

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 1/00 (2006.01)



## [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480016578.0

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100355771C

[22] 申请日 2004.4.29

[21] 申请号 200480016578.0

[30] 优先权

[32] 2003.6.30 [33] HU [31] P0301982

[86] 国际申请 PCT/HU2004/000031 2004.4.29

[87] 国际公布 WO2005/000868 英 2005.1.6

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.13

[73] 专利权人 匈牙利吉瑞大药厂

地址 匈牙利布达佩斯

[72] 发明人 Z·图巴 S·马霍 J·基什

E·毛焦里 L·泰尔迪

[56] 参考文献

CN1190351 1998.8.12

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

合成高纯度 D - (17 $\alpha$ ) - 13 - 乙基 - 17 - 羟基 - 18,19 - 二去甲孕 - 4 - 烯 - 20 - 炔 - 3 - 酮 - 肟的方法

[57] 摘要

本发明涉及经由乙酰化 d - 炔诺孕酮的 17 位, 肟化所得 17 - 乙酸基衍生物的 3 位桥氧基, 最后水解所得 3 - 肟衍生物的 17 位乙酸基来合成高纯度 d - (17 $\alpha$ ) - 13 - 乙基 - 17 - 羟基 - 18, 19 - 二去甲孕 - 4 - 烯 - 20 - 炔 - 3 - 酮 - 肟(也称为 norelgestromine)的方法。根据本发明所述方法如下: 在乙酸中, 在氯化锌和氯化氢或 70% 高氯酸的存在下, 在惰性气体中, 用乙酸酐乙酰化纯度至少为 93 - 94% 的起始原料 d - (17 $\alpha$ ) - 17 - 羟基 - 13 - 乙基 - 18, 19 - 二去甲孕 - 4 - 烯 - 20 - 炔 - 3 - 酮(d - 炔诺孕酮), 在反应完成后用盐酸水溶液分解副产物即过量的乙酸酐和“乙酸烯醇酯”, 随后通过添加冰水从反应混合物中分离所形成的 d - (17 $\alpha$ ) - 17 - 乙酸基 - 13 - 乙基 - 18, 19 - 二去甲孕 - 4 - 烯 - 20 - 炔 - 3 - 酮, 滤出沉淀产物, 用水洗涤, 干燥,

溶于二氯甲烷或丙酮中, 并用硅胶或氧化铝和活性炭澄清, 在滤掉澄清剂后浓缩最终溶液并重结晶残渣, 在乙酸钠的存在下, 在乙酸中, 在氮气下并伴随剧烈的搅拌, 将所得的 d - (17 $\alpha$ ) - 17 - 乙酸基 - 13 - 乙基 - 18, 19 - 二去甲孕 - 4 - 烯 - 20 - 炔 - 3 - 酮与乙酸羟铵或羟基氯化铵反应约 1 小时, 在反应完成后添加水, 滤出沉淀产物, 用水洗涤, 干燥并重结晶, 在 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷基醇溶液中, 在氮气下, 在温度约 5 - 38 $^{\circ}$ C 之间并伴随剧烈的搅拌下, 用等量碱金属的氢氧化物水解所得到的 d - (17 $\alpha$ ) - 17 - 乙酸基 - 13 - 乙基 - 18, 19 - 二去甲孕 - 4 - 烯 - 20 - 炔 - 3 - 酮 - 肟, 在反应完成后用水稀释反应混合物, 并用乙酸调最终混悬液的 pH 值至 7.5 - 9, 滤出沉淀产物, 用水洗涤, 干燥, 将粗产物溶于乙醇中, 用活性炭澄清, 滤出澄清剂后在所得溶液中添加水, 滤出沉淀的高纯度 d - (17 $\alpha$ ) - 17 - 乙酸基 - 13 - 乙基 - 18, 19 - 二去甲孕 - 4 - 烯 - 20 - 炔 - 3 - 酮 - 肟, 用水洗涤并在给定条件下从乙醇中重结晶。

