1603
1528	1556	1524	1531	1525	1527
	1525		1510		
			1481		
1478	1478	1476		1478	1470
1440					
1413	1412	1412	1413	1411	1410
1397		1397			
1368		1368		1369	1367
				1240	1240
1158	1157	1159		1158	1159
1034		1034		1034	1034
1001	997	998	997	999	1002
825		824		824	823
245					
224					
130					
		114	121	116	

20개에 걸친 상대 피크 강도를 나타냄

6 가 V, VI, VII, VIII, X , XII , I IV 가 ± 4 cm<sup>-1</sup>

[ 6 ]

영태 I 내지 VIII, X 및 XII의 특이한 라만 피크

영태 I	영태 II	영태 III	영태 IV	영태 V	영태 VI*	영태 VII	영태 VIII	영태 X*	영태 XII
3080	1663	2938	423	1440	3058	1397	1510	3062	2973
1512	359	1660	215	1397	2935		1481	2911	
1439		1510	132	130	1556		1413	1525	
142		1481			1525		121	1240	
		1427							
		1182							
		859							

\* 특이한 라만 피크의 조합

XIV가 6, V, X, XV, 3, V, X, XV, 1.5, VII, VIII, 2, XVI, XIX, X-, 가, 가, 가

( [Wells J. I., Aulton M. E. Pharmaceuticals. The Science of Dosage Form Design. R eformulation, Aulton M. E. ed. , Churchill Livingstone, 1988; 13: 237] ).





가

mg 80 mg 0.5 mg 100 mg, 2.5  
 ( )  
 V XIX 2.5 mg 20 mg 2.5 mg 80 mg  
 가

1

[R-(R\*,R\*)]-2-(4- ( )- , -5-(1- )-3- -4-[( ) ]-1H  
 -1- ( V XIX )

V

A

V ( 5,273,995 ) / (9:1)

B

I ( 5,969,156 ) / (9:1) 60  
 V

C

V ( 5,273,995 ) / (9:1) 가

D

가 / (9:1) ( 5,273,995 )

E

/ ( 5,273,995 ) 가

F

V ( 5,273,995 ) / (9:1)

V , mp 171.4 ,  
(Karl Fischer) 4.88% ( 3 ).

VI

A

20 ( VI 5,273,995 ) / (9:1)

B

VI ( 5,273,995 ) /

C

) VI ( 5,273,995 ) / ( VI

VI , mp 145.9 .

VII

A

/ (1:1)(5.8 mg/mL) ( 5,273,995 ) VII

B

/ (1:1) ( 5,273,995 ) 50 VII

C

/ (1:1) ( 5,273,995 ) VII VII

D

/ (1:1) ( 5,273,995 ) VII VII

VII , mp 195.9 , 1.5

2.34% ( 1.5 ).

VIII

A

VII / ( ) (9:1) VIII ( 5,273,995 )

B

VIII / (9:1) ( 5,273,995 )

VIII , mp 151 ,

2.98% ( 2 ).

IX

A

/ (6:4) IX ( 5,273,995 ) (3.4 mg/mL)

B

/ (6:4) IX ( 5,273,995 ) IX

C

/ (6:4) IX ( 5,273,995 ) 0.5 IX

X

A

/ (9:1) X ( 5,273,995 )

B

/ (9:1) X ( 5,273,995 ) 5

C

/ (9:1) X ( 5,273,995 ) 2

X , mp 180.1 ,

5.5% ( 3.5 ).

XI

/ (9:1) XI ( 5,273,995 )

XII

I ( 5,969,156 ) XII / (2:8) 90 5

XII , mp 210.6 .

XIII

I ( 5,969,156 ) 2:8 : 10 mL 가  
XIII 70 5 가 .

XIV

3 ( 5,273,995 ) 1 g 45 mL/ 5 mL (9:1) XIV

(DSC) 60 ( ) (TG-1R) 150  
5.8%

XV

3 ( 5,273,995 ) 1 g 45 mL/ 5 mL (9:1) XV  
DSC 78 ( ) TG-1R 165

XVI

( 5,273,995 ) 1 g 9:1 XVI / 1  
DSC 72 ( 7.1% ) 30 160 164 7% / TGA (TGA)  
TGA

XVII

(DMF)/ 5 mL ( 5,273,995 ) 0.5 g 25 mL 9:1  
XVII DSC

XVIII

XVI 0.5 g 1 XVIII  
DSC 4.4%

XIX

	(	5,273,995	) 0.4 g	XIX	4 mL	7
DSC	50 ( )		125		. TGA	
<b>(57)</b>						
X-	1.	CuK		V	4.9 ( ), 6.0, 7.0, 8.0 ( ), 8.6, 9.9, 16.6, 19.0	21.1 2
X-	2.	CuK		VI	7.2, 8.3, 11.0, 12.4, 13.8, 16.8, 18.5, 19.7 ( ), 20.9	25.0
X-	3.	CuK		VII	8.6, 10.2, 12.4 ( ), 12.8 ( ), 17.6, 18.3 ( ), 19.3, 22.2 ( ), 23.4 ( ), 23.8 ( )	25.5 ( ) 2
X-	4.	CuK		VIII	7.5, 9.2, 10.0, 12.1, 12.8, 13.8, 15.1, 16.7 ( ), 18.6 ( ), 20.3 ( ), 21.2, 21.9, 22.4, 25.8, 26.5, 27.4 ( )	30.5 2
X-	5.	CuK		IX	8.8, 9.4 ( ), 11.2 11.7 ( ), 16.7, 17.5 ( ), 19.3 ( ), 21.4 ( ), 22.4 ( ), 23.2 ( )	29.0 ( ) 2
X-	6.	CuK		X	4.7, 5.2, 5.8, 6.9, 7.9, 9.2, 9.5, 10.3 ( ), 11.8, 16.1, 16.9, 19.1, 19.8, 21.4, 22.3 ( ), 23.7 ( ), 24.4	28.7 2
X-	7.	CuK		XI	10.8 ( ), 12.0, 13.5, 16.5, 17.6 18.0 ( ), 19.7, 22.3, 23.2, 24.4, 25.8, 26.5, 27.3, 28.7, 29.5, 30.9 ( ), 32.8 ( ), 33.6 ( ), 36.0 ( )	38.5 ( )
X-	8.	CuK		XII	5.4, 7.7, 8.0, 8.6, 8.9, 9.9, 10.4 ( ), 12.5, 13.9 ( ), 16.2, 17.8, 19.4, 20.8, 21.7, 22.4	22.6 ( ), 24.3, 25.5, 26.2 27.1 2
X-	9.	CuK		XIII	8.4, 8.9, 15.7 ( ), 16.4 ( ), 17.6 ( ), 18.1 ( ), 19.7 ( ), 20.8 ( )	23.8 ( ) 2
X-	10.	CuK		XIV	5.4, 6.7, 7.7, 8.1, 9.0, 16.5 ( ), 17.6 ( ), 18.0	18.7
X-	11.	CuK		XV	5.7, 6.1, 6.8, 7.5, 8.1, 8.5, 9.5, 10.5 ( )	19.1 19.6 ( ) 2

12.

X- CuK 5.2, 6.4, 7.5, 8.7, 10.5 ( ), 12.0 ( ), 12.7 ( ), 16.7, 1  
 8.3 ( ), 19.5, 20.1 20.4 ( ), 21.2 21.9 ( ), 22.9 23.3 ( ) 24.4 25.0 ( )  
 2 XVI

13.

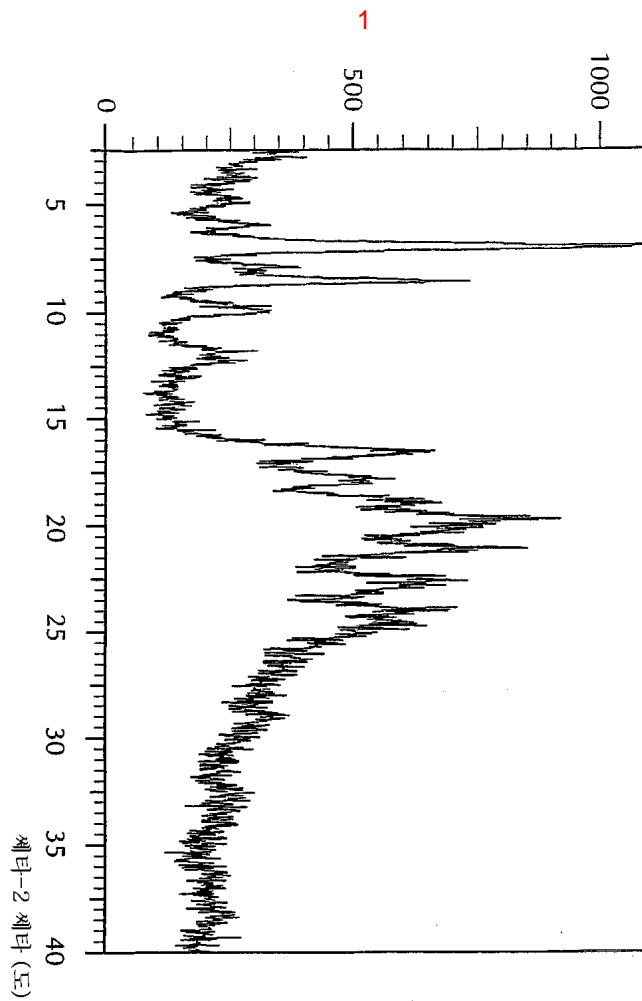
X- CuK 5.0, 6.1, 7.3, 7.9, 8.5, 9.1, 10.0, 12.1 ( ), 14.8, 16.0 1  
 6.5 ( ), 17.5 ( ), 19.0 ( ), 19.5, 20.2 ( ), 21.3, 21.6 22.0 2 XVII

