



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0002653  
(43) 공개일자 2015년01월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07J 1/00 (2006.01) B01D 9/02 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7028362  
(22) 출원일자(국제) 2012년04월11일  
심사청구일자 2014년10월08일  
(85) 번역문제출일자 2014년10월08일  
(86) 국제출원번호 PCT/CN2012/073854  
(87) 국제공개번호 WO 2013/131305  
국제공개일자 2013년09월12일  
(30) 우선권주장  
201210060611.6 2012년03월08일 중국(CN)

(71) 출원인  
광저우 셀프로텍 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드  
중국, 광둥510663, 광저우, 광저우 하이-테크 인  
더스트리얼 디벨롭먼트 존, 싸이언스타운, 주쿠  
안 로드 3, 광저우 인터네셔널 비즈니스 인큐베이  
터, 씨208#  
(72) 발명자  
린, 수이젠  
중국, 광둥510663, 광저우, 광저우 하이-테크 인  
더스트리얼 디벨롭먼트 존, 싸이언스타운, 주쿠안  
로드 3, 광저우 인터네셔널 비즈니스 인큐베이터,  
씨208#  
장, 정시아  
중국, 광둥510663, 광저우, 광저우 하이-테크 인  
더스트리얼 디벨롭먼트 존, 싸이언스타운, 주쿠안  
로드 3, 광저우 인터네셔널 비즈니스 인큐베이터,  
씨208#  
리, 신후아  
중국, 광둥510663, 광저우, 광저우 하이-테크 인  
더스트리얼 디벨롭먼트 존, 싸이언스타운, 주쿠안  
로드 3, 광저우 인터네셔널 비즈니스 인큐베이터,  
씨208#  
(74) 대리인  
김순용

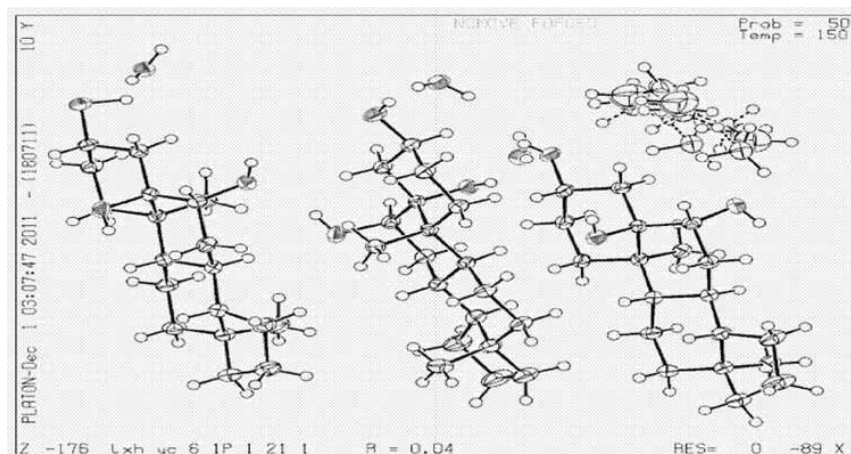
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 결정형 및 그 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올(5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -triol, YC-6)의 네 가지 결정형(결정형 A, B, C 및 D) 및 그것의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 네 가지 결정형은 그것들의 격자상수(lattice parameters), X-선 회절에서의 2 $\theta$  값 및 강도, 및 녹는점 등에서 중요한 차이를 갖는다. 이것의 다형성에 대한 연구는 이것의 효능, 생체이용률 및 안정성을 더욱 연구하기 위하여 매우 중요하다.

대표도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 결정형으로서, 상기 결정형은 투명한 블록-모양의 결정체이고, 단사정계(monoclinic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_1$ (space group  $P2_1$ )에 속하며,

상기 결정형은  $a = 17.8 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $b = 7.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $c = 22.1 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 103.3 \pm 0.5^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ 의 격자상수(lattice parameters)를 특징으로 하고;  $4.4 \pm 0.2$ ,  $8.7 \pm 0.2$ ,  $9.3 \pm 0.2$ ,  $12.6 \pm 0.2$ ,  $13.0 \pm 0.2$ ,  $15.0 \pm 0.2$ ,  $15.6 \pm 0.2$ ,  $16.6 \pm 0.2$ ,  $17.3 \pm 0.2$ ,  $18.5 \pm 0.2$ ,  $19.6 \pm 0.2$ ,  $21.0 \pm 0.2$ ,  $21.8 \pm 0.2$ ,  $24.3 \pm 0.2$ ,  $27.9 \pm 0.2$  도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 특징으로 하며;  $225 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 특징으로 하는 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 결정형.

### 청구항 2

5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 용매에 1g : 10~40 mL의 비율로, 실온 또는  $50 \sim 80^\circ\text{C}$ 에서 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 용매에 용해하는 단계;

회석을 위해 다른 용매를 첨가하는 단계; 및

결정체 침전물을 형성시키는 단계;를 포함하는,

청구항 1의 결정형의 제조 방법.

### 청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 용해를 위한 용매는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 디옥산(dioxane) 또는 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran)이고, 상기 회석을 위한 용매는 종래 용매(original solvent) 또는 부용매(poor solvent)로서, 종래 용매(original solvent)는 회석비율 0~5 : 1의 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 디옥산이고, 부용매(poor solvent)는 회석 비율 0~2 : 1의 물인, 제조 방법.