1. 经由乙酰化 d-炔诺孕酮的 17 位, 肟化所得 17-乙酰基衍生物的 3 位桥氧基, 最后水解所得 3-肟衍生物的 17 位乙酰基来合成高纯度 d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-羟基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟的方法, 其特征在于:

在乙酸中, 在氯化锌和氯化氢或 70%高氯酸的存在下, 在惰性气体中, 用乙酸酐乙酰化纯度至少为 93-94%的起始原料 d-(17 $\alpha$ )-17-羟基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮(d-炔诺孕酮), 在反应完成后用盐酸水溶液分解过量的乙酸酐和副产物"乙酸烯醇酯",

随后通过添加冰水从反应混合物中分离所形成的 d-(17 $\alpha$ )-17-乙酰基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮, 滤出沉淀产物, 用水洗涤, 干燥, 溶于二氯甲烷或丙酮中, 并用硅胶或氧化铝和活性炭澄清, 在滤出澄清剂后浓缩最终溶液并重结晶残渣,

在乙酸钠的存在下, 在乙酸中, 在氮气下并伴随剧烈的搅拌, 将所得的 d-(17 $\alpha$ )-17-乙酰基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮与乙酸羟铵或羟基氯化铵反应约 1 小时, 在反应完成后添加水, 滤出沉淀产物, 用水洗涤, 干燥并重结晶,

在 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基醇溶液中, 在氮气下, 在温度约 5-38℃之间并伴随剧烈的搅拌下, 用等量碱金属的氢氧化物水解所得到的 d-(17 $\alpha$ )-17-乙酰基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟, 在反应完成后用水稀释反应混合物, 并用乙酸调最终混悬液的 PH 值至 7.5-9, 滤出沉淀产物, 用水洗涤, 干燥, 将粗产物溶于乙醇中, 用活性炭澄清, 滤出澄清剂后在所得溶液中添加水, 滤出沉淀的高纯度 d-(17 $\alpha$ )-17-羟基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟, 用水洗涤并在给定条件

下从乙醇中重结晶。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于用氢氧化锂一水合物在甲醇中水解 d-(17 $\alpha$ )-17-乙酰基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于从二异丙基醚/乙腈或二异丙基醚/乙醇为 9: 1 的混合物中使所得到的 d-(17 $\alpha$ )-17-乙酰基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮重结晶。

4. 根据权利要求 1 的方法: 其特征在于从乙醇中使所得到的 d-(17 $\alpha$ )-17-羟基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟重结晶。

## 合成高纯度 D-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-羟基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟的方法

本发明涉及经由乙酰化 d-炔诺孕酮的 17 位,肟化所得 17-乙酰基衍生物的 3 位桥氧基,最后水解所得 3-肟衍生物的 17 位乙酰基来合成高纯度 d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-羟基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟(也称为 norelgestromine)的方法。

说明书中所用术语"高纯度"是指产物/原料/化合物中指定化合物的含量至少为 99.5%,以及其他甾类杂质的总量不超过 0.1%。

有关诺孕酯代谢的研究记载于如下出版物中: Am. J. Obstet Gynecol. 163, 2127-31. (1990)。该作者发现 d-诺孕酯的口服代谢产物为 norelgestromine、d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-乙酰基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮(乙酸炔诺孕酮酯),以及 d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-羟基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮(d-炔诺孕酮),它们是造成生物活性的首要原因。

作为第三代避孕药使用的诺孕酯/乙炔基雌二醇的有效性和安全性记载于如下出版物中: Am. J. Obstet Gynecol. , 166, 1969-77. (1992)。他们也证明了诺孕酯的主要代谢产物为 norelgestromine, 其与诺孕酯具有相似的药理学性质,并且在口服后的较短时间后就能在血清中被检测到。

在美国专利 5,876,746 中,作者建议使用 norelgestromine 本身或与经皮贴剂中的雌二醇成分结合使用 norelgestromine 以抑制生育。