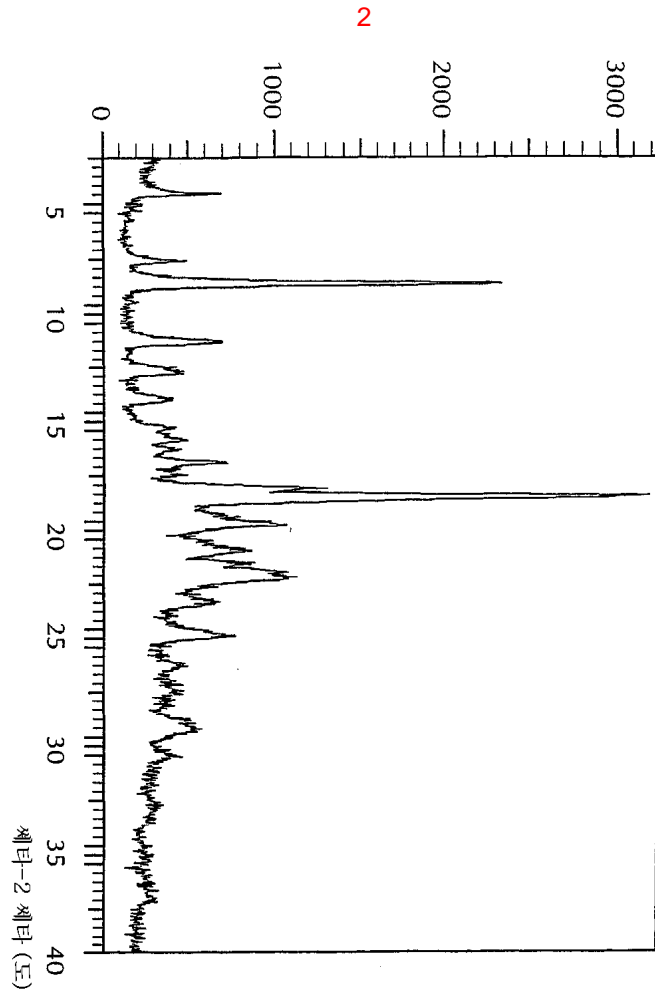
14.

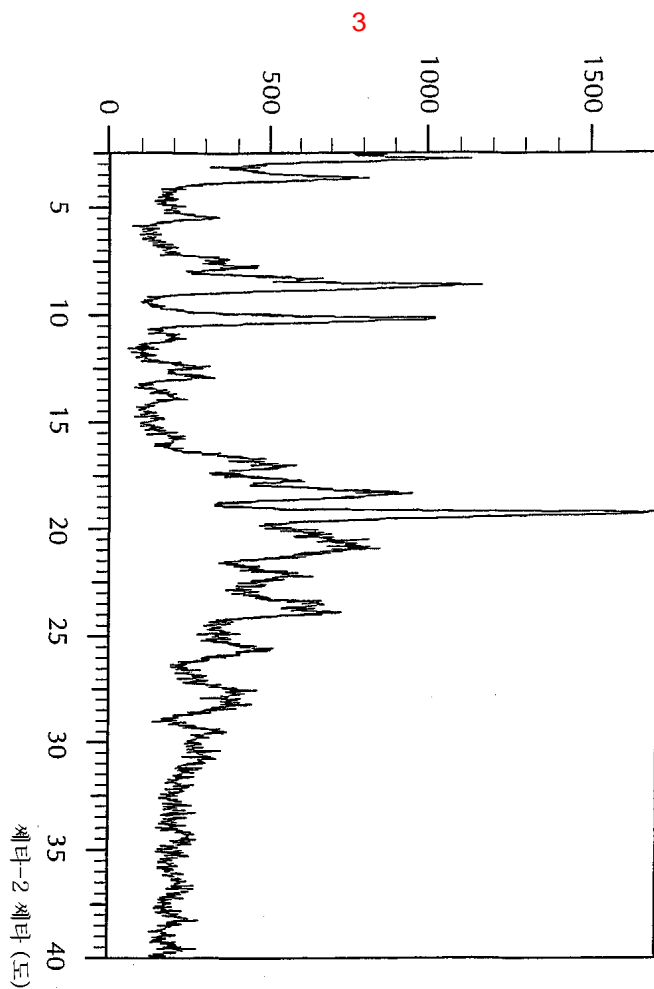
X- CuK 8.0, 9.2 ( ), 9.7 ( ), 12.1, 16.6 ( ), 18.5 2  
 XVIII

15.

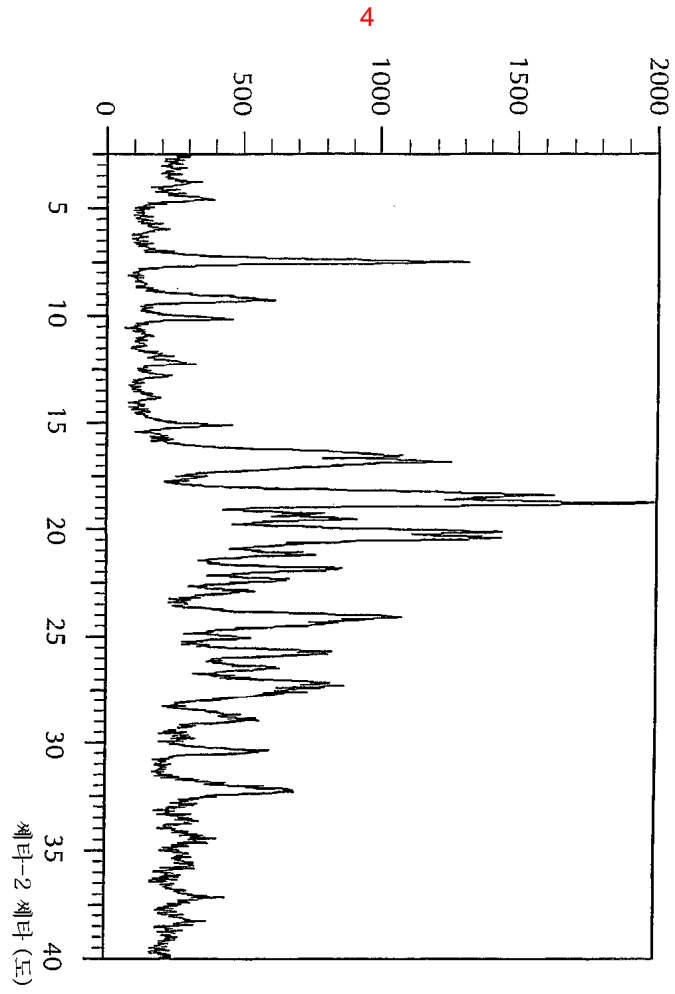
X- CuK 5.2, 6.3, 7.0, 8.6, 10.5, 11.6 ( ), 12.7 ( ), 14.0, 16.7 ( )  
 ), 18.9, 20.8, 23.6 ( ) 25.5 ( ) 2 XIX