### 청구항 4

5-안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 결정형으로서, 상기 결정형은 투명한 바늘-모양의 결정체이고, 단사정계(monoclinic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_1$ (space group  $P2_1$ )에 속하며,

상기 결정형은  $a = 11.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $b = 7.4 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $c = 20.5 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 95.0 \pm 0.5^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ 의 격자상수(lattice parameters)를 특징으로 하고;  $4.3 \pm 0.2$ ,  $8.6 \pm 0.2$ ,  $12.9 \pm 0.2$ ,  $17.2 \pm 0.2$ ,  $21.6 \pm 0.2$  도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 특징으로 하며;  $223 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 특징으로 하는 5-안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 결정형.

### 청구항 5

5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 용매에 1g : 10~120 mL의 비율로, 5-안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 용매에 용해하는 단계;

$50 \sim 80^\circ\text{C}$ 로 가열하는 단계;

회석을 위해 다른 용매를 첨가하는 단계;

냉각하는 단계; 및

결정체 침전물을 형성시키는 단계;를 포함하는,

청구항 4의 결정형 제조 방법.

### 청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 용해를 위한 용매는 아세톤, 에틸 아세테이트 또는 에탄올이고, 상기 회석을 위한 용매는 종래 용매(original solvent) 또는 부용매(poor solvent)이며, 여기서 종래 용매(original solvent)는 아세톤, 에틸 아세테이트 또는 에탄올이고, 부용매(poor solvent)는 물, 헥사메틸렌(hexamethylene) 또는 석유 에테르(petroleum ether)인, 제조 방법.

#### 청구항 7

제 6항에 있어서,

아세톤 또는 에탄올이 용해를 위한 용매로 사용되고 물이 회석을 위한 부용매(poor solvent)로 사용된 경우 회석 비율은 2.5~5 : 1이고;

아세톤 또는 에탄올이 용해를 위한 용매로 사용되고 헥사메틸렌(hexamethylene) 또는 석유 에테르(petroleum ether)가 회석을 위한 부용매(poor solvent)로 사용된 경우 회석 비율은 1~5 : 1이며;

에틸 아세테이트가 용해를 위한 용매로 사용되고 에틸 아세테이트가 회석을 위한 종래 용매(original solvent)로 사용된 경우 회석 비율은 0~5 : 1이고;

에틸 아세테이트가 용해를 위한 용매로 사용되고 헥사메틸렌(hexamethylene) 또는 석유 에테르(petroleum ether)가 회석을 위한 부용매(poor solvent)로 사용된 경우 회석 비율은 0~5 : 1인, 제조 방법.

#### 청구항 8

5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 결정형으로서, 상기 결정형은 투명한 판상(plate)-모양의 결정체이고, 단사 정계(monoclinic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_1$ (space group  $P2_1$ )에 속하며,

상기 결정형은  $a = 17.1 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $b = 6.4 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $c = 34.9 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 91.1 \pm 0.5^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ 의 격자상수(lattice parameters)를 특징으로 하고;  $4.2 \pm 0.2$ ,  $8.5 \pm 0.2$ ,  $9.0 \pm 0.2$ ,  $12.5 \pm 0.2$ ,  $14.8 \pm 0.2$ ,  $15.4 \pm 0.2$ ,  $16.4 \pm 0.2$ ,  $16.8 \pm 0.2$ ,  $17.1 \pm 0.2$ ,  $18.3 \pm 0.2$ ,  $19.4 \pm 0.2$ ,  $20.8 \pm 0.2$ ,  $21.8 \pm 0.2$ ,  $24.1 \pm 0.2$ 도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 특징으로 하며;  $206 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 특징으로 하는 5-안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 결정형.

#### 청구항 9

5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 에탄올에 1g : 10~30 mL의 비율로, 실온에서 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 에탄올에 용해하는 단계;

회석을 위해 0~5 : 1의 비율로 에탄올을 첨가하는 단계; 및

0~10 $^\circ\text{C}$ 에서 결정체 침전물을 형성시키는 단계;를 포함하는,

청구항 8의 결정형 제조 방법.

#### 청구항 10

5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 결정형으로서, 상기 결정형은 투명한 기둥(column)-모양의 결정체이고, 사방정계(orthorhombic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_12_12_1$ (space group  $P2_12_12_1$ )에 속하며,

상기 결정형은  $a = 6.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $b = 12.6 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $c = 26.7 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ 의 격자상수(lattice parameters)를 특징으로 하고;  $4.0 \pm 0.2$ ,  $8.1 \pm 0.2$ ,  $8.5 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$ ,  $12.5 \pm 0.2$ ,  $14.0 \pm 0.2$ ,  $14.9 \pm 0.2$ ,  $15.5 \pm 0.2$ ,  $16.4 \pm 0.2$ ,  $17.1 \pm 0.2$ ,  $18.3 \pm 0.2$ ,  $19.5 \pm 0.2$ ,  $20.5 \pm 0.2$ ,  $20.9 \pm 0.2$ ,  $21.5 \pm 0.2$ 도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 특징으로 하며;  $226 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 특징으로 하는 5-안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 결정형.