在匈牙利专利 165356 中公开了 d1-以及 d-炔诺孕酮的合成。合成的起始原料为消旋性或旋光性的 3-甲氧基-甾-2, 5(10)-二烯-17 $\beta$ -醇, 其在 100 $^{\circ}$ C 下在吡啶中与羟基氯化铵反应, 随后氧化所得 13-乙基-[3-(羟基-亚胺基)]-甾-4-烯-17 $\beta$ -醇的 17 位, 接着乙炔化 17 位的桥氧基得到 d1-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-羟基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟或 norelgestromine。尽管该文中描述了中间产物 d1-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-羟基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟和 norelgestromine 的合成, 但该专利中并没给出这些化合物的鉴定和纯度(质量要求)以及生物活性。

在美国专利 4, 027, 019 中主要从大体上描述了 norelgestromine 的 17-乙酰基和其酯衍生物的合成, 以及它们的生物学试验。

考虑到为了达到药典对于治疗中所用每种活性成分, 尤其是具有生物活性的甾类越来越高的要求, 我们努力研究生产所述高纯度产品的既经济又能达到甚至是最高要求的方法。

所需化合物的纯度还由起始原料的纯度来决定。这点尤其重要, 因为如果最终产物的纯化仅能通过大量消耗原料实现的话, 在这种情况下实现反应的经济化就会限制要求达到的纯度。然而在很多情况下, 提供足够纯的起始原料还是会消耗掉大量的原料。在这种情况下, 应该尽量利用最后或之前任何中间产物的更多有利的物理性质以生产纯化的最终产物。

令人惊奇的发现, 可以通过如下的本发明制备比药典中通常规定的纯度界限(杂质最大量小于 1%)更纯数量级的 norelgestromine:

在乙酸中, 在氯化锌和氯化氢或 70%高氯酸中的存在下, 在惰性

气体中，用乙酸酐乙酰化纯度为 93-94 %的起始原料 d-(17 $\alpha$ )-17-羟基-13-以及-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮(d-炔诺孕酮)，在反应完成后用盐酸水溶液分解副产物即过量的乙酸酐和"乙酸烯醇酯"，

随后通过添加冰水从反应混合物中分离所形成的 d-(17 $\alpha$ )-17-乙酰基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮，滤出沉淀产物，用水洗涤，干燥，溶于二氯甲烷或丙酮中，用硅胶或氧化铝和活性炭澄清，在滤出澄清剂后浓缩最终溶液，并优选从二异丙醚/乙腈或二异丙基醚/乙醇为 9: 1 的混合物中重结晶残渣，

在乙酸钠的存在下，在乙酸中，在氮气下并伴随剧烈的搅拌，将所得到的 d-(17 $\alpha$ )-17-乙酰基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮与乙酸羟铵或羟基氯化铵反应约 1 小时，在反应完成后添加水，滤出沉淀产物，用水洗涤，干燥，并优选从乙醇中重结晶，

在 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基醇溶液中，在氮气下，在温度约 5-38℃之间并伴随剧烈的搅拌下，用等量碱金属的氢氧化物水解所得到的 d-(17 $\alpha$ )-17-乙酰基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟，在反应完成后用水稀释混合物，并用乙酸调最终混悬液的 PH 值至 7.5-9，滤出沉淀产物，用水洗涤，干燥，将粗产物溶于乙醇中，用活性炭澄清，滤出澄清剂后在所得溶液中添加水，滤出沉淀的高纯度 d-(17 $\alpha$ )-17-乙酰基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟，用水洗涤并在给定条件下从乙醇中重结晶。

上述提及的"乙酸烯醇酯"是指具有 3-乙酰基-3, 5-二烯结构的不稳定化合物。该结构是在第一步乙酰化步骤下形成的少量平衡副反应产物，在形成 d-(17 $\alpha$ )-17-乙酰基-13-乙基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮下用盐酸水溶液分解。

