

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 第七届华东地区优秀期刊



## 本期导读：

### 机械化学辅助提取天然产物的研究进展

郝梦雅，朱培曦，苏 凤，苏为科\*

### 原料药生产中应用连续流动化学的质量考量

陈 蔚，冯明杰，许 波，潘 毅，陈 华，汤立达\*

### 口服固体制剂连续制造物料处理考虑及监管检查要点探讨

曹 萌，葛渊源，胡延臣，王亚敏，曹 轶\*



微信号：cjph-yygy



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

10  
2022年10月

第53卷

Vol.53 No.10

ISSN 1001-8255



9 771001 825220



中国医药工业杂志

二〇二二年

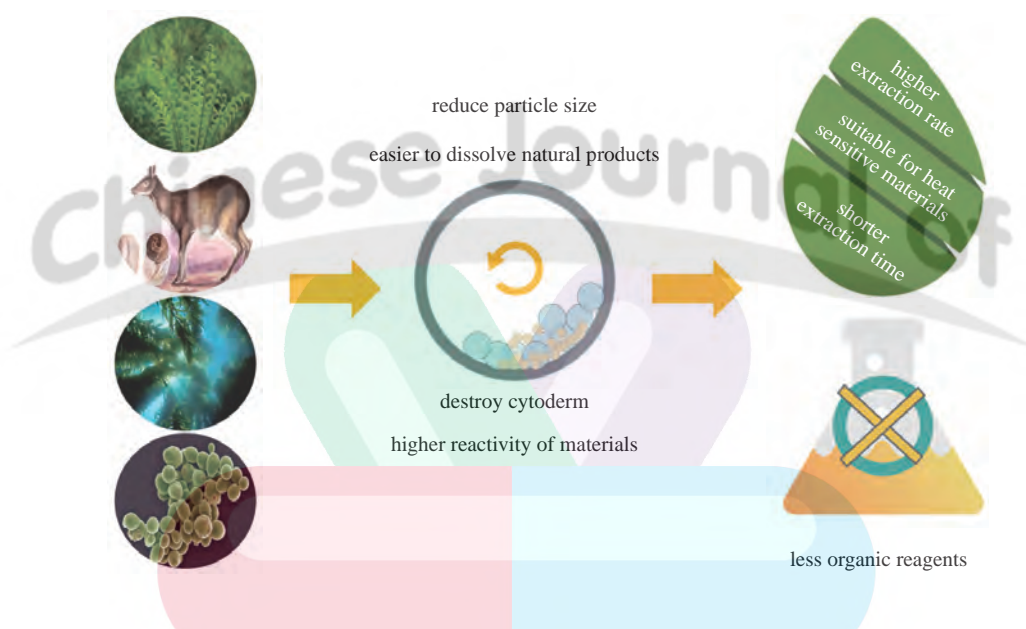
第五十三卷

第十期

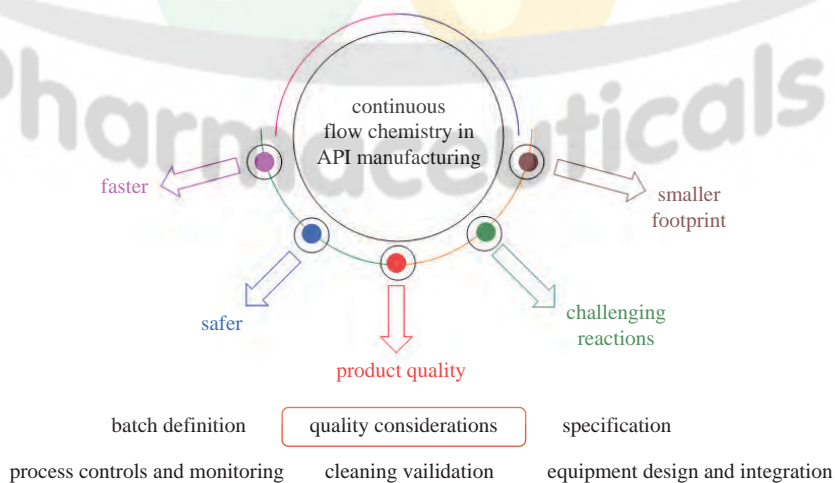
第1377-1528页

## · 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 1377** 机械化学辅助提取天然产物的研究进展.....郝梦雅, 朱培曦, 苏 凤, 苏为科\*  
Recent Advances in Mechanochemical-assisted Extraction of Natural Products.....  
.....HAO M Y, ZHU P X, SU F, SU W K\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.001