#### 청구항 11

5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran)에 1g : 10~30 mL의 비율로, 실온에서 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran)에 용해하는 단계;

회석을 위해 0~5 :1의 비율로 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran)을 첨가하는 단계; 및 결정체 침전물을 형성시키는 단계;를 포함하는, 청구항 10의 결정형 제조 방법.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올(5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -triol, 5 $\alpha$ -androst-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -triol이라고도 알려짐)의 결정형에 관한 것이다. 또한 본 발명은 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올(5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -triol)의 결정형의 제조 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 다형성(Polymorphism)은 고체 약물에 있어서 일반적이고, 다른 결정형의 약물 화합물은 서로 다른 물리적 및 화학적 성질을 갖는다. 다형성(Polymorphism)은 고체 약물의 효과와 품질에 영향을 미치는 중요한 요인 중 하나이다. 다른 결정형은 용해도에 있어서 몇 배까지도 차이가 날 수 있으며, 또한 생체 내 분포 및 대사에 있어 큰 차이가 있을 수 있어, 생체이용률의 차이를 야기할 수 있다. 또한, 다른 결정형의 고체 활성 의약 성분(APIs, active pharmaceutical ingredients) 및 그것들의 제형은 제조 및 저장 과정 중에 다른 안정성을 보이고, 이는 결정형 변형을 일으키고 약물의 품질에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 다형성은 결국 고체 약물의 품질, 치료 효과 및 안전성에 영향을 미칠 수 있다.

[0003] 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올(5-androstane-3,5,6-triol)은 폴리히드록시 스테로이드 중 하나이고, 중요한 신경보호 효과를 가지고 있다. 이것의 다형성에 대한 연구는 그것의 효능, 생체이용률 및 안정성을 더욱 연구하기 위하여 매우 중요하다. 단결정 X-선 회절분석기(X-ray single crystal diffractometer), 분말 X-선 회절분석기(X-ray powder diffractomete) 및 시차열분석장치(differential thermal analyzer)는 고체 약물의 결정형에 대한 연구를 위해 더 많은 정성적 및 정량적 정보를 제공하는 다형성의 특정형태를 정량적으로 결정하기 위한 주요 도구이다.

### 발명의 내용

[0004] 본 발명의 목적은 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올(5-androstane-3,5,6-triol, 이하 YC-6로 약칭함)의 4 가지 결정형을 제공하는 것이다.

[0005] 본 발명의 또 다른 목적은 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 4 가지 결정형의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0006] 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 제1 결정형(5-androstane-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -triol, 이하 YC-6 결정형 A로 약칭함)이 본 발명에 의해 제공되고, 여기서 상기 결정형은 투명한 블록-모양의 결정체이고, 단사정계(monoclinic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_1$ (space group  $P2_1$ )에 속하며, 여기서 상기 결정형은  $a = 17.8 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $b = 7.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $c = 22.1 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 103.3 \pm 0.5^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ 의 격자상수(lattice parameters)를 특징으로 하고;  $4.4 \pm 0.2$ ,  $8.7 \pm 0.2$ ,  $9.3 \pm 0.2$ ,  $12.6 \pm 0.2$ ,  $13.0 \pm 0.2$ ,  $15.0 \pm 0.2$ ,  $15.6 \pm 0.2$ ,  $16.6 \pm 0.2$ ,  $17.3 \pm 0.2$ ,  $18.5 \pm 0.2$ ,  $19.6 \pm 0.2$ ,  $21.0 \pm 0.2$ ,  $21.8 \pm 0.2$ ,  $24.3 \pm 0.2$ ,  $27.9 \pm 0.2$  도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 특징으로 하며;  $225 \pm 2^\circ \text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 특징으로 한다.

[0007] 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 용매에 1g : 10~40 mL의 비율로, 실온 또는 50~80 $^\circ \text{C}$ 에서 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 용매에 용해하는 단계; 회석을 위해 다른 용매를 첨가하는 단계; 결정체 침전물을 형성시키

는 단계;를 포함하는, YC-6 결정형 A를 제조하는 방법이 본 발명에 의해 제공된다.

[0008] 바람직하게, 상기 방법에서, 용해를 위한 용매는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 디옥산(dioxane) 또는 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran)이고, 회석을 위한 용매는 종래 용매(original solvent) 또는 부용매(poor solvent)이며, 여기서 종래 용매(original solvent)는 회석비율 0~5 : 1을 갖는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 디옥산(테트라히드로퓨란은 제외)이고, 부용매(poor solvent)는 회석 비율 0~2 : 1을 갖는 물이다.

[0009] 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 제2 결정형(5-androstane-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -triol, 이하 YC-6 결정형 B로 약칭함)이 본 발명에 의해 제공되고, 여기서 상기 결정형은 투명한 바늘-모양의 결정체이고, 단사정계(monoclinic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_1$ (space group  $P2_1$ )에 속하며, 여기서 상기 결정형은  $a = 11.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $b = 7.4 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $c = 20.5 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 95.0 \pm 0.5^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ 의 격자상수(lattice parameters)를 특징으로 하고;  $4.3 \pm 0.2$ ,  $8.6 \pm 0.2$ ,  $12.9 \pm 0.2$ ,  $17.2 \pm 0.2$ ,  $21.6 \pm 0.2$  도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 특징으로 하며;  $223 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 특징으로 한다.

[0010] 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 용매에 1g : 10~120 mL의 비율로, 5-안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 용매에 용해하는 단계; 50~80 $^\circ\text{C}$ 로 가열하는 단계; 회석을 위해 다른 용매를 첨가하는 단계; 냉각하는 단계; 결정체 침전물을 형성시키는 단계;를 포함하는, YC-6 결정형 B를 제조하는 방법이 본 발명에 의해 제공된다.

[0011] 바람직하게, 상기 방법에서, 용해를 위한 용매는 아세톤, 에틸 아세테이트 또는 에탄올이고, 회석을 위한 용매는 종래 용매(original solvent) 또는 부용매(poor solvent)이며, 여기서 종래 용매(original solvent)는 아세톤, 에틸 아세테이트 또는 에탄올이고, 부용매(poor solvent)는 물, 헥사메틸렌(hexamethylene) 또는 석유 에테르(petroleum ether)이다.