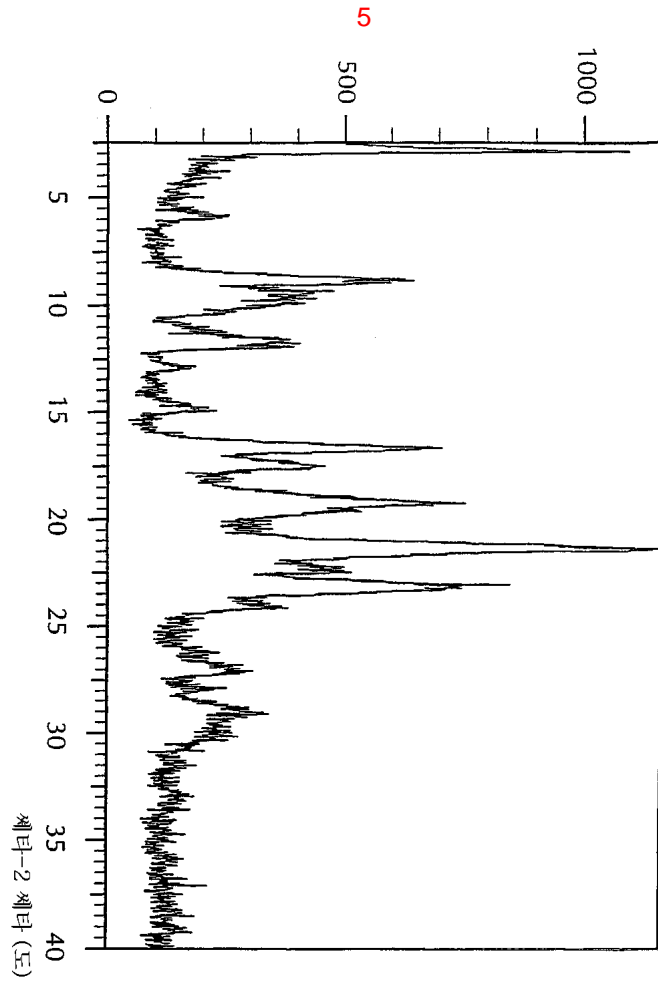


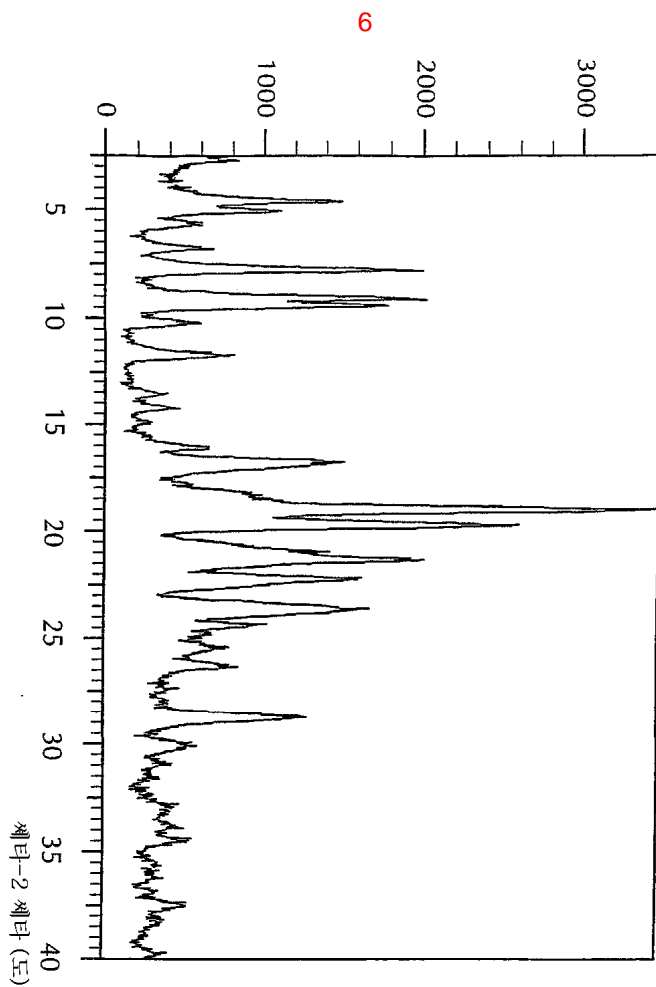


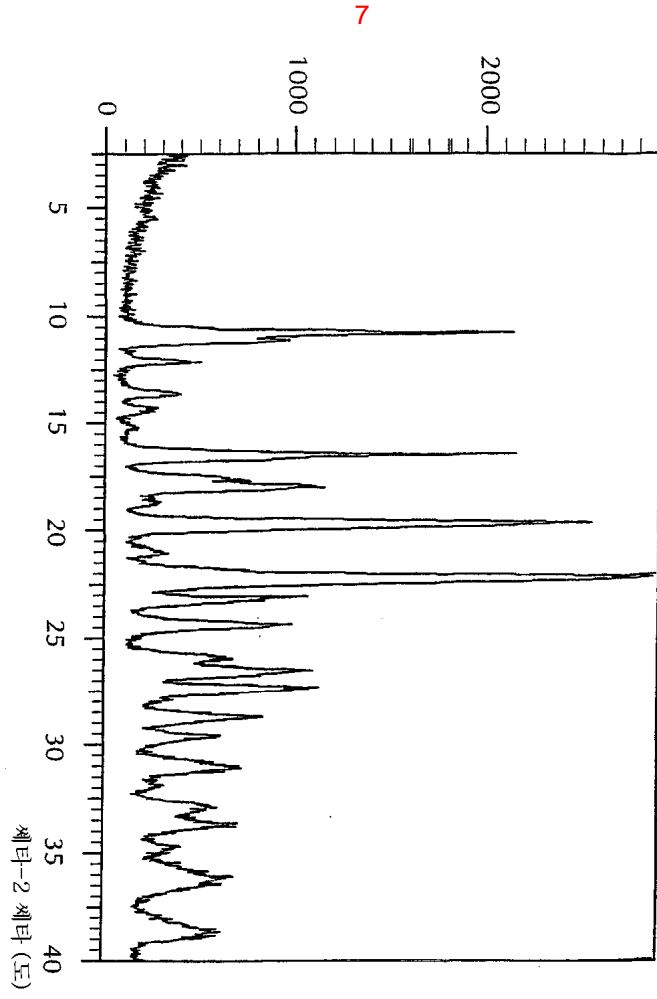


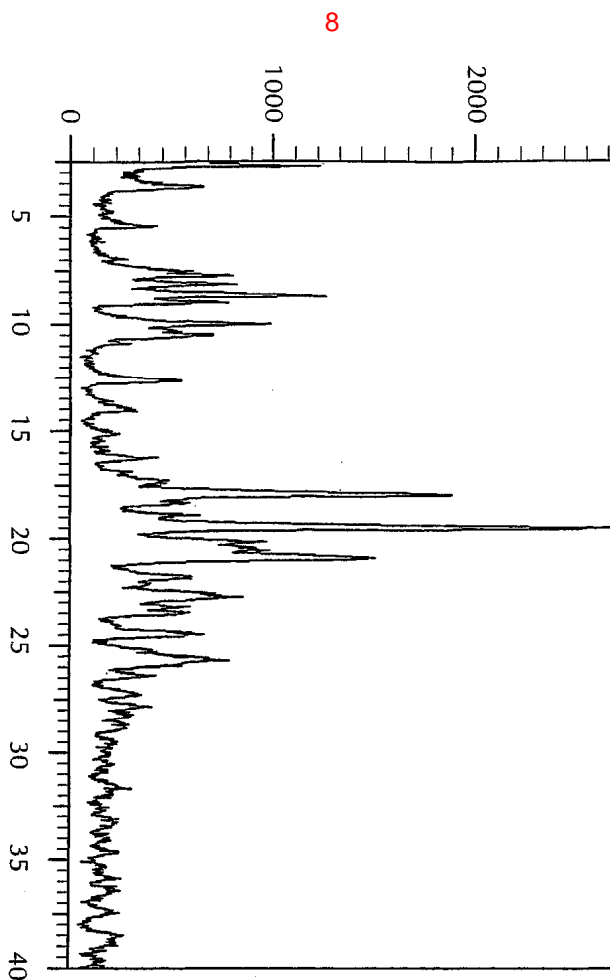


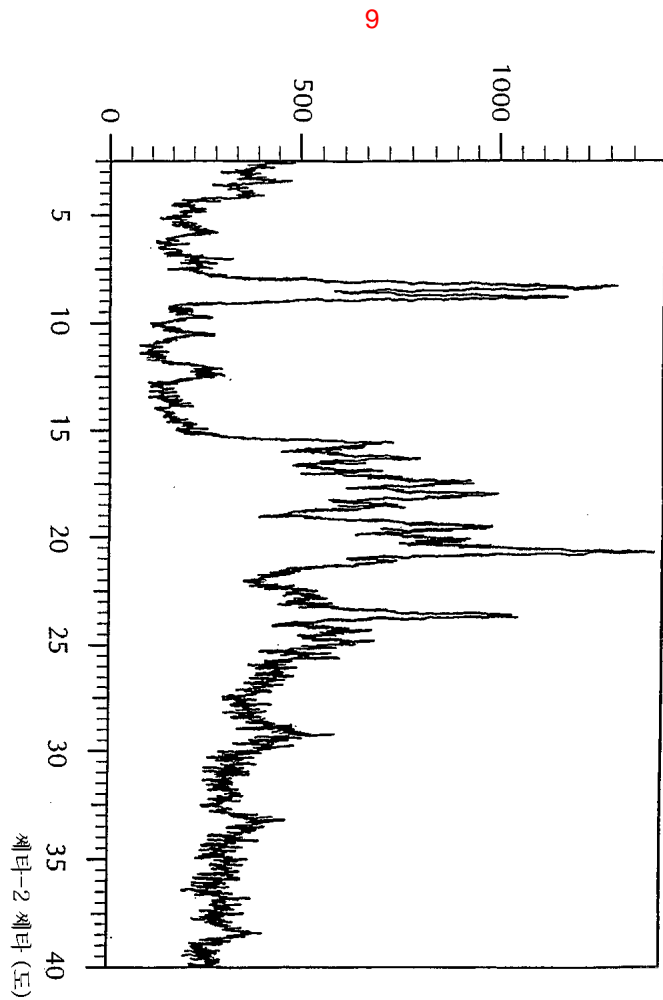