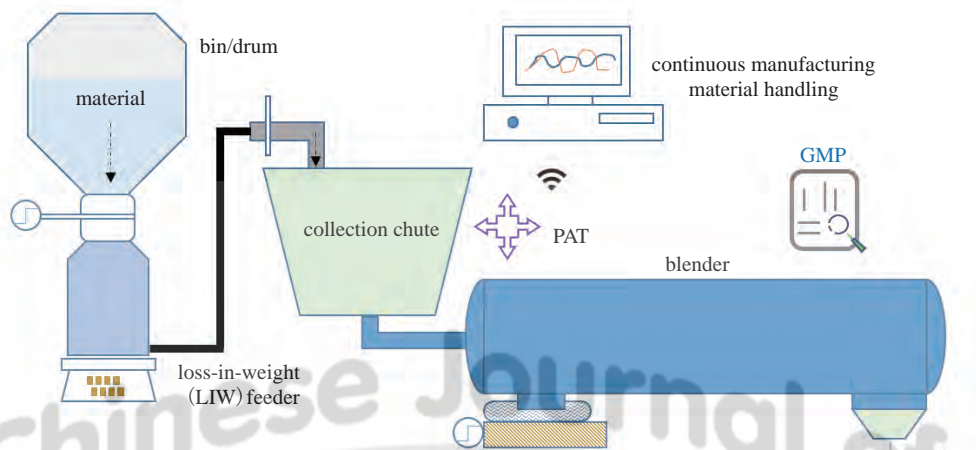


- 1386** 原料药生产中应用连续流动化学的质量考量.....陈 蔚, 冯明杰, 许 波, 潘 毅, 陈 华, 汤立达\*  
Quality Considerations for Application of Continuous Flow Chemistry in API Manufacturing.....  
.....CHEN W, FENG M J, XU B, PAN Y, CHEN H, TANG L D\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.002



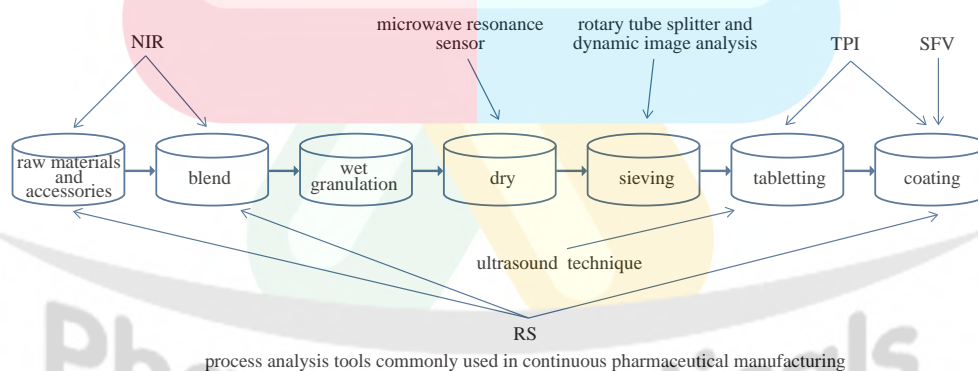


- 1394** 口服固体制剂连续制造物料处理考虑及监管检查要点探讨.....曹 萌, 葛渊源, 胡延臣, 王亚敏, 曹 轶\*  
 Considerations on Material Handling and Regulatory Inspection Key Points for Continuous Manufacturing of Oral Solid Dosage Forms.....CAO M, GE Y Y, HU Y C, WANG Y M, CAO Y\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.003