[0012] 더욱 바람직하게, 상기 방법에서, 아세톤 또는 에탄올이 용해를 위한 용매로 사용되고 물이 회석을 위한 부용매(poor solvent)로 사용된 경우 회석 비율은 2.5~5 : 1이고; 아세톤 또는 에탄올이 용해를 위한 용매로 사용되고 헥사메틸렌(hexamethylene) 또는 석유 에테르(petroleum ether)가 회석을 위한 부용매(poor solvent)로 사용된 경우 회석 비율은 1~5 : 1이며; 에틸 아세테이트가 용해를 위한 용매로 사용되고 에틸 아세테이트가 회석을 위한 종래 용매(original solvent)로 사용된 경우 회석 비율은 0~5 : 1이고; 에틸 아세테이트가 용해를 위한 용매로 사용되고 헥사메틸렌(hexamethylene) 또는 석유 에테르(petroleum ether)가 회석을 위한 부용매(poor solvent)로 사용된 경우 회석 비율은 0~5 : 1이다.

[0013]

[0014] 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 제3 결정형(5-androstane-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -triol, 이하 YC-6 결정형 C로 약칭함)이 본 발명에 의해 제공되고, 여기서 상기 결정형은 투명한 판상(plate)-모양의 결정체이고, 단사정계(monoclinic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_1$ (space group  $P2_1$ )에 속하며, 여기서 상기 결정형은  $a = 17.1 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $b = 6.4 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $c = 34.9 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 91.1 \pm 0.5^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ 의 격자상수(lattice parameters)를 특징으로 하고;  $4.2 \pm 0.2$ ,  $8.5 \pm 0.2$ ,  $9.0 \pm 0.2$ ,  $12.5 \pm 0.2$ ,  $14.8 \pm 0.2$ ,  $15.4 \pm 0.2$ ,  $16.4 \pm 0.2$ ,  $16.8 \pm 0.2$ ,  $17.1 \pm 0.2$ ,  $18.3 \pm 0.2$ ,  $19.4 \pm 0.2$ ,  $20.8 \pm 0.2$ ,  $21.8 \pm 0.2$ ,  $24.1 \pm 0.2$  도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 특징으로 하며;  $206 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 특징으로 한다.

[0015] 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 에탄올에 1g : 10~30 mL의 비율로, 실온에서 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 에탄올에 용해하는 단계; 회석을 위해 0~5 : 1의 비율로 에탄올을 첨가하는 단계; 0~10 $^\circ\text{C}$ 에서 결정체 침

전물을 형성시키는 단계;를 포함하는, YC-6 결정형 C를 제조하는 방법이 본 발명에 의해 제공된다.

[0016]

5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 제4 결정형(5-androstane-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -triol, 이하 YC-6 결정형 D로 약칭함)이 본 발명에 의해 제공되고, 여기서 상기 결정형은 투명한 기둥(column)-모양의 결정체이고, 사방정계(orthorhombic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_12_12_1$ (space group  $P2_12_12_1$ )에 속하며, 여기서 상기 결정형은  $a = 6.3 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $b = 12.6 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $c = 26.7 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ 의 격자상수(lattice parameters)를 특징으로 하고;  $4.0 \pm 0.2$ ,  $8.1 \pm 0.2$ ,  $8.5 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$ ,  $12.5 \pm 0.2$ ,  $14.0 \pm 0.2$ ,  $14.9 \pm 0.2$ ,  $15.5 \pm 0.2$ ,  $16.4 \pm 0.2$ ,  $17.1 \pm 0.2$ ,  $18.3 \pm 0.2$ ,  $19.5 \pm 0.2$ ,  $20.5 \pm 0.2$ ,  $20.9 \pm 0.2$ ,  $21.5 \pm 0.2$ 도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 특징으로 하며;  $226 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 특징으로 한다.

[0017]

5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran)에 1g : 10~30 mL의 비율로, 실온에서 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올을 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran)에 용해하는 단계; 회석을 위해 0~5 : 1의 비율로 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran)을 첨가하는 단계; 결정체 침전물을 형성시키는 단계;를 포함하는, YC-6 결정형 D를 제조하는 방법이 본 발명에 의해 제공된다.

[0018]

본 발명에 의해 제공되는 상기 5 $\alpha$ -안드로스탄-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ -트리올의 네 가지 결정형(즉, YC-6 결정형 A, B, C 및 D)은 그것들의 격자상수(lattice parameters), X-선 파워 회절에서의  $2\theta$  값 및 강도, 및 녹는점 등에서 중요한 차이를 갖는다. 이것의 다형성에 대한 연구는 이것의 효능, 생체이용률 및 안정성을 더욱 연구하기 위하여 중요하다.

### 도면의 간단한 설명

[0019]

- 도 1은 YC-6 결정형 A의 X-선 단결정 회절 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 2는 YC-6 결정형 A의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 3은 YC-6 결정형 A의 시차 열 분석 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 4는 YC-6 결정형 B의 X-선 단결정 회절 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 5는 YC-6 결정형 B의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 6은 YC-6 결정형 B의 시차 열 분석 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 7은 YC-6 결정형 C의 X-선 단결정 회절 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 8은 YC-6 결정형 C의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 9는 YC-6 결정형 C의 시차 열 분석 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 10은 YC-6 결정형 D의 X-선 단결정 회절 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 11은 YC-6 결정형 D의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸 도이다.
- 도 12는 YC-6 결정형 D의 시차 열 분석 다이어그램을 나타낸 도이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

물리적 특성

[0021]

실시예에 의해 얻어진 YC-6의 다른 결정형에 대한 X-선 단결정 회절 다이어그램은 다음의 설정에서 엑스칼리버 노바 생체고분자 X-선 단결정 회절분석기(Xcalibur Nova biomacromolecule X-Ray single crystal diffractometer, Agilent Technologies (China) Co., Ltd)를 이용하여 얻어졌다: 구리의 고정표적; 출력 전

력:50W ; 이차원 표면 검출 시스템; 165mmCCD; 해상도: 0.005도(degree); 냉각 질소:-180~+25℃; 제어 정밀도: ≤0.5℃; 시험 온도:150 k.

