

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013年9月12日 (12.09.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/131305 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07J 1/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/073854
- (22) 国际申请日: 2012年4月11日 (11.04.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210060611.6 2012年3月8日 (08.03.2012) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 广州市赛普特医药科技有限公司 (GUANGZHOU CELPROTEK PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市广州高新技术产业开发区科学城掬泉路3号广州国际企业孵化器C区C208, Guangdong 510663 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 林穗珍 (LIN, Suizhen) [CN/CN]; 中国广东省广州市广州高新技术产业开发区科学城掬泉路3号广州国际企业孵化器C区C208, Guangdong 510663 (CN)。 张静夏 (ZHANG, Jingxia) [CN/CN]; 中国广东省广州广州高新技术产业开发区科学城掬泉路3号广州国际企业孵化器C区C208, Guangdong 510663 (CN)。 李心花 (LI, Xinhua) [CN/CN]; 中国广东省广州广州高新技术产业开发区科学城掬泉路3号广州国际企业孵化器C区C208, Guangdong 510663 (CN)。
- (74) 代理人: 广州知友专利商标代理有限公司 (GUANGZHOU ZHIYOU PATENT & TRADEMARK AGENCY CO., LTD.); 中国广东省广州市越秀区东风东路555号粤海集团大厦2604室, Guangdong 510050 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: COMPOUND OF CRYSTAL FORM OF ANDROSTA-3 β ,5 α ,6 β -TRIOL AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 发明名称: 雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物及其制备方法

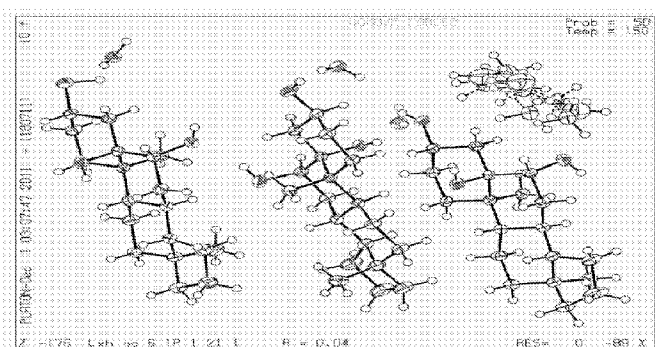


图1 / Fig. 1

(57) Abstract: Disclosed are four compounds of crystal form of androsta-3 β ,5 α ,6 β -triol (YC-6 for short) (YC-6 of A crystal form, YC-6 of B crystal form, YC-6 of C crystal form, YC-6 of D crystal form) and a method for preparing same. The four compounds of crystal form are characterized by remarkable differences in parameters such as lattice parameters, 2θ and intensity of X-ray powder diffraction, melting point, etc. Study on the polymorphism is significant for further researching the pharmaceutical effect, bioavailability and stability thereof.

(57) 摘要: 一种雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇 (简称 YC-6) 的四种晶型化合物 (A 晶型 YC-6、B 晶型 YC-6、C 晶型 YC-6、D 晶型 YC-6) 及其制备方法。四种晶型化合物的特性在于它们的晶胞参数、X-射线粉末衍射的 2θ 和强度、熔点等参数存在显著差异, 研究其多晶型现象对进一步研究其药效、生物利用度及稳定性具有重要意义。



WO 2013/131305 A1

雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物,本发明还涉及雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物的制备方法。

5 背景技术

固体药物中普遍存在多晶型现象,不同晶型药物其物理与化学性质各异,多晶型现象是影响固体药物疗效和质量的重要因素之一。不同晶型的溶解度可能会相差数倍,体内的分布、代谢情况存在较大的差异,造成生物利用度的差异;此外不同晶型的固体原料药及其制剂在制备和贮存过程中的稳定性不同,会发生转晶现象,影响到药品的质量。因此药物多晶型现象会最终影响固体药物的质量、10 疗效和临床安全性。

雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇属于多羟基甾体化合物,具有显著的神经保护作用,研究其多晶型现象对进一步研究其药效、生物利用度及稳定性具有重要意义。X-射线单晶衍射仪、X-射线粉末衍射仪与差热分析仪成为定量确定多晶型类型的重要方法,为固体药物晶型研究提供了更多的定性定量信息。15

发明内容

本发明的目的在于提供雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇(以下称为 YC-6)的四种晶型化合物。

本发明的另一目的在于提供雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的四种晶型化合物的制20 备方法。

本发明提供一种雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物(以下称为 A 晶型 YC-6),其特征在于,该晶型化合物为透明块状晶体,属单斜晶系,空间群 P1211,晶胞参数 $a = 17.8 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $b = 7.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $c = 22.1 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 103.3 \pm 0.5^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$; 其在衍射角度 2θ 为 4.4 ± 0.2 、 8.7 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 度处有衍射峰; 其吸热转变25

温度在 $225 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

本发明提供的 A 晶型 YC-6 的制备方法是：将雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇在室温或 $50\sim 80^\circ\text{C}$ 下溶解于溶剂中,雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇与溶剂的比例为 1g : 10~40ml, 后加入溶剂稀释, 静置直至析出晶体。

- 5 上述制备方法中, 所述的用于溶解的溶剂为丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、二氧六环或四氢呋喃; 所述的用于稀释的溶剂为原溶剂或不良溶剂, 其中所述的原溶剂为丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇或二氧六环 (不包括四氢呋喃), 稀释比例为 0~5 倍; 所述的不良溶剂为水, 稀释比例为 0~2 倍。

10 本发明提供的一种雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物 (以下称为 B 晶型 YC-6), 其特征在于, 该晶型化合物为透明针状晶体, 属单斜晶系, 空间群 P1211, 晶胞参数 $a = 11.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $b = 7.4 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $c = 20.5 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 95.0 \pm 0.5^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$; 其在衍射角度 2θ 为 4.3 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 度处有衍射峰, 其吸热转变温度在 $223 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

15 本发明提供的 B 晶型 YC-6 的制备方法是：将雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇溶解于溶剂中, 雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇与溶剂的比例为 1g : 10~120ml, 加热至 $50\sim 80^\circ\text{C}$, 后加入溶剂稀释, 冷却, 静置直至析出晶体。

20 上述制备方法中, 所述的用于溶解的溶剂为丙酮、乙酸乙酯或乙醇; 所述的用于稀释的溶剂为原溶剂或不良溶剂, 其中所述的原溶剂为丙酮、乙酸乙酯或乙醇, 所述的不良溶剂为水、环己烷或石油醚。当使用丙酮或乙醇作为溶解溶剂、使用不良溶剂水稀释时, 稀释比例为 2.5~5 倍; 当使用丙酮或乙醇作为溶解溶剂、使用不良溶剂环己烷或石油醚稀释时, 稀释比例为 1~5 倍; 当使用乙酸乙酯作为溶解溶剂、使用原溶剂乙酸乙酯稀释时, 稀释比例为 0~5 倍; 当使用乙酸乙酯作为溶解溶剂、使用不良溶剂环己烷或石油醚稀释时, 稀释比例为 0~5 倍。