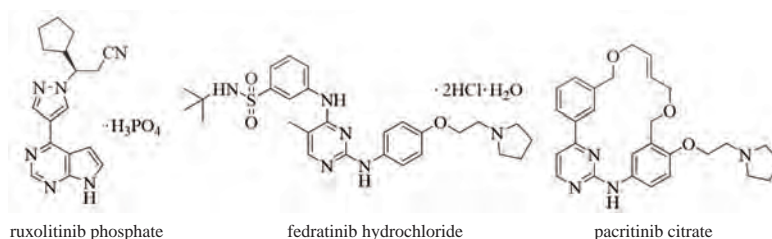


The material handling for continuous manufacturing of oral solid dosage forms is introduced through analyzing the technical characteristics of material input, continuous feeding and continuous mixing. Also, the concerns of supervision and inspection are studied from the aspects of process validation, robustness, facilities and equipment, process control, quality assurance and cleaning.

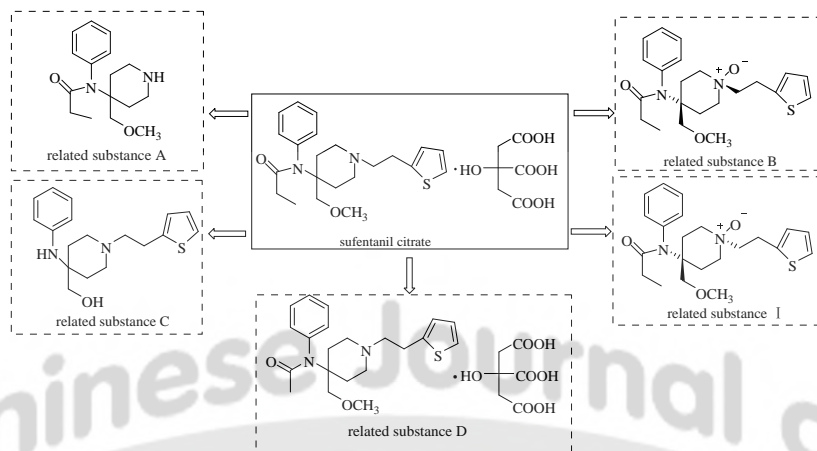
- 1402** 药品连续制造中常用的过程分析工具及其应用进展.....咎孟晴, 牛剑钊, 许鸣镝\*, 刘 倩\*  
 Process Analysis Tools Commonly Used in Continuous Pharmaceutical Manufacturing and Their Application Progress.....ZAN M Q, NIU J Z, XU M D\*, LIU Q\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.004



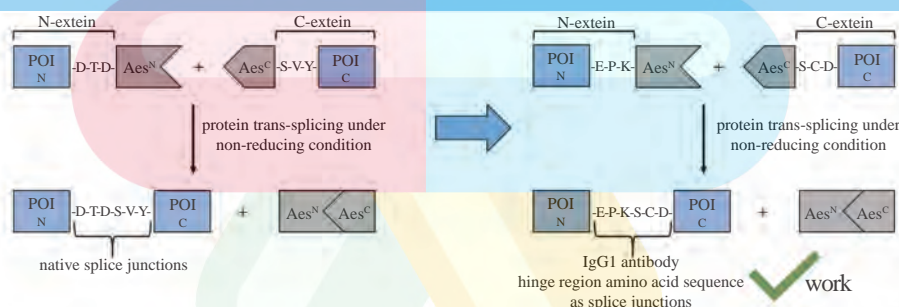
- 1408** 用于治疗骨髓纤维化的小分子JAK 抑制剂及其专利研究.....黄 璐, 孙 建, 王明伟, 葛 凡\*  
 Small Molecule JAK Inhibitors for the Treatment of Myelofibrosis and Its Patent Research.....HUANG L, SUN J, WANG M W, GE F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.005