[0022] 실시예에 의해 얻어진 YC-6의 다른 결정형에 대한 X-선 분말 회절 다이어그램은 다음의 설정에서 D/Max-III A X-선 분말 회절분석기(D/Max-III A X-ray powder diffractometer, Rigaku, Japan)를 이용하여 얻어졌다: 구리의 고정표적; 전력: 3kW; 검출 각도 1~50°; 민감도 3~5%; 검출 각도의 정밀도: ±0.002.

[0023] 실시예에 의해 얻어진 YC-6의 다른 결정형에 대한 시차 주사(differential scanning)는 다음의 설정에서 STA409PC 열 분석 장치(STA409PC thermal analyzer, Netzsch, Germany)를 이용하여 얻어졌다: 도가니:알루미늄 도가니; 캐리어 가스:N<sub>2</sub>; 온도:20~400℃, 10.0 K/min, 400℃에서 10 분까지 유지됨.

[0024] 네 가지 YC-6 결정형의 단결정 회절, 분말 회절 및 DSC의 분석 파라미터

[0025] (1) X-선 단결정 회절에 의하여 얻어진 YC-6 결정형 A의 결정 구조 정보는: 단사정계(monoclinic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_1$ (space group  $P2_1$ )에 속하며,  $a = 17.76 \pm 0.08 \text{ \AA}$ ,  $b = 7.3 \pm 0.08 \text{ \AA}$ ,  $c = 22.05 \pm 0.08 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 103.23 \pm 0.5^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ ,  $V = 2775.36(5) \text{ \AA}^3$ 의 격자상수(lattice parameters)를 갖는다.

[0026] YC-6 결정형 A는  $4.4 \pm 0.1$ ,  $8.7 \pm 0.1$ ,  $9.3 \pm 0.1$ ,  $12.6 \pm 0.1$ ,  $13.0 \pm 0.1$ ,  $15.0 \pm 0.1$ ,  $15.6 \pm 0.1$ ,  $16.6 \pm 0.1$ ,  $17.3 \pm 0.1$ ,  $18.5 \pm 0.1$ ,  $19.6 \pm 0.1$ ,  $21.0 \pm 0.1$ ,  $21.8 \pm 0.1$ ,  $24.3 \pm 0.1$ ,  $27.9 \pm 0.1$  도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 보이고, 도 2에 나타난 X-선 분말 회절 다이어그램을 갖는다.

[0027] YC-6 결정형 A의 시차 주사 열량 측정(differential scanning calorimetry, DSC) 다이어그램은 도 2에 나타내었고,  $225 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 가진다.

[0028] (2) X-선 단결정 회절에 의하여 얻어진 YC-6 결정형 B의 결정 구조 정보는: 단사정계(monoclinic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_1$ (space group  $P2_1$ )에 속하며,  $a = 11.27 \pm 0.08 \text{ \AA}$ ,  $b = 7.40 \pm 0.08 \text{ \AA}$ ,  $c = 20.45 \pm 0.08 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 94.94 \pm 0.5^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ ,  $V = 1699.24(3) \text{ \AA}^3$ 의 격자상수(lattice parameters)를 갖는다.

[0029] YC-6 결정형 B는  $4.3 \pm 0.1$ ,  $8.6 \pm 0.1$ ,  $12.9 \pm 0.1$ ,  $17.2 \pm 0.1$ ,  $21.6 \pm 0.1$  도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 보이고, 도 5에 나타난 X-선 분말 회절 다이어그램을 갖는다.

[0030] YC-6 결정형 B의 시차 주사 열량 측정(differential scanning calorimetry, DSC) 다이어그램은 도 6에 나타내었고,  $223 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 가진다.

[0031] (3) X-선 단결정 회절에 의하여 얻어진 YC-6 결정형 C의 결정 구조 정보는: 단사정계(monoclinic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_1$ (space group  $P2_1$ )에 속하며,  $a = 17.14 \pm 0.08 \text{ \AA}$ ,  $b = 6.40 \pm 0.08 \text{ \AA}$ ,  $c = 34.89 \pm 0.08 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 91.05 \pm 0.5^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ ,  $V = 3827.48(9) \text{ \AA}^3$ 의 격자상수(lattice parameters)를 갖는다.