根据本发明可能的是，在水解之前通过已知方法例如色谱法分离肟化步骤中所形成的反式/顺式异构混合物中的几何异构体，随后水解所得到的化合物。因此，根据本发明的水解不会影响肟中氮原子的几何位置，水解之后得到合适的纯的反式和顺式 norelgestromine 异构体。

本发明通过如下非限制性的实施例进行说明。

### 实施例 1

#### d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-乙酰基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮(乙酸炔诺孕酮酯)

在氮气下，边剧烈搅拌边向 150 g (约 0.45 mol) d-炔诺孕酮(纯度 94 %)和 1500ml 乙酸的混悬液中，加入 135 ml (1.428 mol) 乙酸酐和 3 ml 70 %的高氯酸水溶液。数分钟后混悬液变得澄清。搅拌持续 20 分钟，随后向反应混合物中加入 135 ml 水和 75ml 10 %的盐酸水溶液。搅拌 1 小时后，将反应混合物倒入 14L 冰水中。滤出沉淀物，用水洗涤并干燥。将所得粗产物溶于 1500ml 二氯甲烷中，并与 150 g 硅胶搅拌 30 分钟以澄清。滤出硅胶，蒸发溶剂。用异丙醚/乙腈为 9:1 的混合物回流残渣 15 分钟，随后将溶液冷却至 0℃。滤出沉淀物并干燥，收得 137 g 纯目标化合物。通过重复上述纯化步骤从母液中获得另外的 19 g 目标化合物。总收率：152 g (89.3 %)。Mp.: 204-205 °C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -25° (c=1%氯仿)

根据薄层色谱法该产物含有小于 1 %的杂质(以乙酸左炔诺孕酮酯计算)。(使用 TLC 25 DC-Alufolien 硅胶 60F<sub>254</sub> 板和甲苯/丙酮为 4:1 的混合物作为洗脱液。用乙醇-硫酸混合物对板喷雾进行检测。)

### 实施例 2

#### d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-乙酰基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-

### 酮(乙酸炔诺孕酮酯)

在氮气下,边搅拌边向 10 g (约 0.03mol) d-炔诺孕酮(纯度 93%) 和 100ml 乙酸的混悬液中,加入 6ml (0.063 mol) 乙酸酐、2 g 无水氯化锌和乙酸中的 1.6 ml 6.7% 的盐酸溶液。数分钟后混悬液变得澄清。搅拌持续 20 分钟,随后加入 5 ml 水并进一步搅拌 15 分钟后,向反应混合物中加入 3 ml 18% 的盐酸水溶液,并继续搅拌 45 分钟。随后将反应混合物倒入 600 ml 冰水中,滤出沉淀物,用水洗涤并干燥。根据实施例 1 所述的方法纯化粗目标化合物。

收率: 15.4 g (90.47%)。Mp.: 204-205 °C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -25° (c=1% 氯仿)。根据实施例 1 所述的分析法得出最大杂质质量为 1%。

### 实施例 3

#### d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-乙酰基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟(诺孕酯)

在氮气下,边搅拌边向根据实施例 1 或 2 所得的 12 g (0.033 mol) d-乙酸炔诺孕酮酯和 120 ml 乙酸的溶液中,加入 9.44 g (0.1 mol) 乙酸羟铵。在室温下搅拌反应混合物 45 分钟,随后倒入 1L 水中。滤出沉淀的结晶,用水洗涤并在 40 °C 下真空干燥。将所得的 12.2 g 粗产物溶于 250 ml 沸腾乙醇中,用 1.2 g 活性炭澄清,在滤出活性炭后将溶液浓缩至约最初体积的 20%。将所得到的含结晶产物的溶液冷却至 0 °C,并在该温度下保持 12 小时。滤出沉淀的结晶,用乙醇洗涤,在 40 °C 下干燥,收得 11.0 g (88%) 目标化合物。Mp.: 224-226 °C。