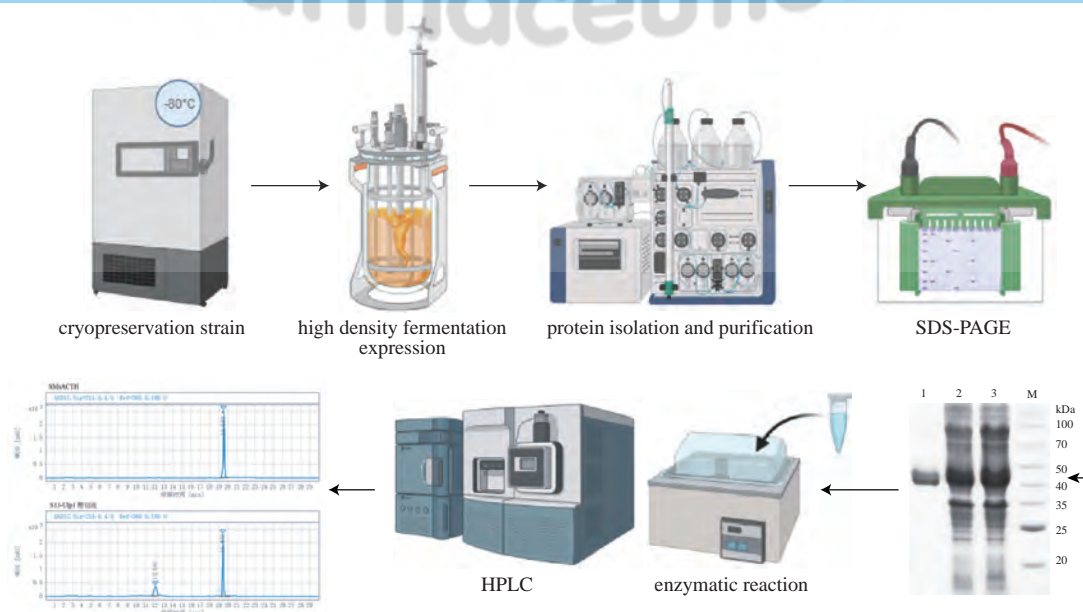
- 1419** 枸橼酸舒芬太尼有关物质的合成.....张肖杰, 苗庆柱\*, 贾晋阳, 杜超宇, 何 凤  
 Synthesis of the Related Substances of Sufentanil Citrate.....  
 .....ZHANG X J, MIAO Q Z\*, JIA J Y, DU C Y, HE F  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.006



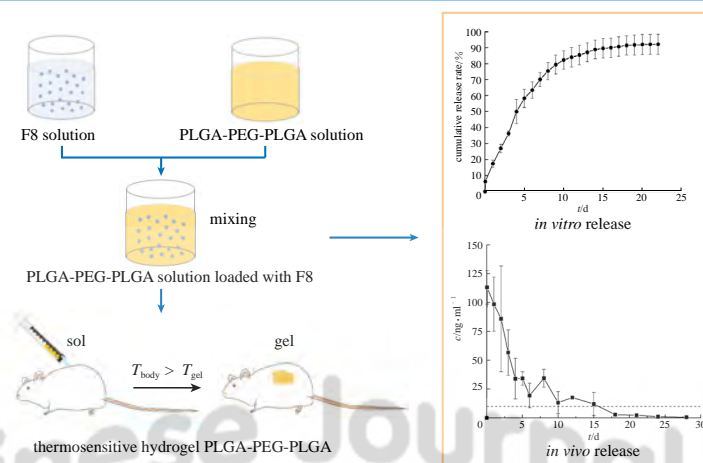
- 1424** 断裂内含肽介导的抗体铰链区氨基酸序列的还原剂非依赖型反式剪接.....  
 .....张 静#, 张婕雨#, 惠 子, 朱建伟, 陈俊升\*  
 Split Intein Mediated Reducing-agent-independent Trans-splicing of the Antibody Hinge-region  
 Sequence.....ZHANG J#, ZHANG J Y#, HUI Z, ZHU J W, CHEN J S\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.007