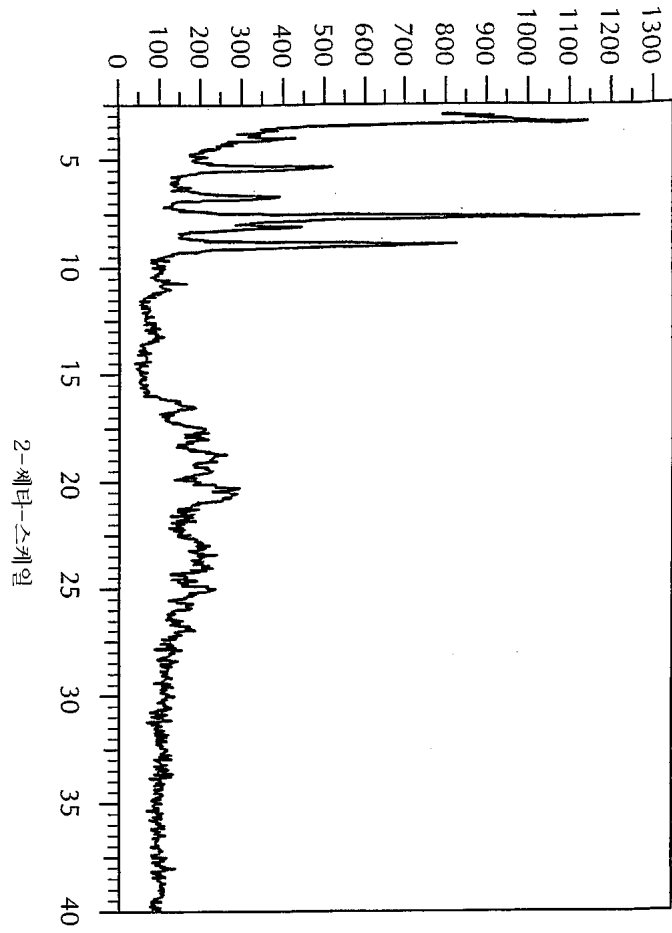




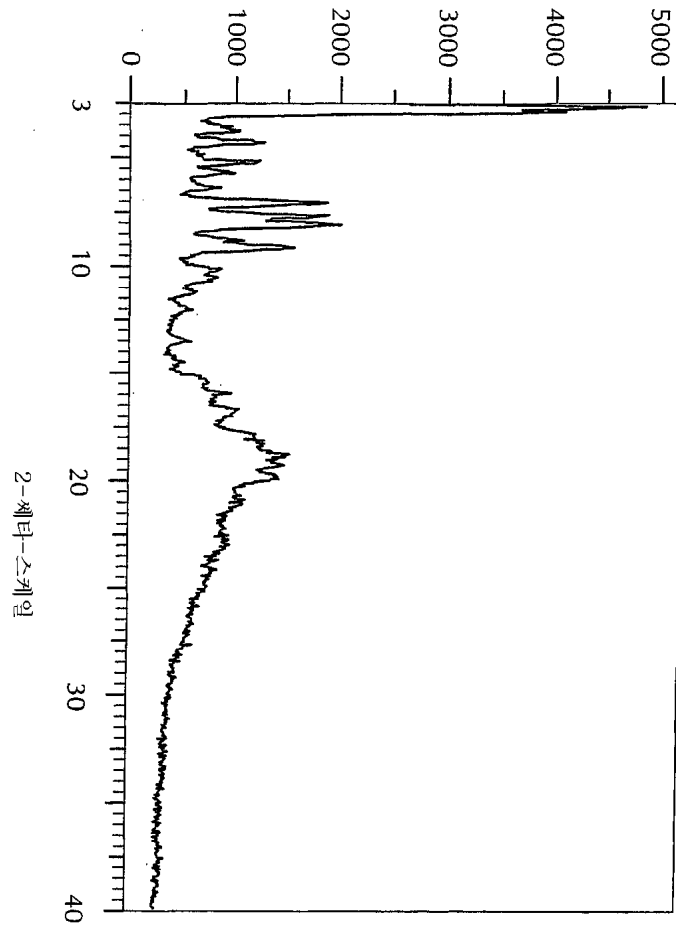




10

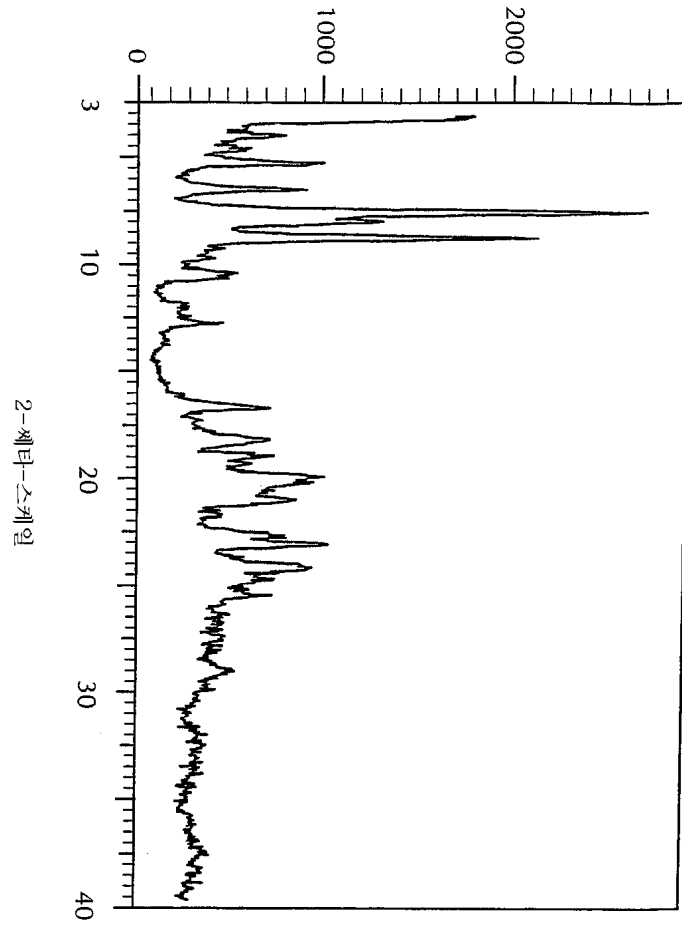


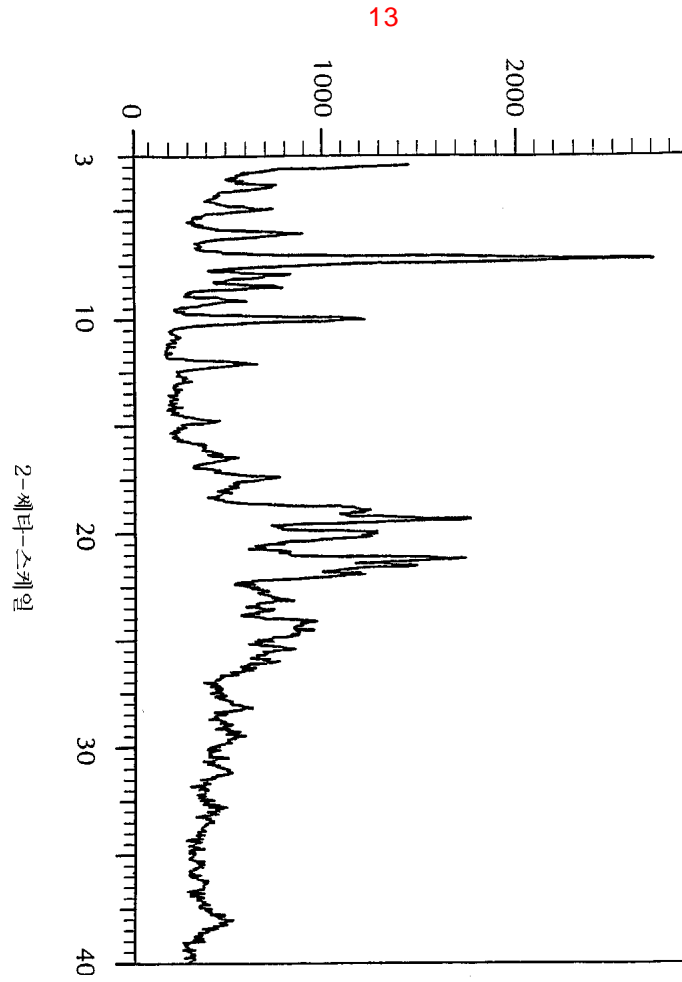
11



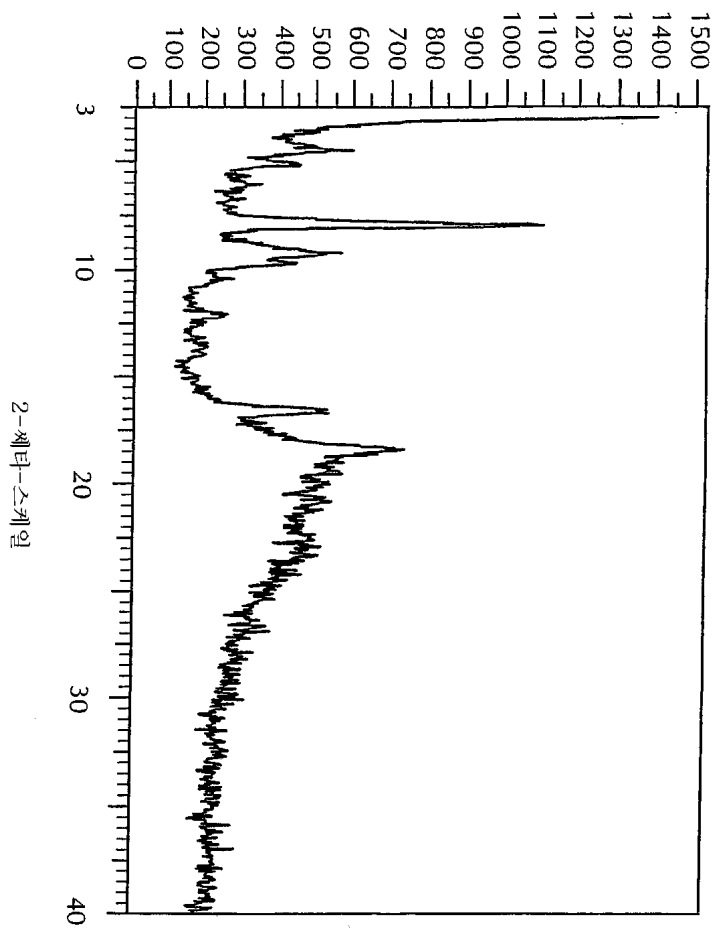


12