25 本发明提供的一种雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物 (以下称为 C 晶型 YC-6), 其特征在于, 该晶型化合物为透明片状晶体, 属单斜晶系, 空间群 P1211, 晶胞参数 $a = 17.1 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $b = 6.4 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $c = 34.9 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 91.1 \pm 0.5^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$; 其在衍射角度 2θ 为 4.2 ± 0.2 、 8.5 ± 0.2 、 9.0 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 度处有衍射峰, 其吸热转变温度在 206

±2℃。

本发明提供的 C 晶型 YC-6 的制备方法是：将雄甾-3β,5α,6β-三醇在室温下溶于乙醇中，雄甾-3β,5α,6β-三醇与乙醇的比例为 1g：10~30ml，后加入 0-5 倍的乙醇稀释，0-10℃析出晶体。

- 5 本发明提供一种雄甾-3β,5α,6β-三醇的晶型化合物（以下称为 D 晶型 YC-6），其特征在于，该晶型化合物为透明柱状晶体，属正交晶系，空间群 P2121，晶胞参数 $a = 6.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $b = 12.6 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $c = 26.7 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90.0^\circ$ ， $\beta = 90.0^\circ$ ， $\gamma = 90.0^\circ$ ；其在衍射角度 2θ 为 4.0 ± 0.2 、 8.1 ± 0.2 、 8.5 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 度处有衍射峰，其吸热转变温度在 $226 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

本发明提供的 D 晶型 YC-6 的制备方法是：将雄甾-3β,5α,6β-三醇在室温下溶于四氢呋喃中，雄甾-3β,5α,6β-三醇与四氢呋喃的比例为 1g：10~30ml，后加入 0-5 倍的四氢呋喃稀释，静置直至析出晶体。

- 15 本发明提供的雄甾-3β,5α,6β-三醇的四种晶型化合物（即 A 晶型 YC-6、B 晶型 YC-6、C 晶型 YC-6、D 晶型 YC-6）的特性在于它们的晶胞参数、X-射线粉末衍射的 2θ 和强度、熔点等参数存在显著差异，研究其多晶型现象对进一步研究其药效、生物利用度及稳定性具有重要意义。

附图说明

- 20 图 1 为 A 晶型 YC-6 的 X 射线单晶衍射图；
图 2 为 A 晶型 YC-6 的 X 射线粉末衍射图；
图 3 为 A 晶型 YC-6 的差示热分析图；
图 4 为 B 晶型 YC-6 的 X 射线单晶衍射图；
图 5 为 B 晶型 YC-6 的 X 射线粉末衍射图；
25 图 6 为 B 晶型 YC-6 的差示热分析图；
图 7 为 C 晶型 YC-6 的 X 射线单晶衍射图；
图 8 为 C 晶型 YC-6 的 X 射线粉末衍射图；
图 9 为 C 晶型 YC-6 的差示热分析图；
图 10 为 D 晶型 YC-6 的 X 射线单晶衍射图；

图 11 为 D 晶型 YC-6 的 X 射线粉末衍射图；

图 12 为 D 晶型 YC-6 的差示热分析图。

具体实施方式

物理表征

5 采用 Xcalibur Nova 生物大分子 X-射线单晶衍射仪 (Agilent Technologies(China)Co., Ltd) 的测定实施例中获得的不同晶型 YC-6 的 X 射线单晶衍射图,测定条件如下:铜固定靶,输出功率 50W,二维面探系统:165mmCCD,分辨率 ≤ 0.0005 度,冷却氮气, $-180\sim+25^{\circ}\text{C}$,控制精度 $\leq \pm 0.5^{\circ}\text{C}$,测试温度是 150k。

10 采用 D/Max-III A (日本理学) X 射线粉末衍射仪测定实施例中获得的不同晶型 YC-6 的 X 射线粉末衍射图,测定条件如下:铜固定靶,功率 3 kW,测角范围 $1\sim 50^{\circ}$,灵敏度为 3~5%,测角精度 ± 0.002 。

采用 STA409PC 综合热分析仪 (德国耐驰) 测定不同晶型 YC-6 的差示扫描,测定条件:坩埚:铝干锅;载气: N_2 ; 温度范围为 $20\sim 400^{\circ}\text{C}$, 10.0 K/min 400
15 $^{\circ}\text{C}$ 恒温 10 min。

四种晶型 YC-6 的单晶衍射、粉末衍射及 DSC 的分析参数如下:

(1) A 晶型 YC-6 的 X 射线单晶衍射的晶体结构信息如下:晶体属单斜晶系,空间群 P1211,晶胞参数 $a = 17.76 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $b = 7.30 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $c = 22.05 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0^{\circ}$, $\beta = 103.23 \pm 0.5^{\circ}$, $\gamma = 90.0^{\circ}$, $V = 2775.36(5) \text{ \AA}^3$ 。

20 A 晶型 YC-6 在衍射角度 2θ 为 4.4 ± 0.1 、 8.7 ± 0.1 、 9.3 ± 0.1 、 12.6 ± 0.1 、 13.0 ± 0.1 、 15.0 ± 0.1 、 15.6 ± 0.1 、 16.6 ± 0.1 、 17.3 ± 0.1 、 18.5 ± 0.1 、 19.6 ± 0.1 、 21.0 ± 0.1 、 21.8 ± 0.1 、 24.3 ± 0.1 、 27.9 ± 0.1 度处有衍射峰,其 X 射线粉末衍射图如图 2 所示。

A 晶型 YC-6 的差示扫描热分析图 (DSC) 如图 3 所示,其吸热转变温度在 $225 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

(2) B 晶型 YC-6 的 X 射线单晶衍射的晶体结构信息如下:该晶体属单斜晶系,空间群 P1211,晶胞参数 $a = 11.27 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $b = 7.40 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $c = 20.45 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0^{\circ}$, $\beta = 94.94 \pm 0.5^{\circ}$, $\gamma = 90.0^{\circ}$, $V = 1699.24(3) \text{ \AA}^3$ 。

B 晶型 YC-6 在衍射角度 2θ 为 4.3 ± 0.1 、 8.6 ± 0.1 、 12.9 ± 0.1 、 17.2 ± 0.1 、

21.6±0.1 度处有衍射峰，其 X 射线粉末衍射图如图 5 所示。

B 晶型 YC-6 的差示扫描热分析图 (DSC) 如图 6 所示，其吸热转变温度在 223±2℃。

(3) C 晶型 YC-6 的 X 射线单晶衍射的晶体结构信息如下：该晶体属单斜晶系，
5 空间群 P1211, 晶胞参数 $a = 17.14 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $b = 6.40 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $c = 34.89 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 91.05 \pm 0.5^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$, $V = 3827.48(9) \text{ \AA}^3$ 。

C 晶型 YC-6 在衍射角度 2θ 为 4.2±0.1、8.5±0.1、9.0±0.1、12.5±0.1、14.8±0.1、15.4±0.1、16.4±0.1、16.8±0.2、17.1±0.1、18.3±0.1、19.4±0.1、20.8±0.1、21.8±0.1、24.1±0.1 度处有衍射峰，其 X 射线粉末衍射图如图 8 所示。