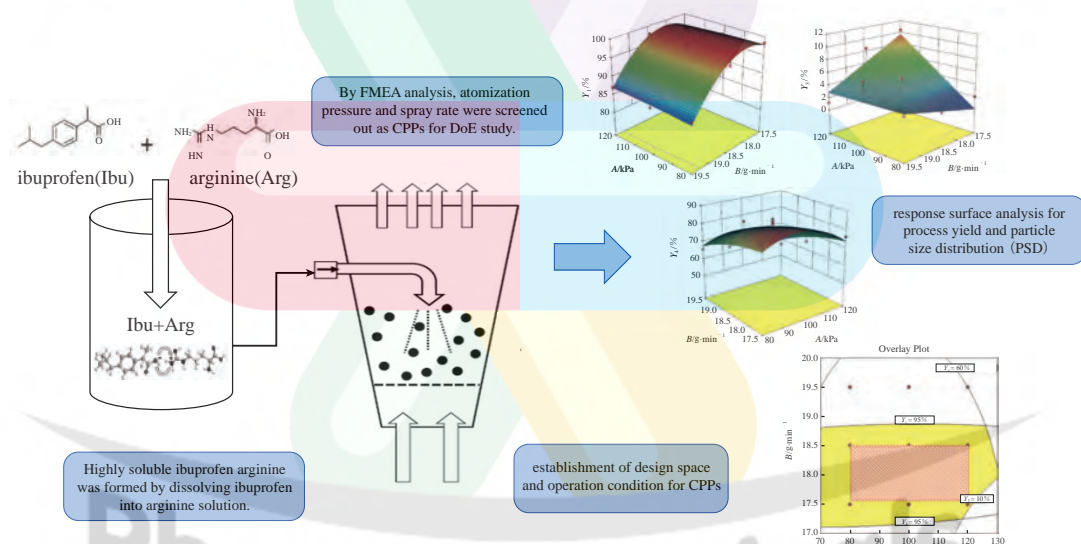
- 1432** 新型重组Ulp1的制备工艺研究.....徐海悦, 吴 勇, 李乐乐, 黄宗庆, 化浩举, 冯 军\*  
 Preparation Process of Novel Recombinant Ulp1.....  
 .....XU H Y, WU Y, LI L L, HUANG Z Q, HUA H J, FENG J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.008



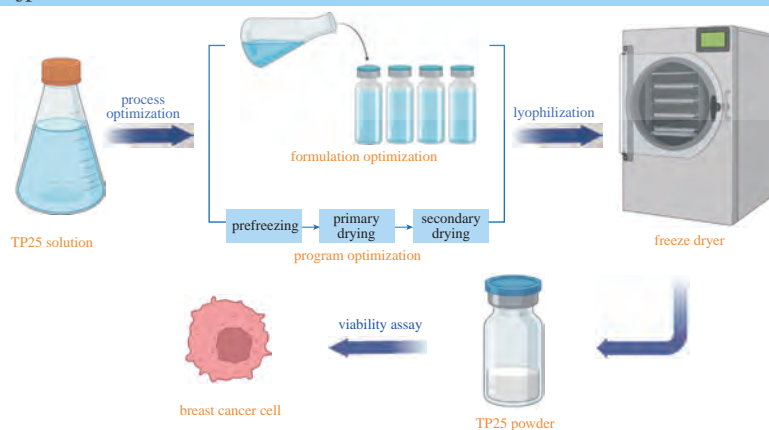
- 1439** 凝血因子Ⅷ的长效缓释温敏型水凝胶的研制···邹茜茜, 郜珍叶, 张伟捷, 吴 飞, 金 拓\*  
Preparation of Long-acting Sustained-release Thermosensitive Hydrogels of Coagulation Factor VIII  
·····ZOU X X, GAO Z Y, ZHANG W J, WU F, JIN T\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.009



- 1446** 基于QbD方法的精氨酸布洛芬颗粒工艺研究·····姜绍波, 杨 蕾, 魏晓慧\*  
Preparation Process Study of Ibuprofen Arginine Granules Based on Quality by Design Approach  
·····JIANG S B, YANG L, WEI X H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.010