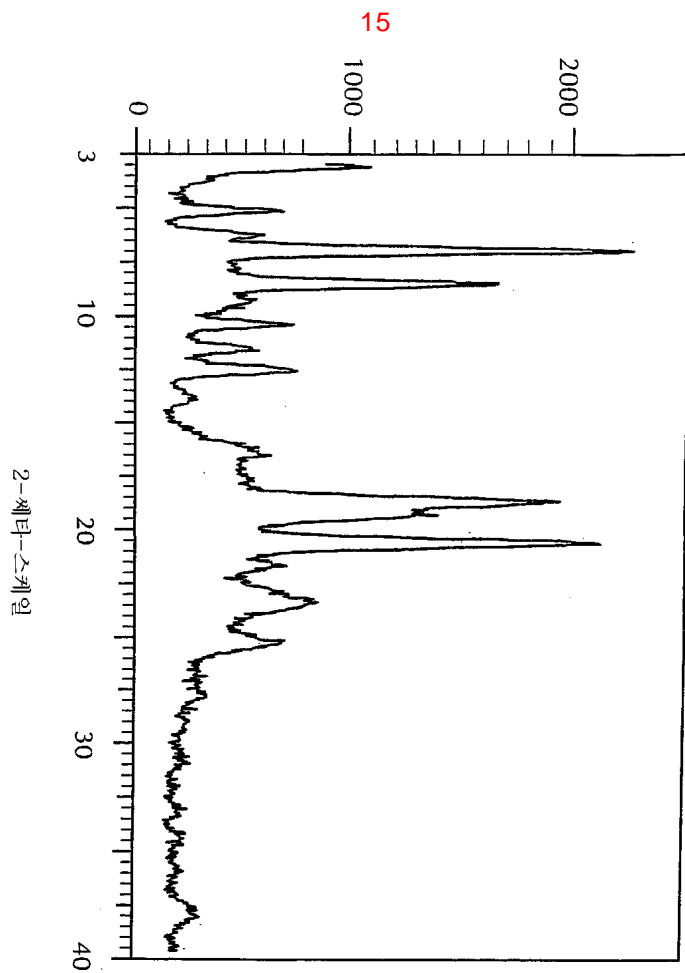


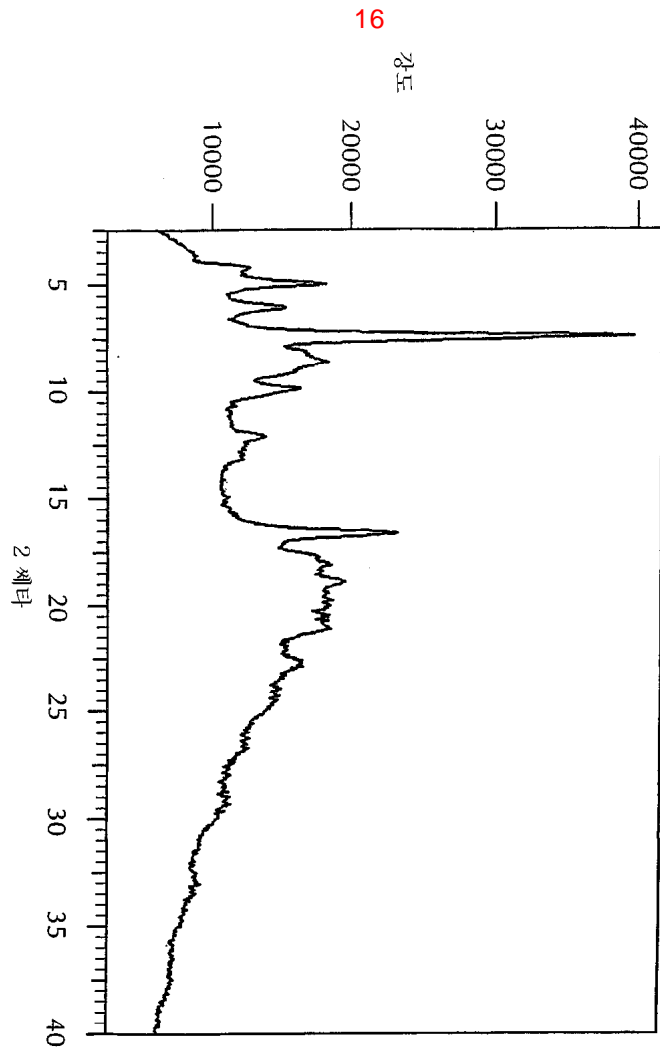


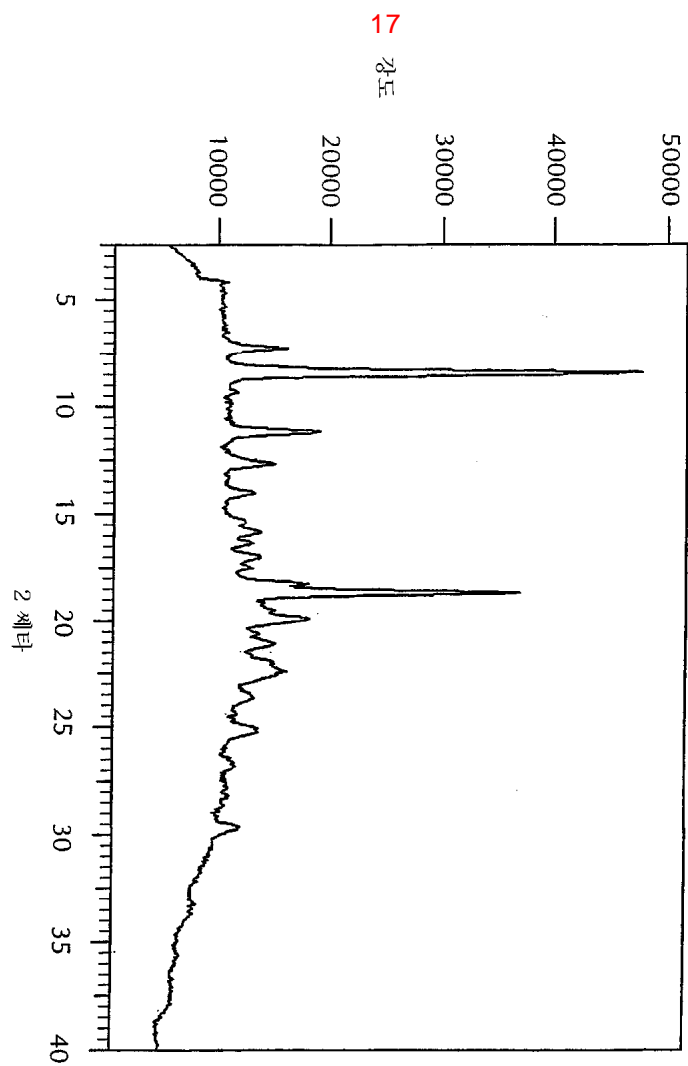
14



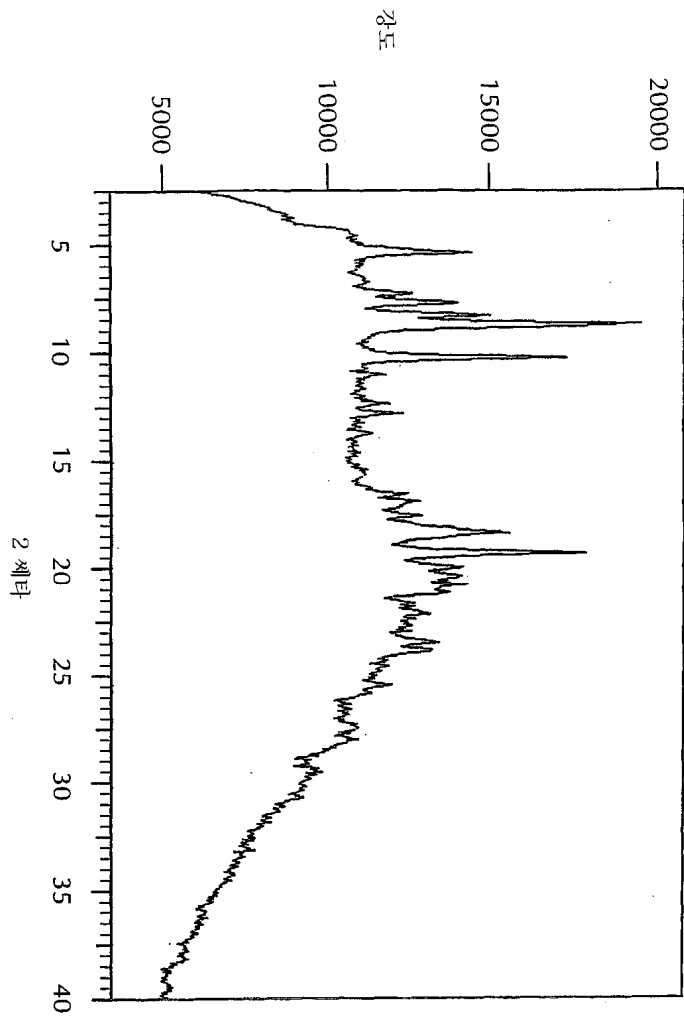
2-케탄-스케일



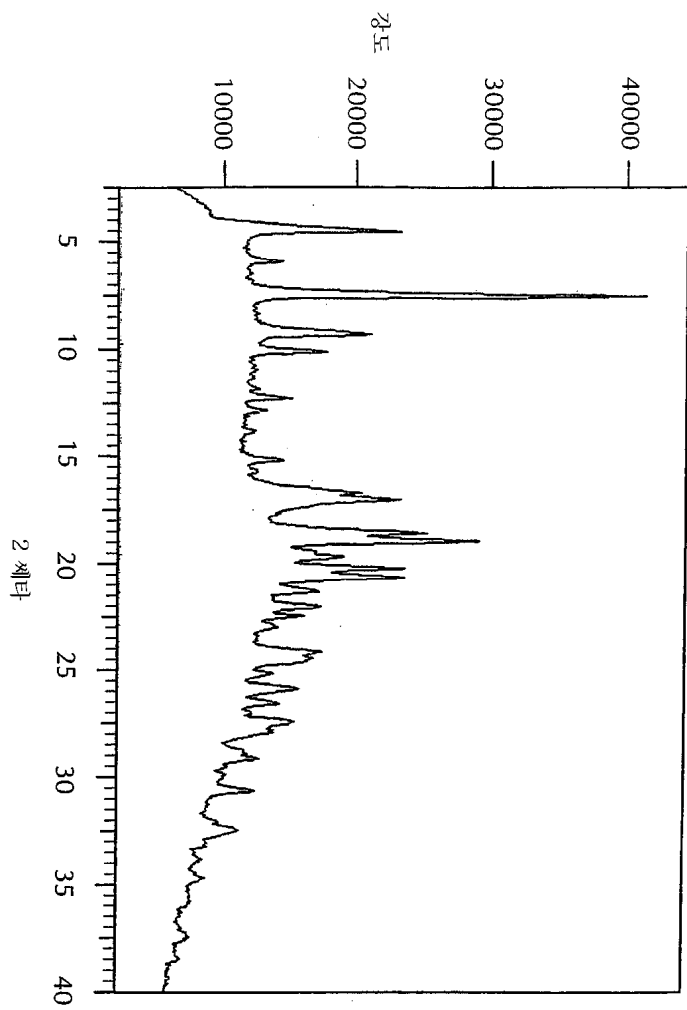




18