- [0032] YC-6 결정형 C는  $4.2\pm0.1$ ,  $8.5\pm0.1$ ,  $9.0\pm0.1$ ,  $12.5\pm0.1$ ,  $14.8\pm0.1$ ,  $15.4\pm0.1$ ,  $16.4\pm0.1$ ,  $16.8\pm0.1$ ,  $17.1\pm0.1$ ,  $18.3\pm0.1$ ,  $19.4\pm0.1$ ,  $20.8\pm0.1$ ,  $21.8\pm0.1$ ,  $24.1\pm0.1$  도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 보이고, 도 8에 나타난 X-선 분말 회절 다이어그램을 갖는다.
- [0033] YC-6 결정형 C의 시차 주사 열량 측정(differential scanning calorimetry, DSC) 다이어그램은 도 9에 나타내었고,  $206\pm2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 가진다.
- [0034] (4) X-선 단결정 회절에 의하여 얻어진 YC-6 결정형 D의 결정 구조 정보는: 사방정계(orthorhombic crystal system) 및 공간 그룹  $P2_12_12_1$ (space group  $P2_12_12_1$ )에 속하며,  $a = 6.28\pm0.08\text{\AA}$ ,  $b = 12.56\pm0.08\text{\AA}$ ,  $c = 26.68\pm0.08\text{\AA}$ ,  $\alpha = 90.0^\circ$ ,  $\beta = 90.0\pm0.5^\circ$ ,  $\gamma = 90.0^\circ$ ,  $V=2013.09(7)\text{\AA}^3$ 의 격자상수(lattice parameters)를 갖는다.
- [0035] YC-6 결정형 D는  $4.0\pm0.1$ ,  $8.1\pm0.1$ ,  $8.5\pm0.1$ ,  $9.4\pm0.1$ ,  $12.5\pm0.1$ ,  $14.0\pm0.1$ ,  $14.9\pm0.1$ ,  $15.5\pm0.1$ ,  $16.4\pm0.1$ ,  $17.1\pm0.1$ ,  $18.3\pm0.1$ ,  $19.5\pm0.1$ ,  $20.5\pm0.1$ ,  $20.9\pm0.1$ ,  $21.5\pm0.1$  도(degrees)의 회절각  $2\theta$  값에서의 회절 피크를 보이고, 도 11에 나타난 X-선 분말 회절 다이어그램을 갖는다.
- [0036] YC-6 결정형 D의 시차 주사 열량 측정(differential scanning calorimetry, DSC) 다이어그램은 도 12에 나타내었고,  $226\pm2^\circ\text{C}$ 의 흡열 전이 온도(endothermic transition temperature)를 가진다.
- [0037] **실시예 1**
- [0038] YC-6 결정형 A의 제조: 0.5g의 YC-6를 아세톤 8 mL( $50\sim60^\circ\text{C}$ )에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 같은 양의 아세톤을 가하고, 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지  $60^\circ\text{C}$ 에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.
- [0039] **실시예 2**
- [0040] YC-6 결정형 A의 제조: 0.5g의 YC-6를 실온에서 아세톤 10 mL에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 같은 양의 아세톤을 가하고, 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지  $60^\circ\text{C}$ 에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.
- [0041] **실시예 3**
- [0042] YC-6 결정형 A의 제조: 0.5g의 YC-6를 실온에서 에탄올 7 mL에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 같은 양의 에탄올을 가하고, 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지  $60^\circ\text{C}$ 에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.



[0043] 실시예 4

[0044] YC-6 결정형 A의 제조: 0.5g의 YC-6를 실온에서 아세톤 12 mL에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 물(아세톤의 절반 양)을 가하고, 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 60℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0045] 실시예 5

[0046] YC-6 결정형 A의 제조: 0.5g의 YC-6를 실온에서 에탄올 10 mL에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 물(에탄올의 절반 양)을 가하고, 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 60℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0047] 상기 테스트들은 실시예 1~5에서 얻어진 결정들이 X-선 단결정 회절에서 동일한 격자 상수(lattice parameters)를 갖고, 그것에 의해 얻어진 결정들은 모두 YC-6 결정형 A임을 보였다.

[0048] 실시예 6

[0049] YC-6 결정형 B의 제조: 0.5g의 YC-6를 에틸 아세테이트 30 mL에 용해시킨 후, 이를 70~80℃까지 가열시켰다. 그 다음, 상기 용액에 회석을 위하여 에틸 아세테이트 30 mL를 가한 후, 냉각시키고 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 70℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0050] 실시예 7

[0051] YC-6 결정형 B의 제조: 0.5g의 YC-6를 에틸 아세테이트 30 mL에 용해시킨 후, 이를 70~80℃까지 가열시켰다. 그 다음, 상기 용액에 회석을 위하여 헥사메틸렌(hexamethylene) 30 mL를 가한 후, 냉각시키고 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 70℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0052] 실시예 8

[0053] YC-6 결정형 B의 제조: 0.5g의 YC-6를 아세톤 8 mL에 용해시킨 후, 이를 50~60℃까지 가열시켰다. 그 다음, 상기 용액에 회석을 위하여 물 24 mL를 가한 후, 냉각시키고 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 70℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0054] 실시예 9

[0055] YC-6 결정형 B의 제조: 0.5g의 YC-6를 아세톤 12 mL에 용해시킨 후, 이를 50~60℃까지 가열시켰다. 그 다음, 상기 용액에 회석을 위하여 헥사메틸렌(hexamethylene) 36 mL를 가한 후, 냉각시키고 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 70℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0056] 상기 테스트들은 실시예 6~9에서 얻어진 결정들이 X-선 단결정 회절에서 동일한 격자 상수(lattice parameters)를 갖고, 그것에 의해 얻어진 결정들은 모두 YC-6 결정형 B임을 보였다.

[0057] 실시예 10

[0058] YC-6 결정형 C의 제조: 0.5g의 YC-6를 실온에서 에탄올 12 mL에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 같은 양의 에탄올을 가하고, 10℃에서 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 70℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0059] 실시예 11

[0060] YC-6 결정형 C의 제조: 0.5g의 YC-6를 실온에서 에탄올 15 mL에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 같은 양의 에탄올을 가하고, 10℃에서 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 70℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0061] 실시예 12

[0062] YC-6 결정형 C의 제조: 0.5g의 YC-6를 실온에서 에탄올 15 mL에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 두 배의 에탄올을 가하고, 10℃에서 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 70℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0063] 상기 테스트들은 실시예 10~12에서 얻어진 결정들이 X-선 단결정 회절에서 동일한 격자 상수(lattice parameters)를 갖고, 그것에 의해 얻어진 결정들은 모두 YC-6 결정형 C임을 보였다.