10 C 晶型 YC-6 的差示扫描热分析图 (DSC) 如图 9 所示，其吸热转变温度在 206±2℃。

(4) D 晶型 YC-6 的 X 射线单晶衍射的晶体结构信息如下：该晶体属正交晶系，
空间群 P2121, 晶胞参数 $a = 6.28 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $b = 12.56 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $c = 26.68 \pm 0.08 \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 90.0^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$, $V = 2103.09(7) \text{ \AA}^3$ 。

15 D 晶型 YC-6 在衍射角度 2θ 为 4.0±0.1、8.1±0.1、8.5±0.1、9.4±0.1、12.5±0.1、14.0±0.1、14.9±0.1、15.5±0.1、16.4±0.1、17.1±0.1、18.3±0.1、19.5±0.1、20.5±0.1、20.9±0.1、21.5±0.1 度处有衍射峰，其 X 射线粉末衍射图如图 11 所示。

20 D 晶型 YC-6 的差示扫描热分析图 (DSC) 如图 12 所示，其吸热转变温度在 226±2℃。

实施例 1

A 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 溶于 8ml 50-60℃ 的丙酮中，加入 1 倍量丙酮稀释，静置直至析出晶体。得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，60℃ 鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

25 实施例 2

A 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 室温下溶于 10ml 丙酮中，加入 1 倍量丙酮稀释，静置直至析出晶体。得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，60℃ 鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

实施例 3

A 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 室温下溶于 7ml 乙醇中，后加入 1 倍量乙醇稀释，静置直至析出晶体。得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，60℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

实施例 4

- 5 A 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 室温下溶于 12ml 丙酮中，后加入丙酮量的二分之一水稀释，静置直至析出晶体。得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，60℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

实施例 5

- 10 A 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 室温下溶于 10ml 乙醇中，后加入乙醇量的二分之一水稀释，静置直至析出晶体。得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，60℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

经检测实施例 1-5 中的 X 射线单晶衍射晶胞参数相同，所得晶体均为 A 晶型 YC-6。

实施例 6

- 15 B 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 溶于 30ml 的乙酸乙酯中，加热至 70-80℃，加入 30ml 乙酸乙酯稀释，冷却，静置直至析出晶体，得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，70℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

实施例 7

- 20 B 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 溶于 30ml 的乙酸乙酯中，加热至 70-80℃，加入 30ml 环己烷稀释，冷却，静置直至析出晶体，得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，70℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

实施例 8

- 25 B 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 溶于 8ml 的丙酮中，加热至 50-60℃，加入 24ml 水稀释，冷却，静置直至析出晶体。得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，70℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

实施例 9

B 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 溶于 12ml 的丙酮中，加热至 50-60℃，加入 36ml 环己烷稀释，冷却，静置直至析出晶体。得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，70℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

- 5 经检测实施例 6-9 中的 X 射线单晶衍射晶胞参数相同，所得晶体均为 B 晶型 YC-6。

实施例 10

- C 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 室温下溶于 12ml 乙醇中，后加入 1 倍量乙醇稀释，10℃下放置析晶，得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，
10 70℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

实施例 11

C 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 室温下溶于 15ml 乙醇中，后加入 1 倍量乙醇稀释，10℃下放置析晶，得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，70℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

- 15 实施例 12

C 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 室温下溶于 15ml 乙醇中，后加入 2 倍量乙醇稀释，10℃下放置析晶，得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，70℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

- 20 经检测实施例 10-12 中的 X 射线单晶衍射晶胞参数相同，所得晶体均为 C 晶型 YC-6。

实施例 13

D 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 室温下溶于 10ml 四氢呋喃中，后加入 1 倍量四氢呋喃稀释，静置直至析出晶体，得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，70℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

- 25 实施例 14

D 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 溶于室温下 10ml 四氢呋喃中，后加入 2 倍量四氢呋喃稀释，静置直至析出晶体。得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，70℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

实施例 15

D 晶型 YC-6 的制备：将 0.5 g YC-6 溶于室温下 15ml 四氢呋喃中，后加入 1 倍量四氢呋喃稀释，静置直至析出晶体。得到的单晶直接进行 X 射线单晶衍射，将晶体抽滤，70℃鼓风干燥至恒重后进行 X 射线粉末衍射及差示扫描热分析。

经检测实施例 13-15 中的 X 射线单晶衍射晶胞参数相同，所得晶体均为 D
5 晶型 YC-6。

以上实施例仅用于阐述本发明，而本发明的保护范围并非仅仅局限于以下实施例，所述技术领域的普通技术人员依据以上本发明公开的内容和各参数所取范围，均可实现本发明的目的。

权 利 要 求

1、一种雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物,其特征在于,该晶型化合物为透明块状晶体,属单斜晶系,空间群 P1211,晶胞参数 $a = 17.8 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $b = 7.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $c = 22.1 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 103.3 \pm 0.5^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$; 其在衍射角度 2θ 为 4.4 ± 0.2 、 8.7 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 度处有衍射峰; 其吸热转变温度在 $225 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

2、权利要求 1 所述的雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物的制备方法,其特征在于,将雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇在室温或 $50\sim 80^\circ\text{C}$ 下溶解于溶剂中,雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇与溶剂的比例为 $1\text{g} : 10\sim 40\text{ml}$,后加入溶剂稀释,静置直至析出晶体。

3、根据权利要求 2 所述的雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物的制备方法,其特征在于,所述的用于溶解的溶剂为丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、二氧六环或四氢呋喃;所述的用于稀释的溶剂为原溶剂或不良溶剂,其中所述的原溶剂为丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇或二氧六环,稀释比例为 $0\sim 5$ 倍;所述的不良溶剂为水,稀释比例为 $0\sim 2$ 倍。

4、一种雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物,其特征在于,该晶型化合物为透明针状晶体,属单斜晶系,空间群 P1211,晶胞参数 $a = 11.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $b = 7.4 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $c = 20.5 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0^\circ$, $\beta = 95.0 \pm 0.5^\circ$, $\gamma = 90.0^\circ$; 其在衍射角度 2θ 为 4.3 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 度处有衍射峰,其吸热转变温度在 $223 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

5、权利要求 4 所述的雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物的制备方法,其特征在于,将雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇溶解于溶剂中,雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇与溶剂的比例为 $1\text{g} : 10\sim 120\text{ml}$,加热至 $50\sim 80^\circ\text{C}$,后加入溶剂稀释,冷却,静置直至析出晶体。

6、根据权利要求 5 所述的雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物的制备方法,其特征在于,所述的用于溶解的溶剂为丙酮、乙酸乙酯或乙醇;所述的用于稀释的溶剂为原溶剂或不良溶剂,其中所述的原溶剂为丙酮、乙酸乙酯或乙醇,所述