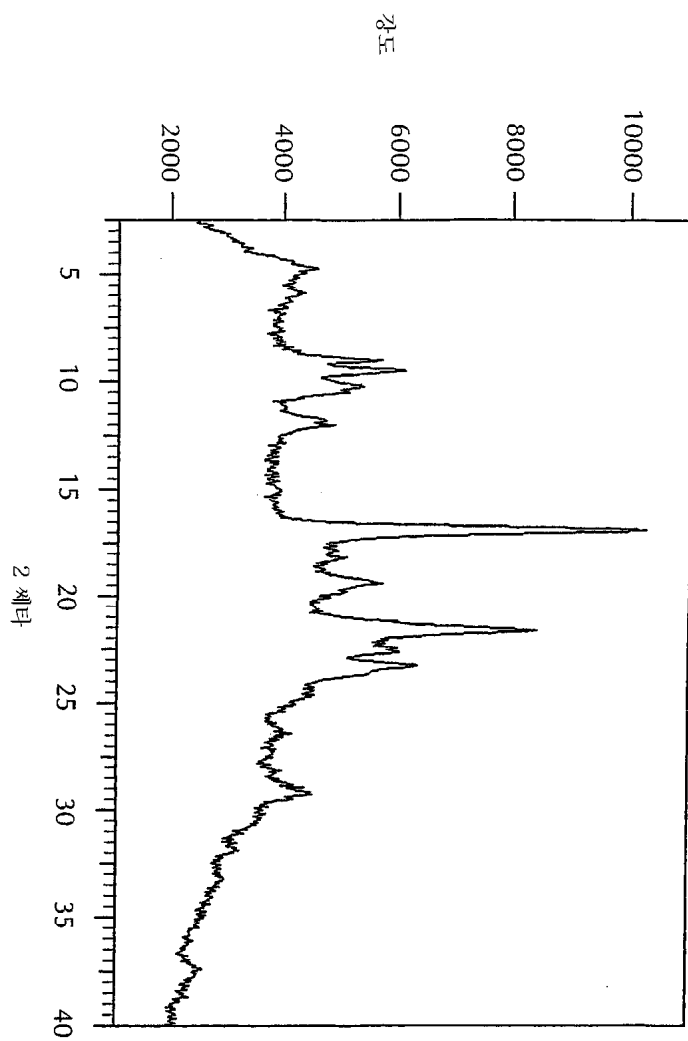


19

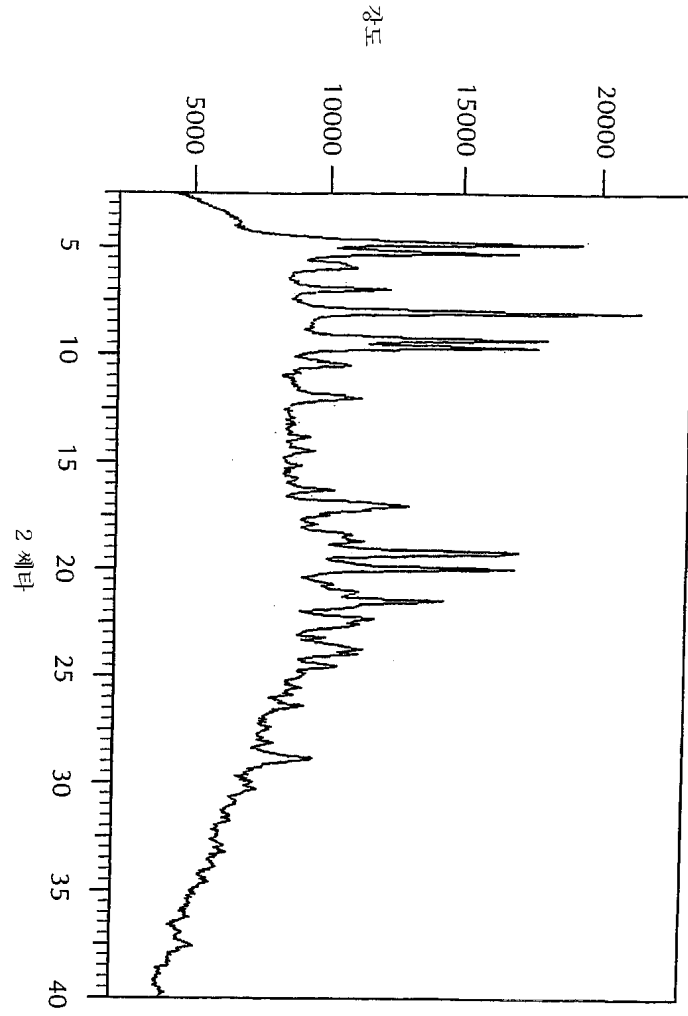




20

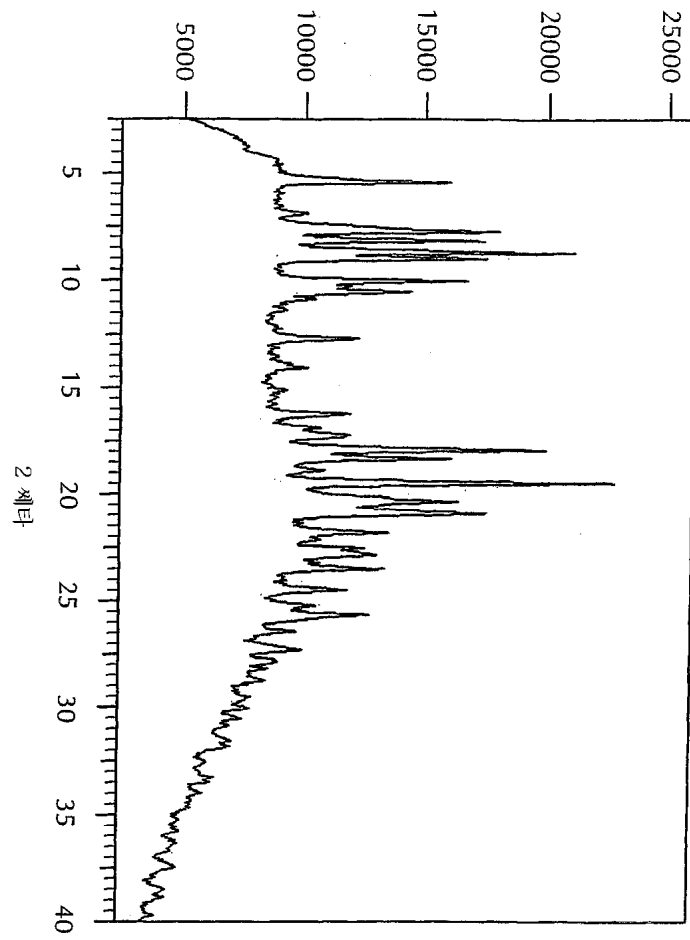


21

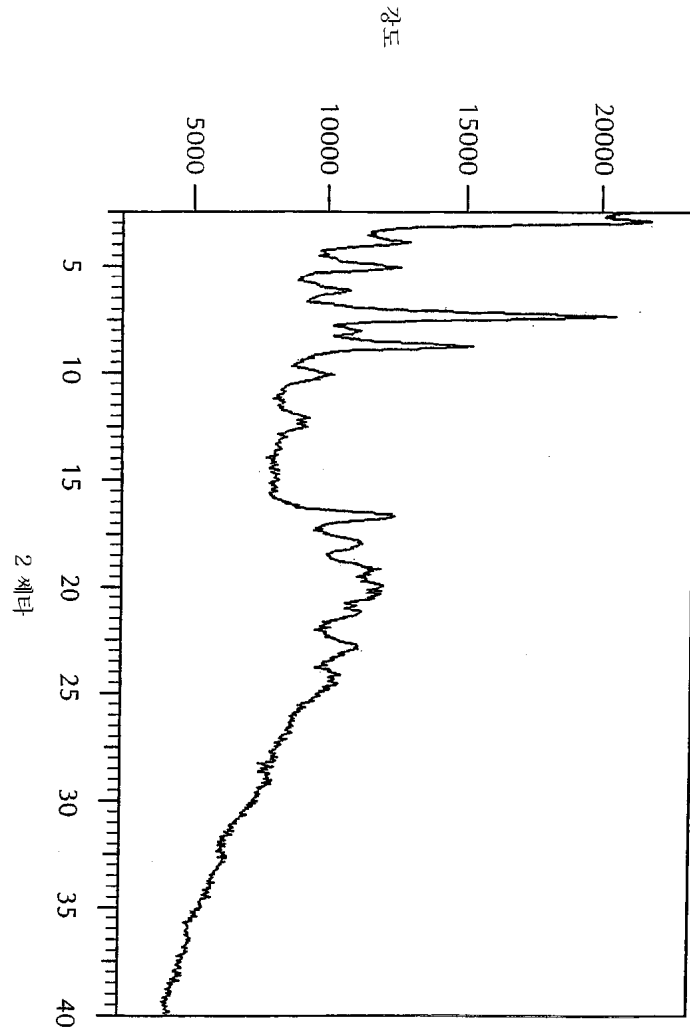


22

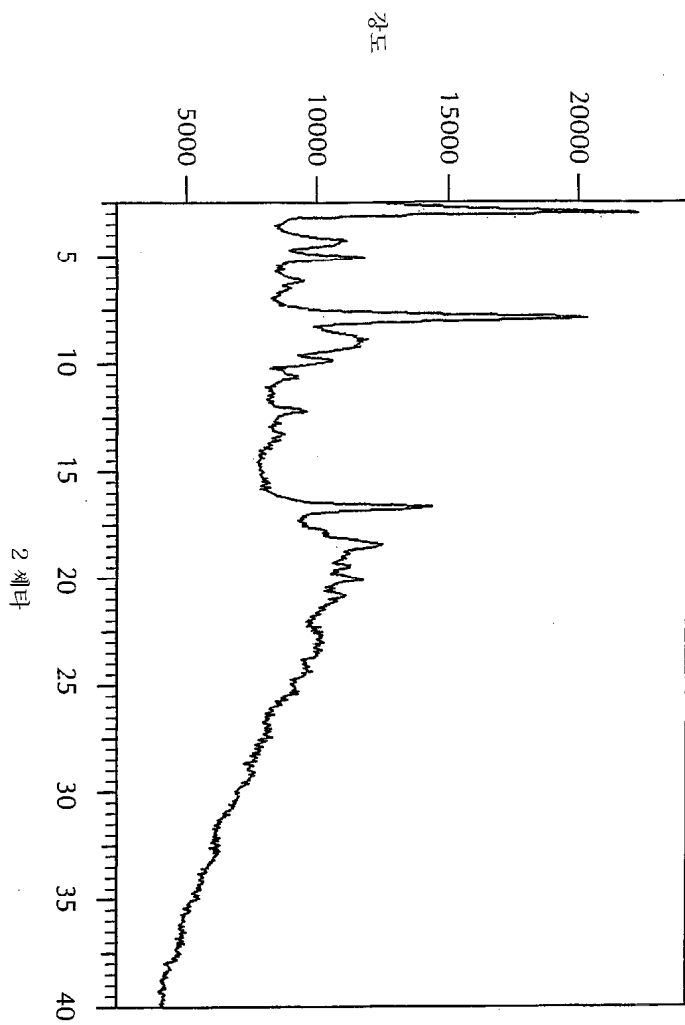
강도