[0064] 실시예 13

[0065] YC-6 결정형 D의 제조: 0.5g의 YC-6를 실온에서 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran) 10 mL에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 같은 양의 테트라히드로퓨란을 가하고, 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 70℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0066] 실시예 14

[0067] YC-6 결정형 D의 제조: 0.5g의 YC-6를 실온에서 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran) 10 mL에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 두 배의 테트라히드로퓨란을 가하고, 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정은 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정은 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 70℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0068] 실시예 15

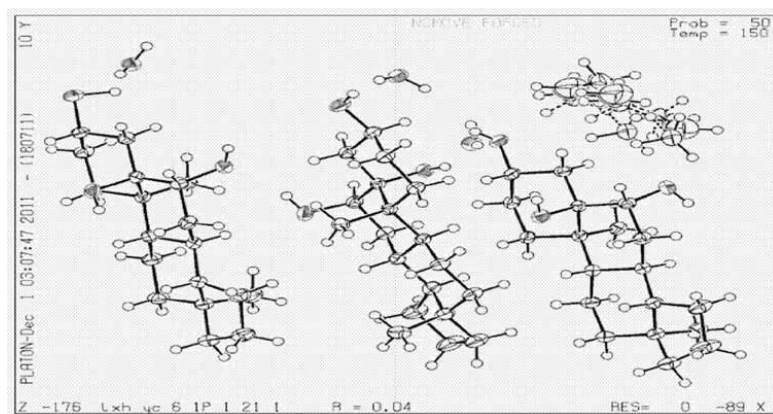
[0069] YC-6 결정형 D의 제조: 0.5g의 YC-6를 실온에서 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran) 15 mL에 용해시킨 후, 여기에 회석을 위하여 같은 양의 테트라히드로퓨란을 가하고, 결정형 침전물이 형성되도록 하였다. 그것에 의해 얻어진 단결정을 직접 X-선 단결정 회절되도록 하였다. 그 다음 상기 결정을 석션(suction)으로 여과하고, 일정 무게가 될때까지 70℃에서 대기건조(air-dried)한 후, X-선 분말 회절 및 시차 주사 열량측정법에 적용하였다.

[0070] 상기 테스트들은 실시예 13~15에서 얻어진 결정들이 X-선 단결정 회절에서 동일한 격자 상수(lattice parameters)를 갖고, 그것에 의해 얻어진 결정들은 모두 YC-6 결정형 D임을 보였다.

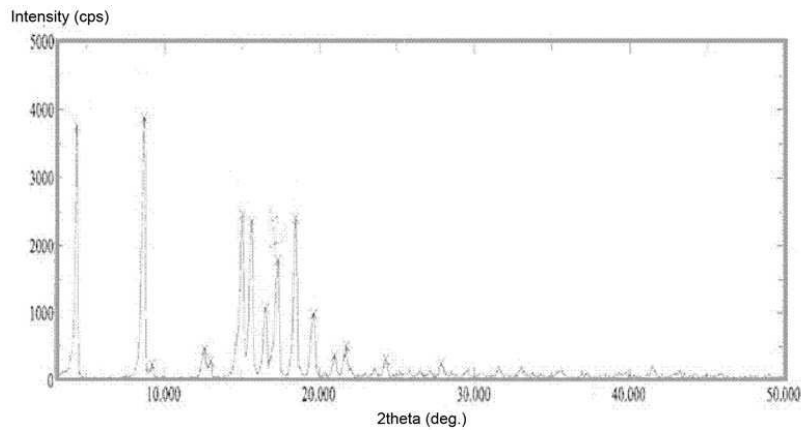
[0071] 상기 실시예들은 단지 본 발명의 설명을 위해 제공되며, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명의 목적은 본 발명의 공개 및 관련 파라미터 값들에 따라 당업자에 의해 달성될 수 있다.