的不良溶剂为水、环己烷或石油醚。

7、根据权利要求 6 所述的雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物的制备方法，其特征在于，当使用丙酮或乙醇作为溶解溶剂、使用不良溶剂水稀释时，稀释比例为 2.5~5 倍；当使用丙酮或乙醇作为溶解溶剂、使用不良溶剂环己烷或石油醚
5 稀释时，稀释比例为 1~5 倍；当使用乙酸乙酯作为溶解溶剂、使用原溶剂乙酸乙酯稀释时，稀释比例为 0~5 倍；当使用乙酸乙酯作为溶解溶剂、使用不良溶剂环己烷或石油醚稀释时，稀释比例为 0~5 倍。

8、一种雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物，其特征在于，该晶型化合物为透明片状晶体，属单斜晶系，空间群 P1211，晶胞参 $a = 17.1 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $b = 6.4$
10 $\pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $c = 34.9 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90.0^\circ$ ， $\beta = 91.1 \pm 0.5^\circ$ ， $\gamma = 90.0^\circ$ ；其在衍射角度 2θ 为 4.2 ± 0.2 、 8.5 ± 0.2 、 9.0 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 14.8 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 度处有衍射峰，其吸热转变温度在 $206 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

9、权利要求 8 所述的雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物的制备方法，其
15 特征在于，将雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇在室温下溶于乙醇中，雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇与乙醇的比例为 1g : 10~30ml，后加入 0~5 倍的乙醇稀释，0-10 $^\circ\text{C}$ 析出晶体。

10、一种雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物，其特征在于，该晶型化合物为透明柱状晶体，属正交晶系，空间群 P2121，晶胞参数 $a = 6.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $b = 12.6 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $c = 26.7 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90.0^\circ$ ， $\beta = 90.0^\circ$ ， $\gamma = 90.0^\circ$ ；其在衍射角度 2θ
20 为 4.0 ± 0.2 、 8.1 ± 0.2 、 8.5 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 度处有衍射峰，其吸热转变温度在 $226 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

11、权利要求 10 所述的雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇的晶型化合物的制备方法，其
25 特征在于，将雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇在室温下溶于四氢呋喃中，雄甾-3 β ,5 α ,6 β -三醇与四氢呋喃的比例为 1g : 10~30ml，后加入 0~5 倍的四氢呋喃稀释，静置直至析出晶体。