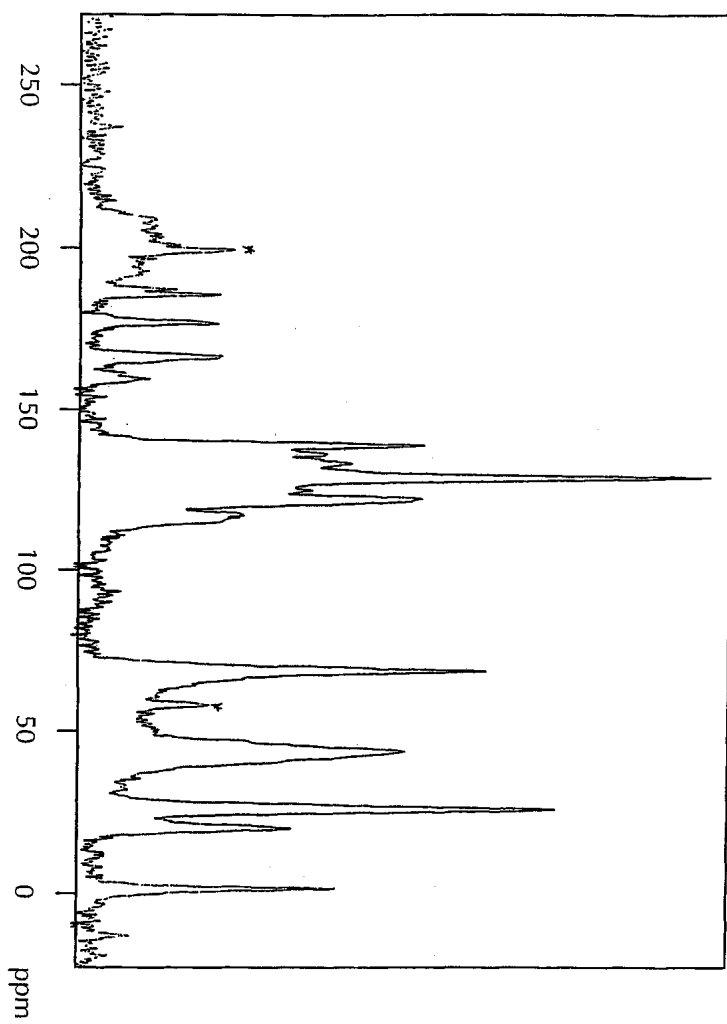


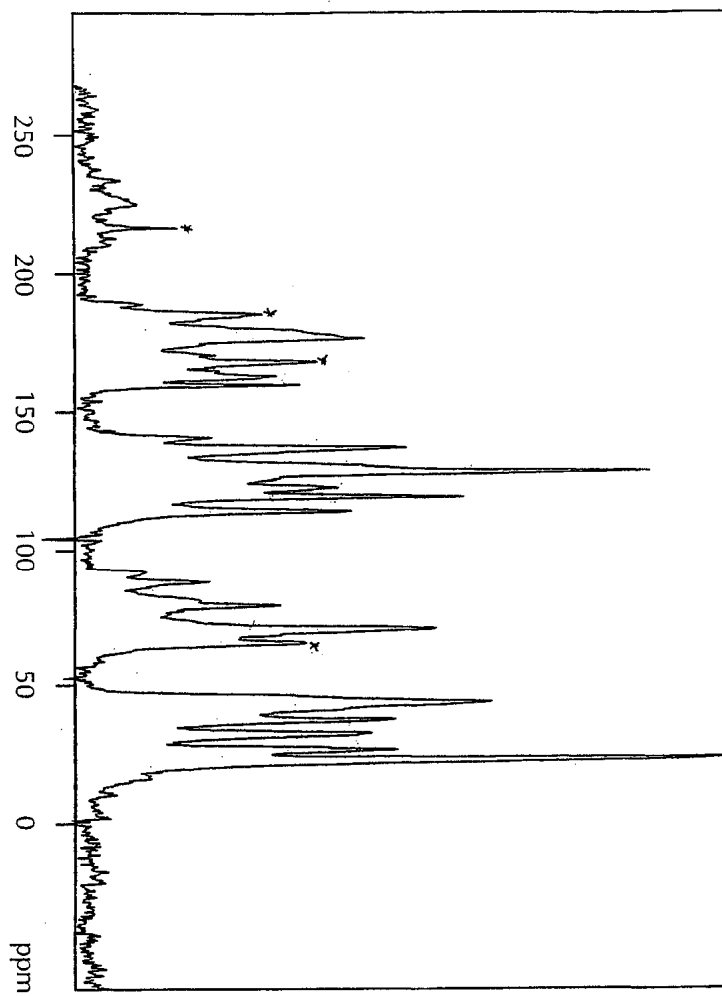
23



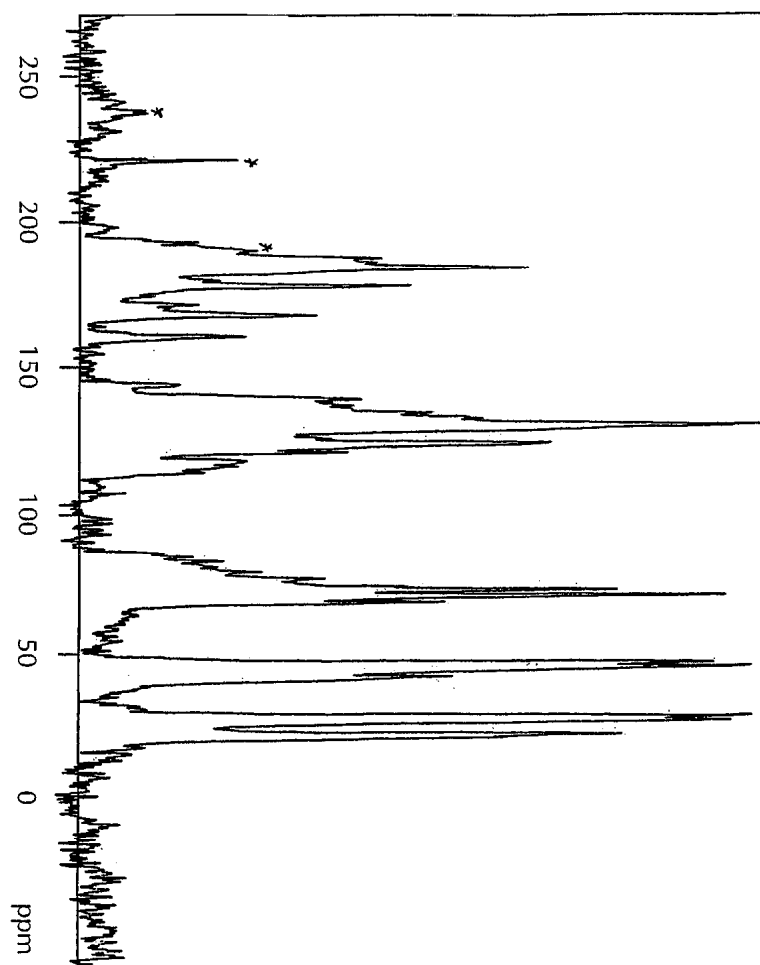
24



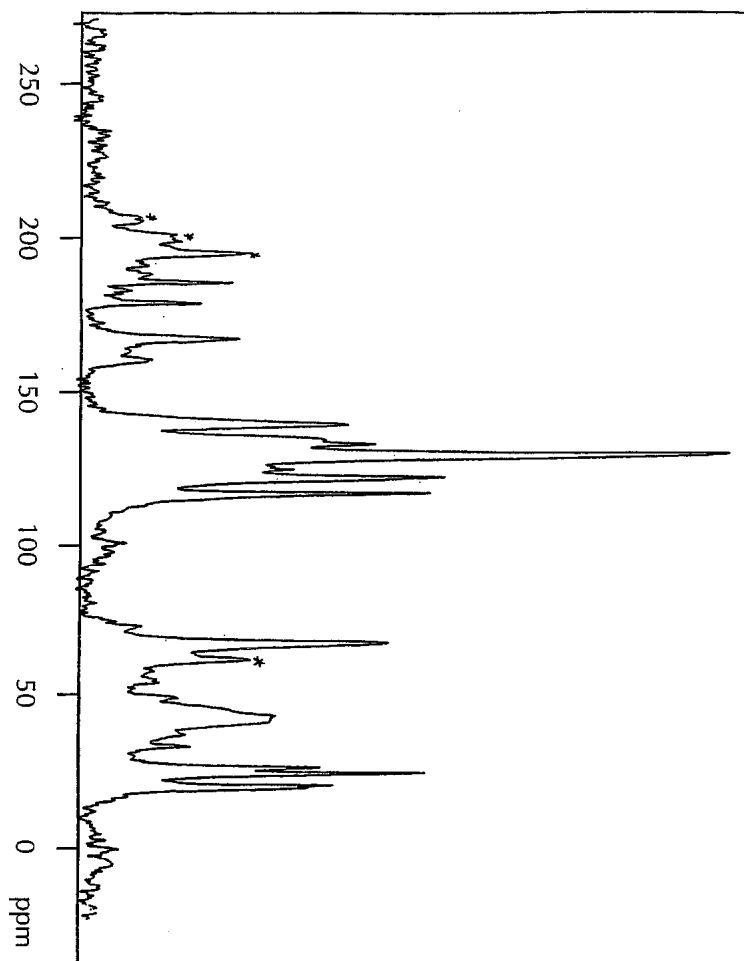


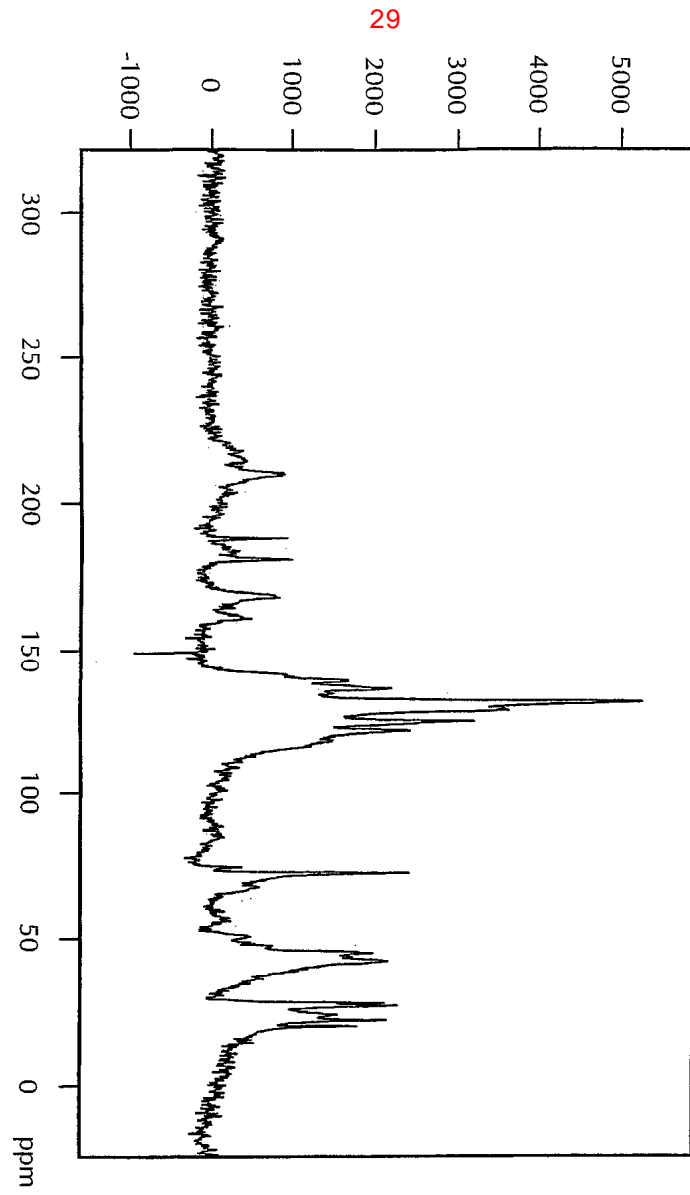


27