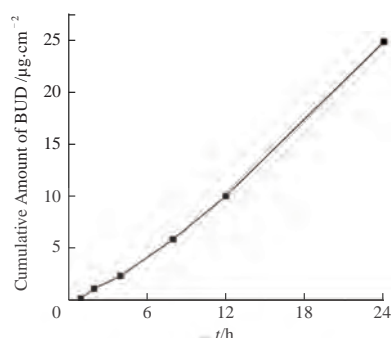


- 1453** HER2阳性乳腺癌重组免疫毒素TP25冻干工艺的研究·····彭延杰, 张 林, 庞 政, 仲立军, 刘 芳  
Research of Lyophilization for HER2-positive Breast Cancer Recombinant Immunotoxin TP25  
·····PENG Y J, ZHANG L, PANG Z, ZHONG L J, LIU F  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.011



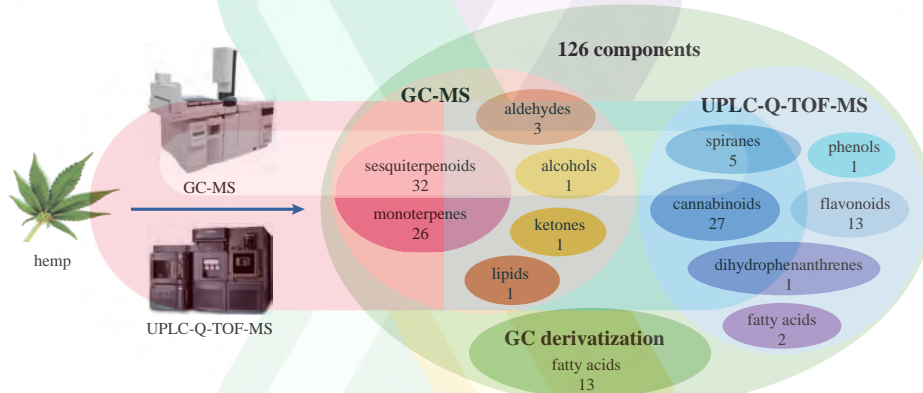


- 1458** 3种上市鼻喷雾剂的鼻黏膜渗透性和安全性评价.....高亚东, 江文明, 乐健, 丁敬远, 郭圣荣\*  
 Nasal Mucosal Permeability and Safety Evaluation of Three Approved Nasal Sprays.....GAO Y D, JIANG W M, LE J, DING J Y, GUO S R\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.012

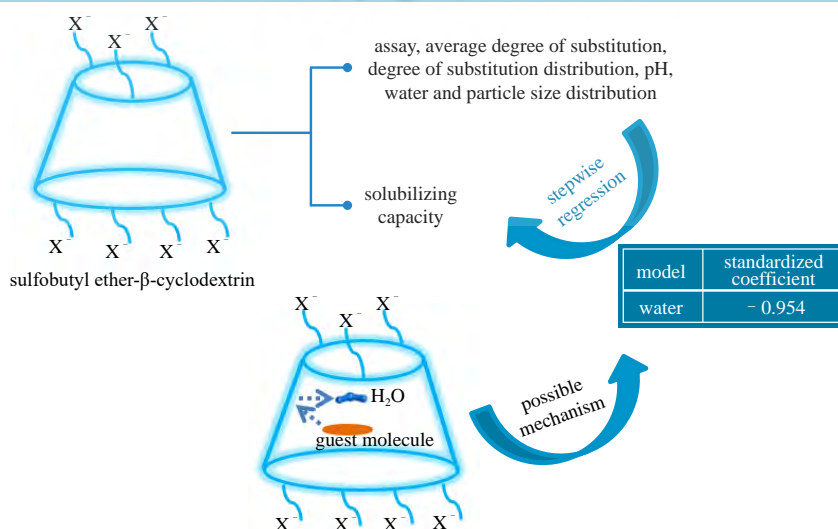


ex vivo goat nasal mucosal permeation profile of budesonide (BUD) from the approved nasal spray