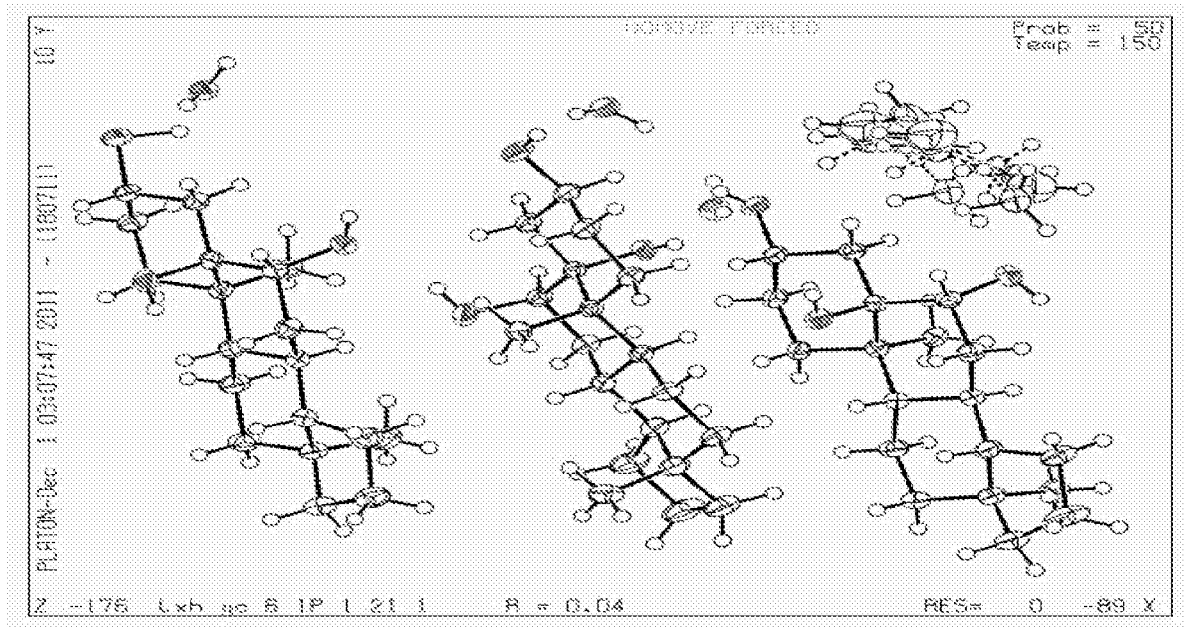


图 1

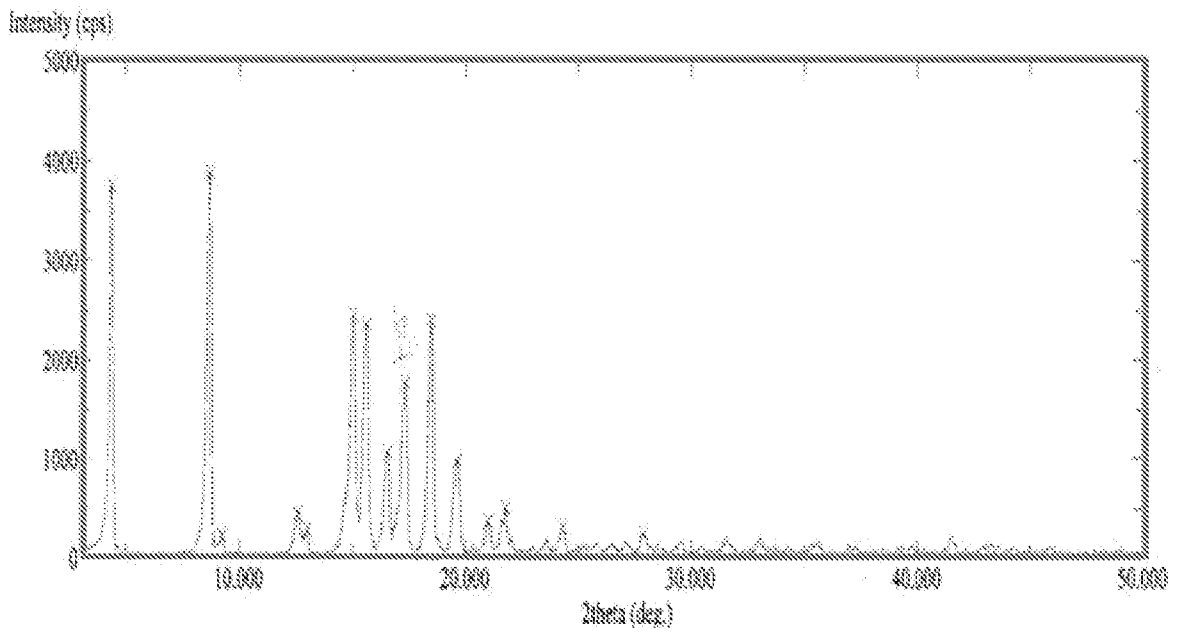


图 2

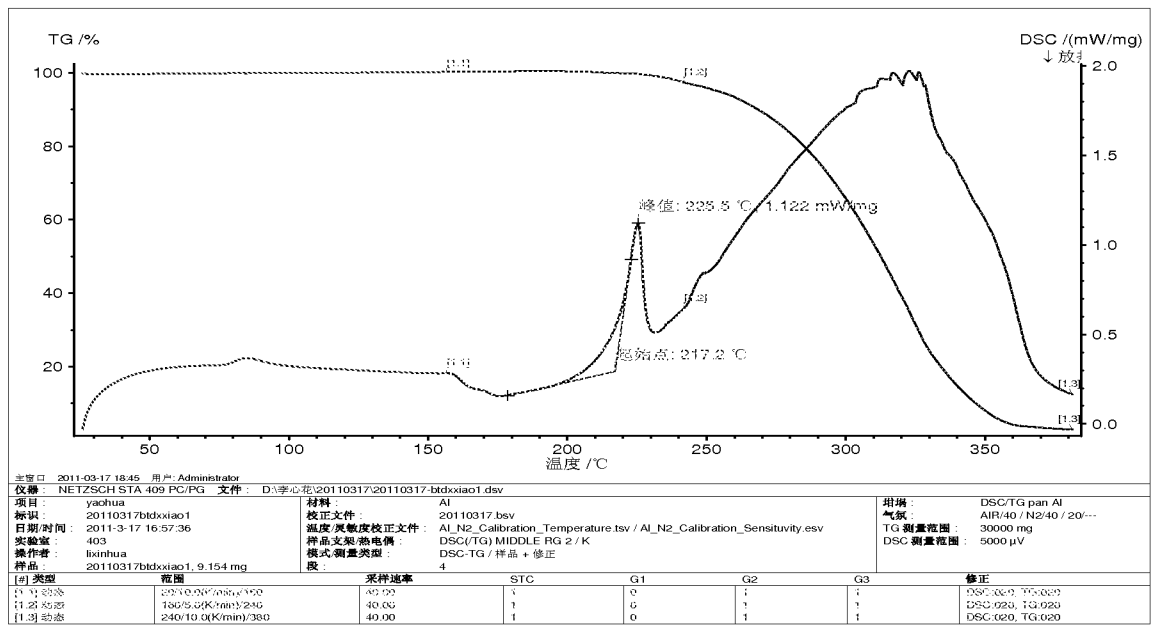


图 3

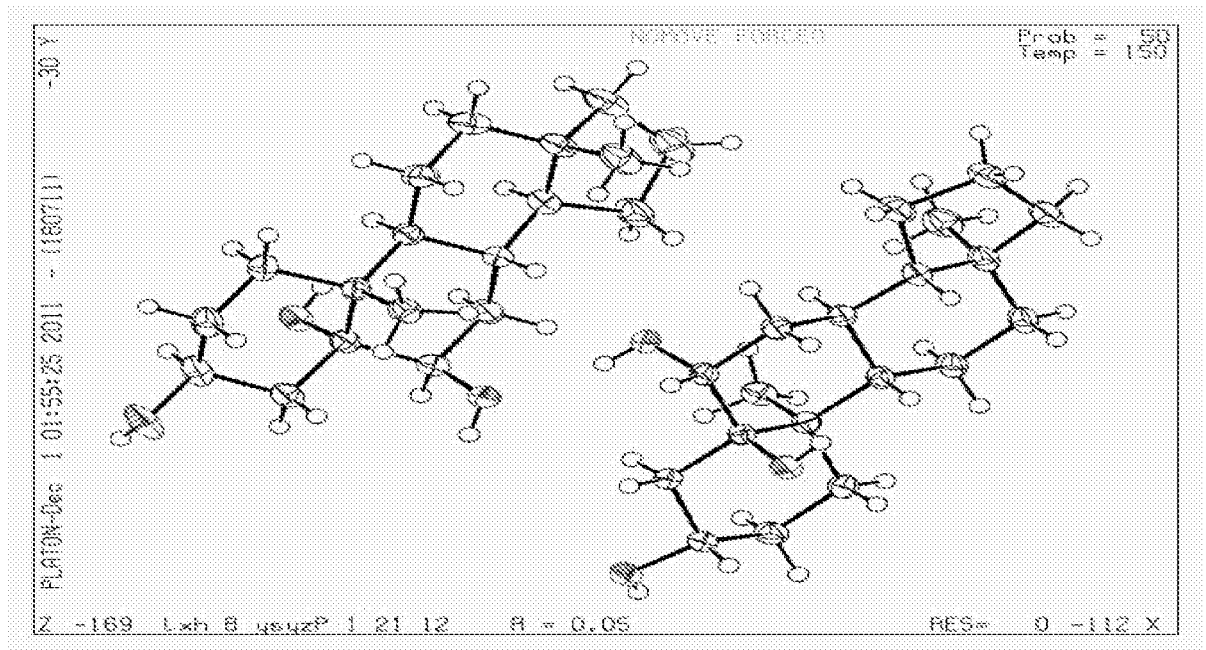


图 4

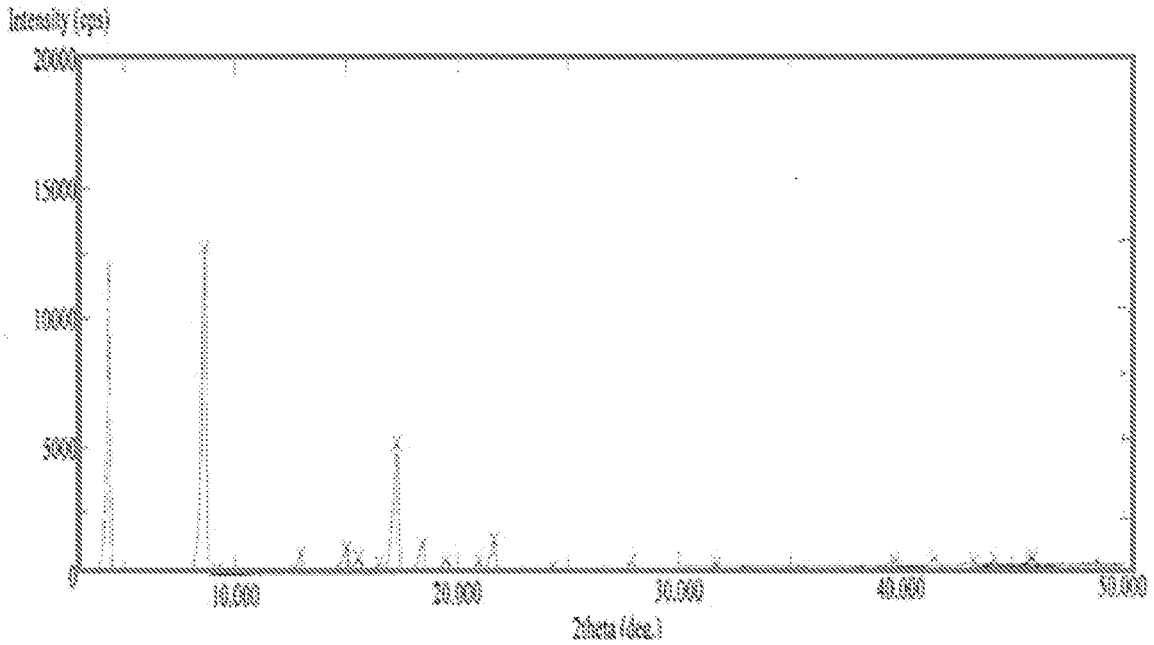


图 5

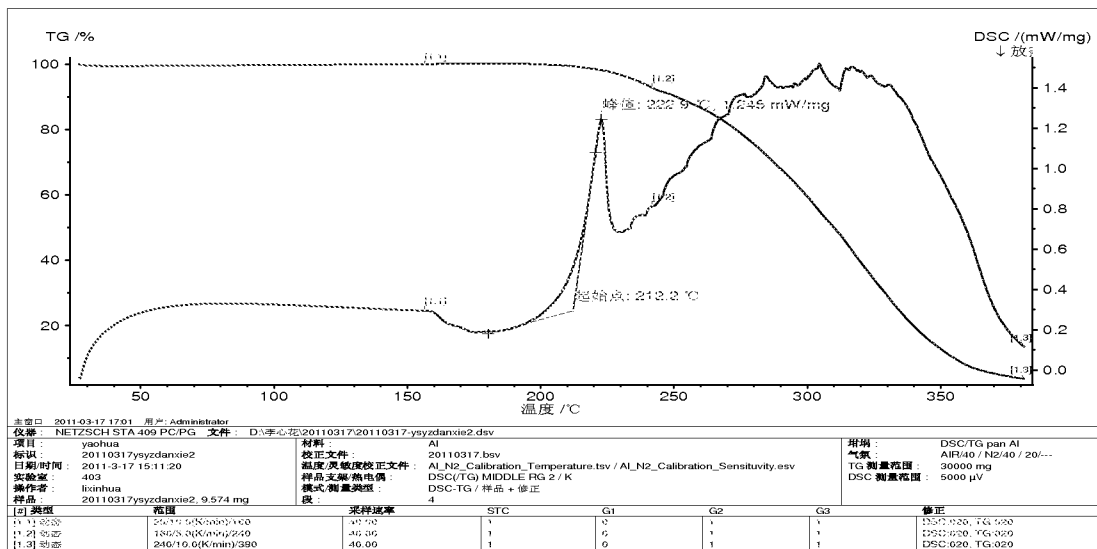


图 6

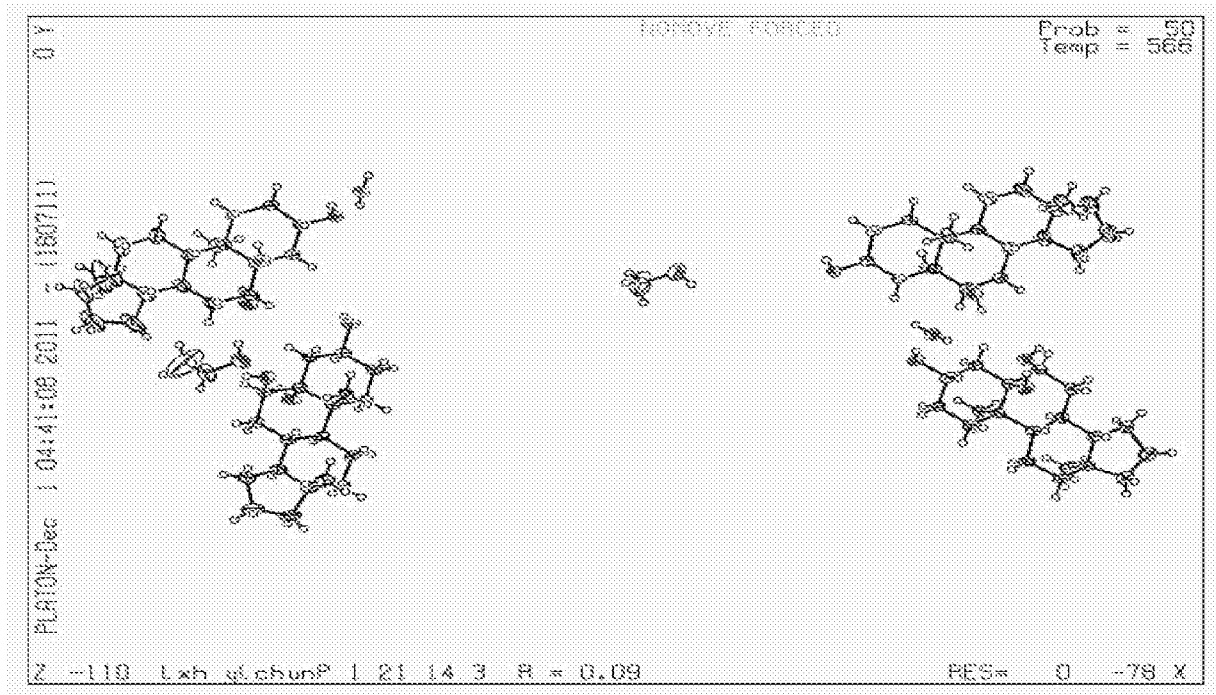


图 7

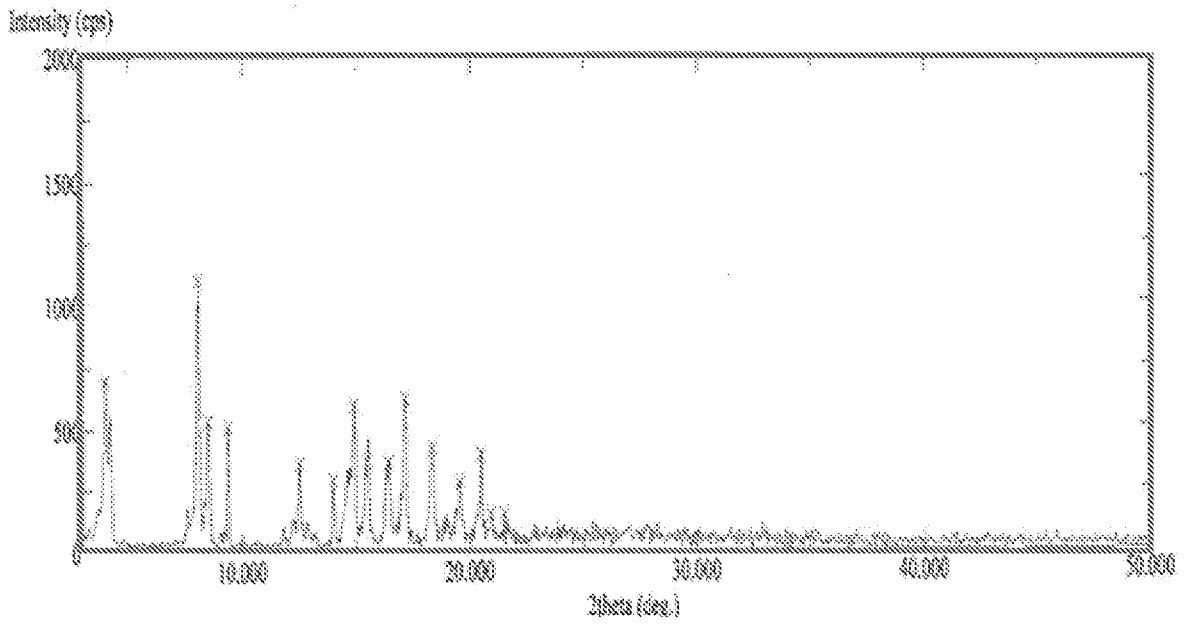


图 8

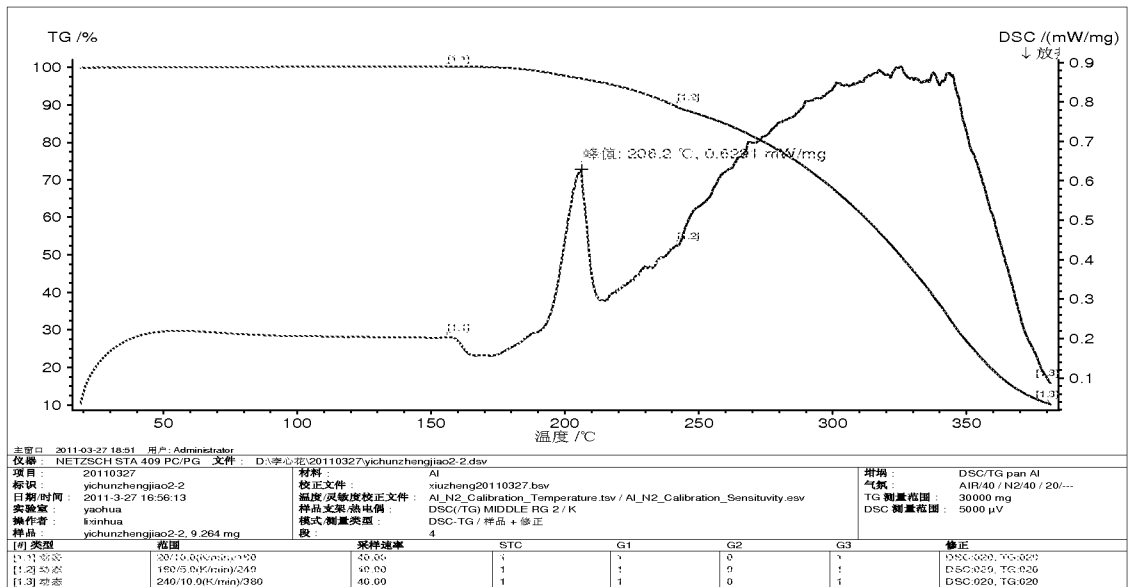


图 9

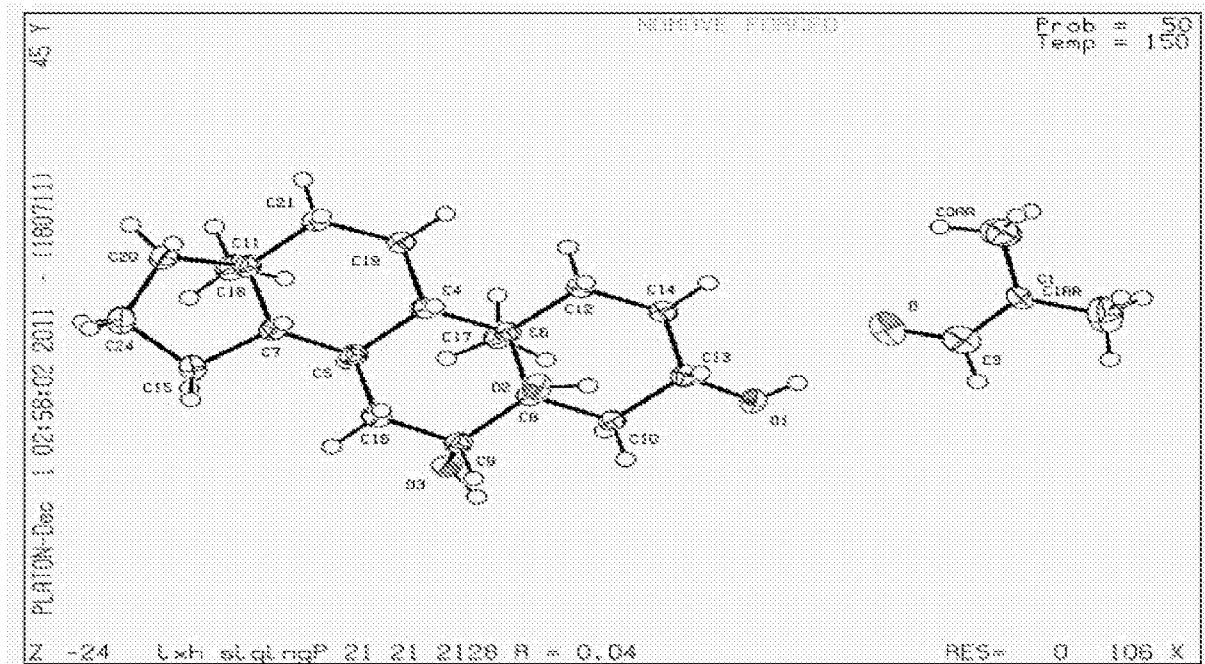


图 10

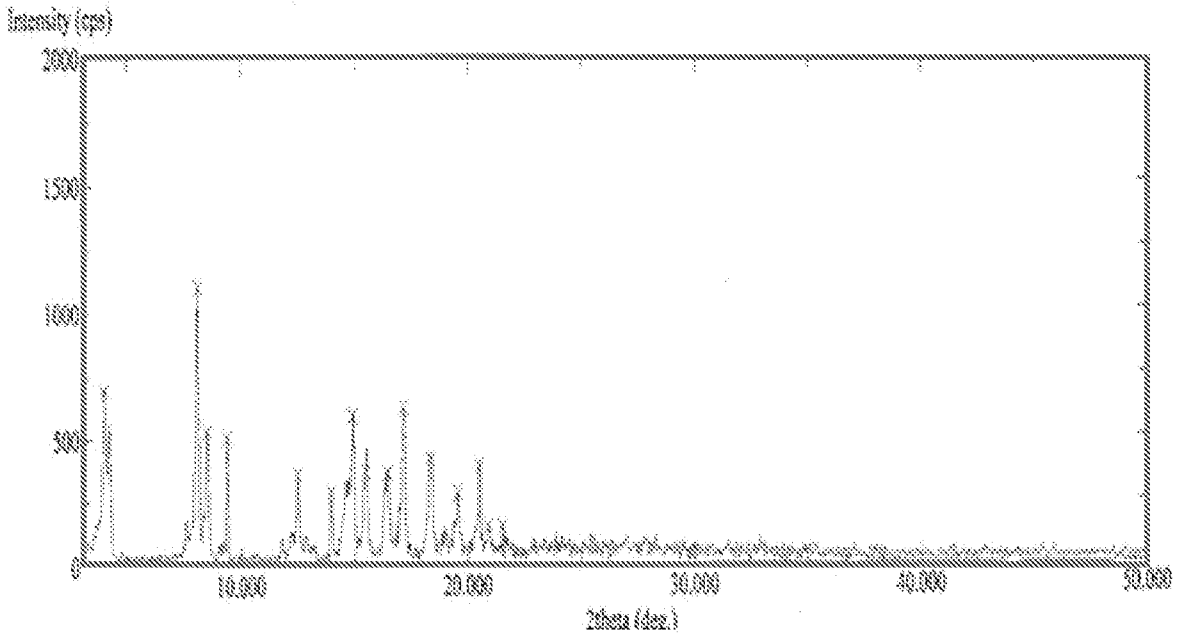


图 11

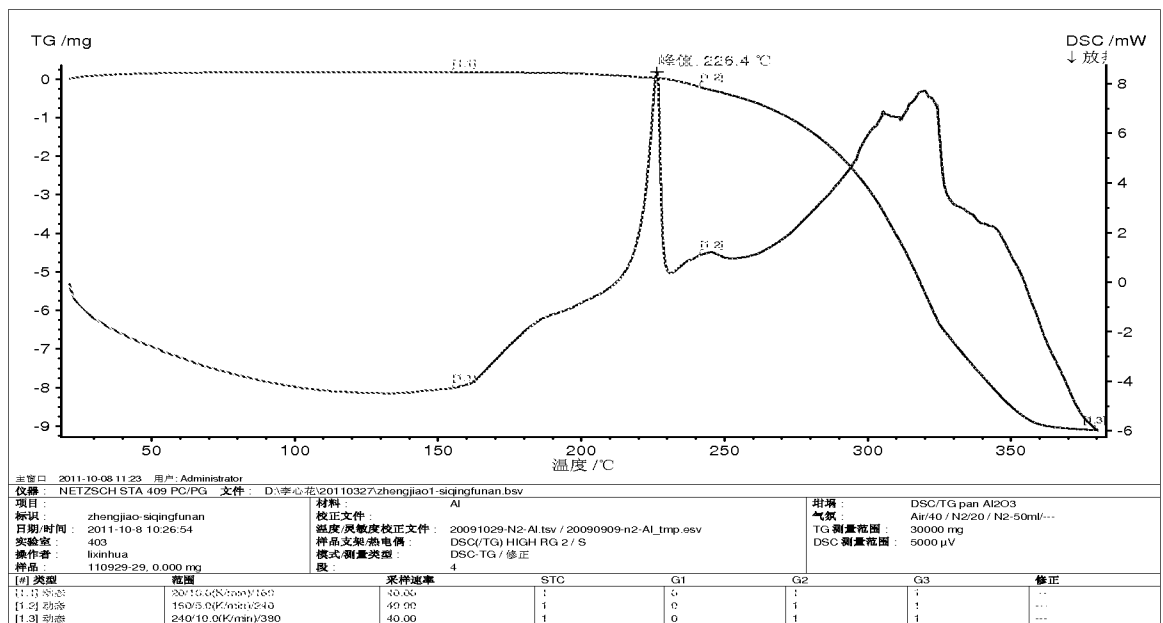


图 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073854

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 1/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07J 1/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA ON CD; CAPLUS; REGISTRY; WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI: 4725-51-3; 39673-10-4; C19H32O3; androstan-triol; sterol; sterane; *androstan*; *triol*; *cryst*

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101961311 A (SUN YAT-SEN UNIVERSITY), 02 February 2011 (02.02.2011), claims 1-10	1-11