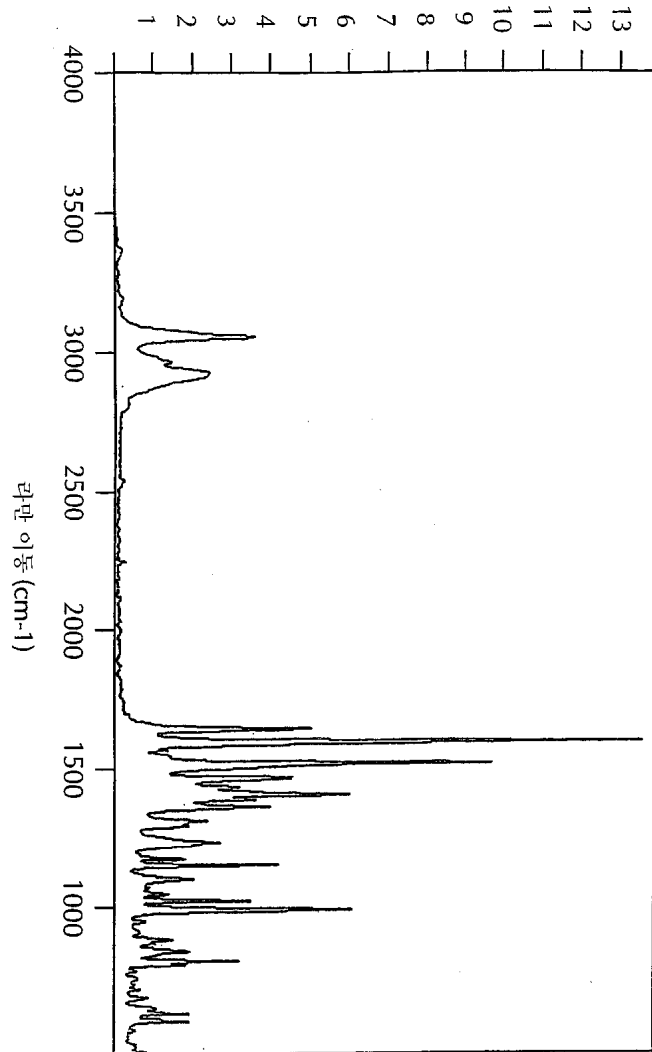




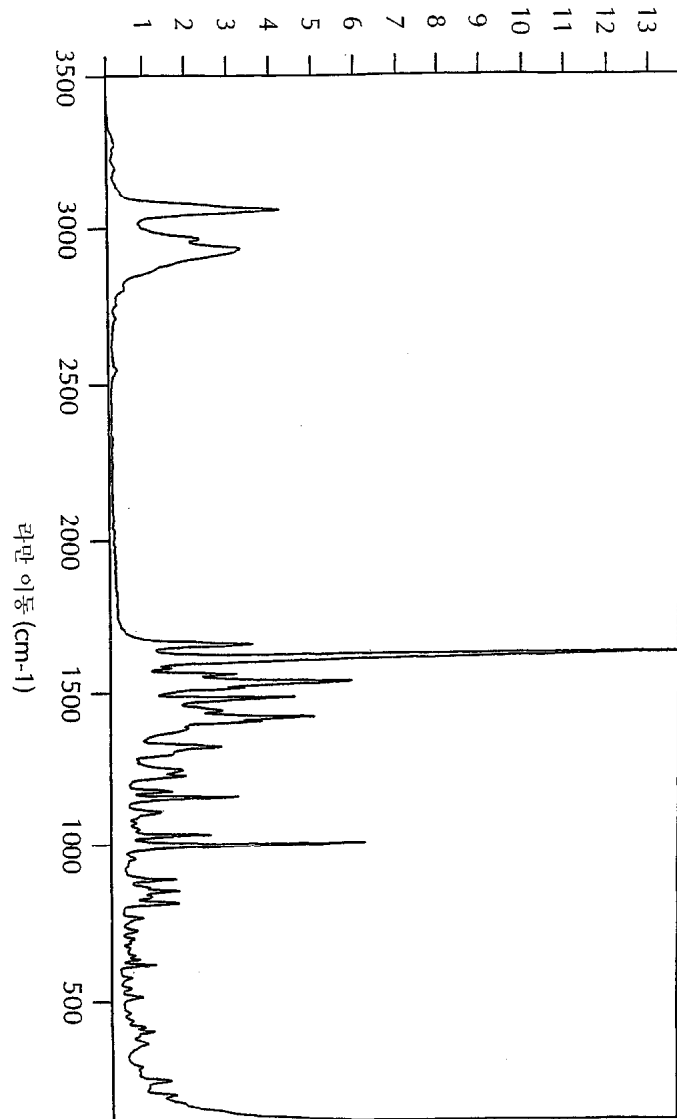




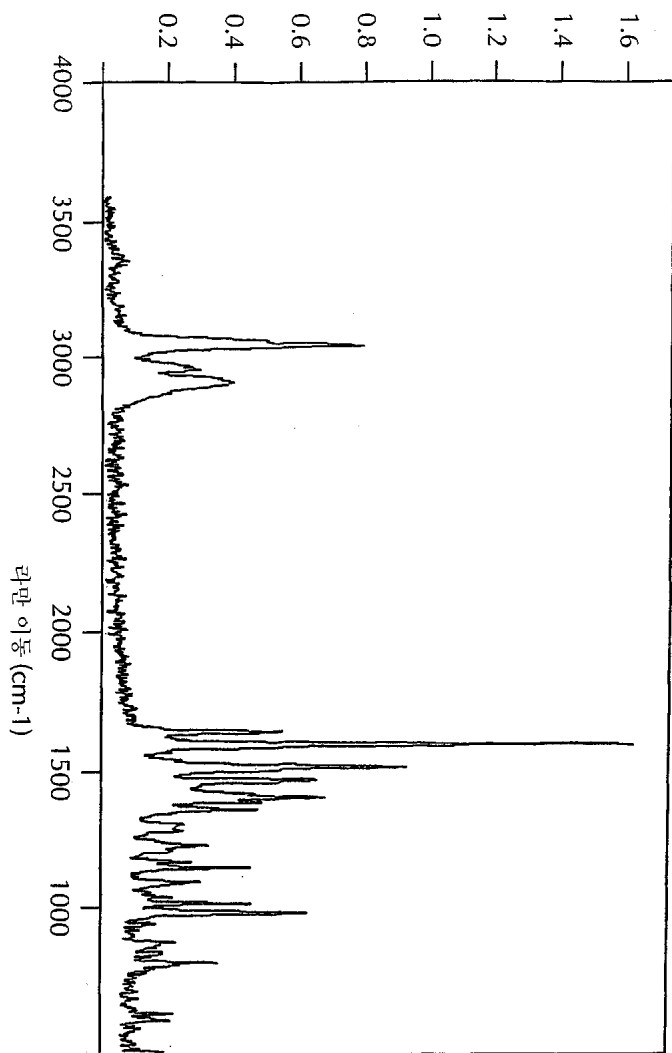
30 라만 강도



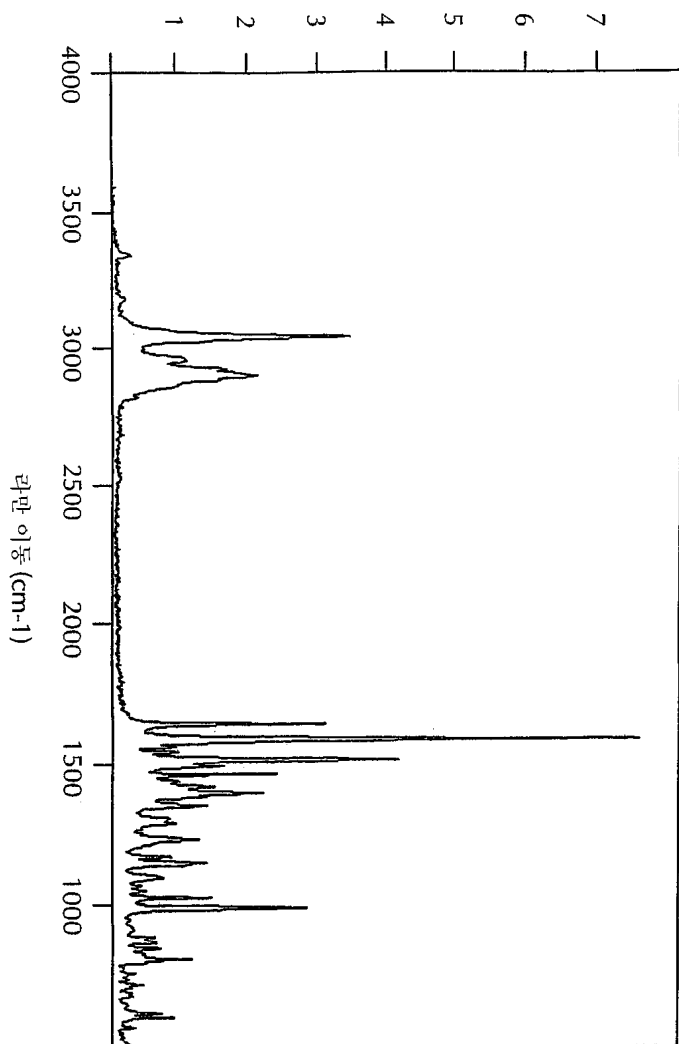
31 라만 강도



32 라만 강도



33 라만 강도



34 라만 강도