도면

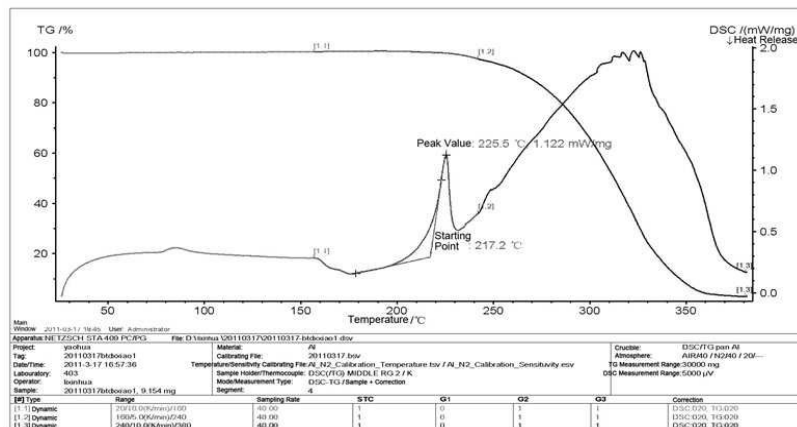
도면1



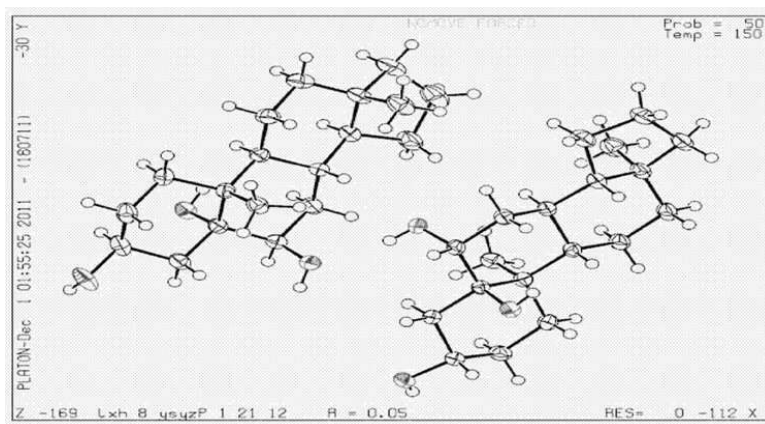
도면2



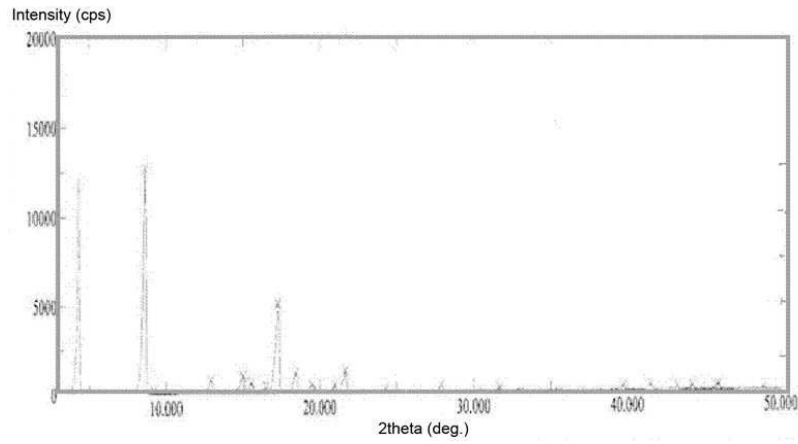
도면3



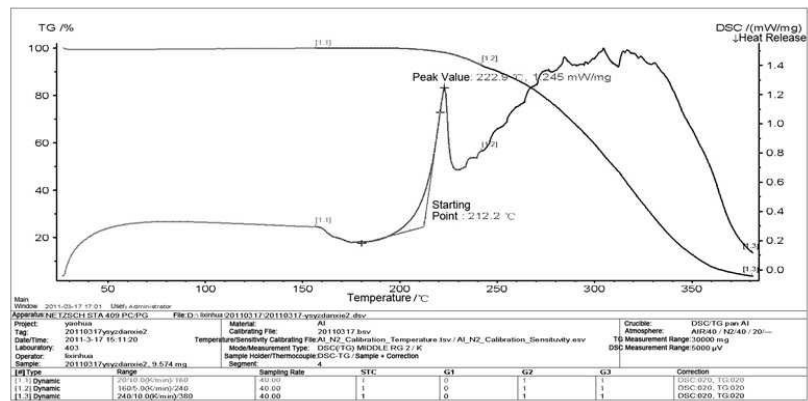
도면4



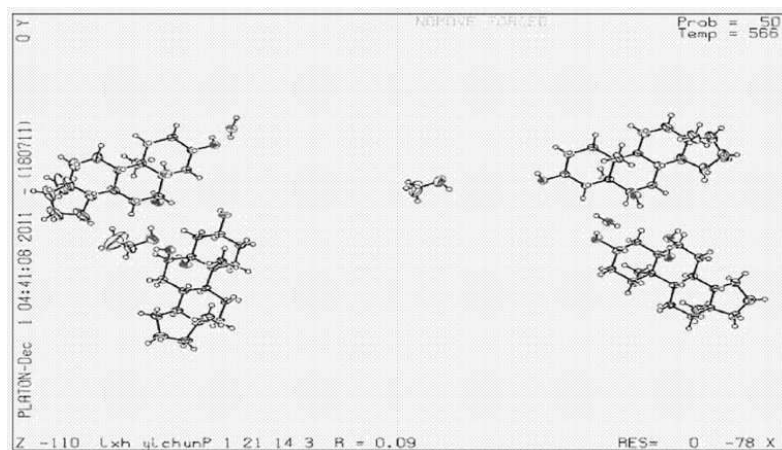
도면5



도면6



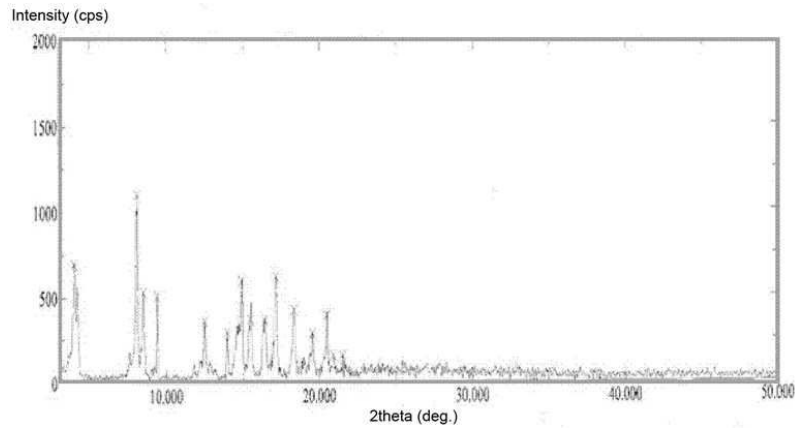
도면7







도면11



도면12