根据 USP 26<sup>th</sup> 药典 1335 页所述的试验 1 和试验 2 得出产物的杂质质量小于 0.5%。

### 实施例 4

#### d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-乙酰基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-

### 酮-肟(诺孕酯)

在氮气下,边剧烈搅拌边向根据实施例1或2所得的120 g (0.33 mol) 乙酸炔诺孕酮酯和1259 g (1200ml) 乙酸的溶液中,加入90.2 g (1.1 mol) 无水乙酸钠和76 g (1.93 mol) 盐酸羟胺。反应混合物的温度需低于30℃。反应在1小时内完成。随后将所得到的白色混悬液倒入10 L水中,并搅拌所得混合物30分钟。滤出沉淀产物,用水洗涤并在40℃干燥。

将所得的粗产物(122 g)溶于197.3 g (2500 ml)的沸腾乙醇中,用12 g 活性炭澄清,在40℃以下减压浓缩滤液至400 ml,随后冷却至0-5℃,并在该温度下保持3小时。滤出沉淀的白色结晶,用197g (250 ml) 乙醇分两次洗涤,并在40℃下干燥,收得102 g (81.6%) 目标化合物。Mp.: 224-226℃。

根据 USP 26<sup>th</sup> 药典 1335 页所述的试验 1 和试验 2 得出产物的杂质质量小于 0.5 %。

### 实施例 5

#### d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-羟基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟(Norelgestromine)

在氮气下,在20-28℃,边搅拌边向根据实施例3或4所得的50.0 g (135.3 mmol) 诺孕酯和500 ml 甲醇的混悬液中,加入17.04 g (0.406 mol) 氢氧化锂一水合物。在搅拌约30分钟后,得到一均匀溶液,同时温度升高10℃。将反应混合物在25-35℃搅拌3小时,通过薄层色谱法检测反应是否完成。随后在10-25℃,将反应混合物倒入5L水中(混悬液pH值约为13),并用14.7 ml (0.25 mol) 乙酸调混悬液PH值至7.5-9。搅拌所得混悬液20分钟,滤出结晶产物,并用2x 200 ml 水洗涤。测滤液PH值,并重复洗涤直至滤液PH值为7-7.5。在50℃干燥滤出的粗产物。在25-30℃时将所得的45g粗产物溶于440ml 乙醇

中，随后加入 2.2 g 活性炭。搅拌 20 分钟后，滤出澄清剂并用乙醇洗涤。随后在 10-25℃ 时并伴随剧烈的搅拌，将滤液倒入 4.4L 水中。滤出所得产物，用水洗涤，并在 50℃ 干燥，收得 42.0 g (94.8 %) 目标化合物。Mp.: 110-130℃，含水量 0.4 %。

### 实施例 6

#### d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-羟基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟(Norelgestromine)

在氮气下，在 22℃ 时，边剧烈搅拌边向根据实施例 3 或 4 所得的 10.0 g (0.027 mol) 诺孕酯(左炔诺孕酮-乙酸酯-肟)和 100 ml 甲醇的混悬液中，加入 3.25 g (0.081 mol) 氢氧化钠。搅拌约 10 分钟后得到一均匀溶液，同时温度上升至 32℃。在 25℃，搅拌反应混合物 3 小时，通过薄层色谱法检测反应是否完成。在 10-20℃，边搅拌边将反应混合物倒入 1000ml 水中，用 3ml 乙酸调混悬液的 PH 值至 7-7.5。随后搅拌所得混悬液 20 分钟，滤出沉淀产物，用水洗涤，并用五氧化磷在 40℃ 真空干燥，收得 8.4 g (94.8 %) 为 3E 和 3Z 异构体混合物的目标化合物。Mp.: 110-130℃。根据 HPLC 测得杂质量为 0.09 %。