A	CN 101884638 A (SUN YAT-SEN UNIVERSITY), 17 November 2010 (17.11.2010), claims 1-4	1-11
A	US 2191576 A (SOC OF CHEMICAL IND), 27 February 1940 (27.02.1940), embodiments 1-2	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
15 November 2012 (15.11.2012)

Date of mailing of the international search report
27 December 2012 (27.12.2012)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
HE, Xiaoping
Telephone No.: (86-10) **62084365**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/073854

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101961311 A	02.02.2011	WO 2012037834 A1	29.03.2012
CN 101884638 A	17.11.2010	CN 101884638 B	09.11.2011
		WO 2012003802 A1	12.01.2012
US 2191576 A	27.02.1940	None	

A. 主题的分类 <p style="text-align: center;">C07J1/00 (2006.01) i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p>														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) <p style="text-align: center;">IPC: C07J1/-</p>														
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 														
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) <p>CA ON CD; CAPLUS; REGISTRY; WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI: 4725-51-3; 39673-10-4; C19H32O3; 雄甾三醇; 甾醇; 甾烷; 三醇; 晶体; 结晶; *androstan*; *triol*; *cryst*;</p>														
C. 相关文件														
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">类 型*</th> <th style="width: 60%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 30%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>CN101961311A(中山大学), 02.2 月 2011 (02.02.2011), 权利要求 1-10</td> <td style="text-align: center;">1-11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>CN101884638A(中山大学), 17.11 月 2010 (17.11.2010), 权利要求 1-4</td> <td style="text-align: center;">1-11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>US2191576A(SOC OF CHEMICAL IND), 27.2 月 1940 (27.02.1940), 实施例 1-2</td> <td style="text-align: center;">1-11</td> </tr> </tbody> </table>	类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN101961311A(中山大学), 02.2 月 2011 (02.02.2011), 权利要求 1-10	1-11	A	CN101884638A(中山大学), 17.11 月 2010 (17.11.2010), 权利要求 1-4	1-11	A	US2191576A(SOC OF CHEMICAL IND), 27.2 月 1940 (27.02.1940), 实施例 1-2	1-11	<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。	
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN101961311A(中山大学), 02.2 月 2011 (02.02.2011), 权利要求 1-10	1-11												
A	CN101884638A(中山大学), 17.11 月 2010 (17.11.2010), 权利要求 1-4	1-11												
A	US2191576A(SOC OF CHEMICAL IND), 27.2 月 1940 (27.02.1940), 实施例 1-2	1-11												
<table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> * 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件 </td> </tr> </table>			* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件										
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件													
国际检索实际完成的日期 <p style="text-align: center;">15.11 月 2012 (15.11.2012)</p>	国际检索报告邮寄日期 <p style="text-align: center;">27.12 月 2012 (27.12.2012)</p>													
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员 <p style="text-align: center;">何小平</p> 电话号码: (86-10) 62084365													

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/073854

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101961311A	02.02.2011	WO2012037834A1	29.03.2012
CN101884638A	17.11.2010	CN101884638B WO2012003802A1	09.11.2011 12.01.2012
US2191576A	27.02.1940	无	