### Example 7

#### d-(17 $\alpha$ )-13-乙基-17-羟基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-肟(Norelgestromine)

在氮气下，在 22℃ 时，边搅拌边向根据实施例 3 或 4 所得的 10.0 g (0.027 mol) 诺孕酯(左炔诺孕酮-乙酸酯-肟)和 100 ml 甲醇的混悬液中，加入 4.56 g (0.081 mol) 氢氧化钾。搅拌约 10 分钟后得到一均匀溶液，同时温度上升至 32℃。在 25℃，搅拌反应混合物 3 小时，通过薄层色谱法检测反应是否完成。在 10-20℃，边搅拌边将反应混合物倒入 1000ml 水中，用 2.7 ml 乙酸调混悬液的 PH 值至 7-7.5。随后搅拌所得混悬液 20 分钟，滤出沉淀产物，用水洗涤，并用五氧化磷在 40℃ 真空干燥，收得 8.6 g (96.9 %) 为 3E 和 3Z 异构体混合物的目

标化合物。Mp.: 110-130℃。根据 HPLC 测得杂质总量为 0.1%。

使用 Shimadzu UV 检测仪和 Shimadzu 积分仪通过 HPLC 测定所得 norelgestromine 样品的纯度。在 244 nm 进行检测。使用 150 x 4.6 mm 柱, 填充物为 5 μm 大小的 Supelcosil LC-18-DB。洗脱液为乙腈: 四氢呋喃: 水为 7: 25: 68 的混合物。在室温下进行测定, 流速为 1cm<sup>3</sup>/分钟。

通过如下制备样品溶液: 称量 25 mg 化合物至 50 ml 容量瓶中, 加入 5 ml 甲醇, 并使样品溶解, 随后向瓶中加入洗脱液直至校准线。按同样的方法用含 E/Z 异构体比例为 1.3-1.6 的分析纯 norelgestromine 制备标准溶液(STD)。

通过如下公式计算杂质% (S%)量:

$$S\% = (C_{STD} \times A_{杂质}) / (A_{STDcalc.} \times C_{样品}) \times r_f \times 100$$

在该式中:

A = 下标中成分的曲线下面积

C<sub>STD</sub> = 标准曲线的浓度 [mg/ml]

A<sub>STDcalc.</sub> = A<sub>STD, E</sub> × 0.72 + A<sub>STD, Z</sub> (下标 E 是指 E 异构体, 下标 Z 是指 Z 异构体)

C<sub>样品</sub> = 样品溶液的浓度 [mg/ml]

已知成分的响应因子 (rf) 如下所示:

左炔诺孕酮 = 0.78

norelgestromine Z 异构体 = 1.00

norelgestromine E 异构体 = 0.72

诺孕酯 Z 异构体 = 1.08

诺孕酯 E 异构体 = 0.81

关于不明杂质 = 1.00

上述 HPLC 测定结果为杂质总量为 0.1 %。

NMR 测定结果:

$^1\text{H}$  NMR {500MHz, DMSO- $d_6$  (TMS),  $\delta$  (ppm) Z/E 异构体}: 0.92/0.92 (3H, t,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.40/1.40 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.05 & 2.24/1.87 & 2.87 (2H, m, H-2), 3.28/3.28 (1H, s,  $\equiv\text{CH}$ ), 5.23/5.23 (1H, s, 17-OH), 6.40/5.78 (1H, m, H-4), 10.12/10.38 (1H, s, =N-OH)

$^{13}\text{C}$  NMR {125MHz, DMSO- $d_6$  (TMS),  $\delta$  (ppm) Z/E 异构体}: 9.4/9.4 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 18.3/18.3 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 26.9/20.6 (C-2), 79.6/79.6 (C-17), 89.1/89.1 ( $-\text{C}\equiv$ ), 74.9/74.9 ( $\equiv\text{CH}$ ), 111.6/118.6 (C-4), 151.2/154.3 (C-3), 152.0/148.1 (C-5)