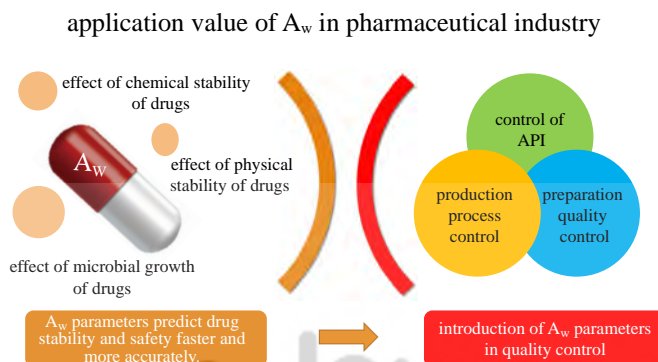
- 1465** GC-MS 和 UPLC-Q-TOF-MS 法测定工业大麻花叶中的化学成分.....孙静, 周靖, 罗嘉嘉, 徐云辉, 华茉莉\*  
 Determination of Chemical Constituents in Flowers and Leaves of Hemp by GC-MS and UPLC-Q-TOF-MS.....SUN J, ZHOU J, LUO J J, XU Y H, HUA M L\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.013



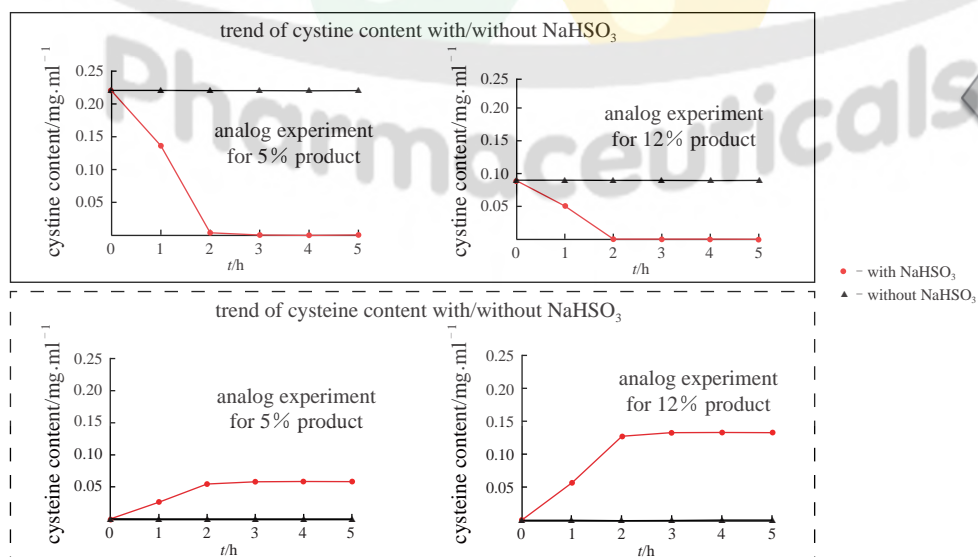
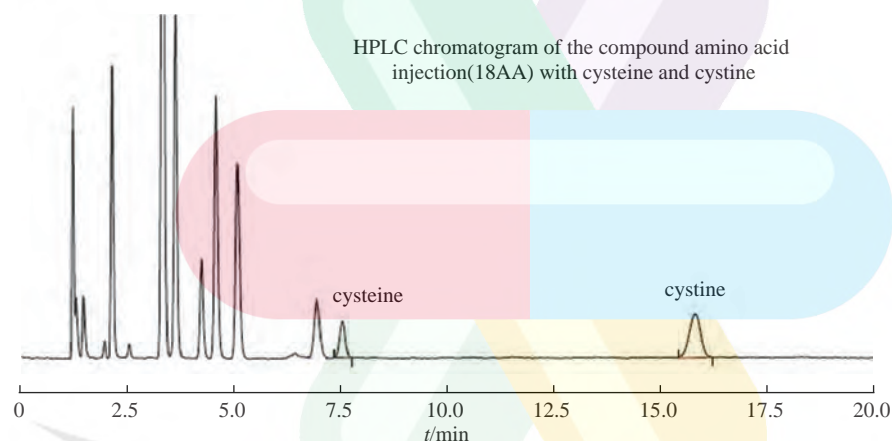
- 1482** 基于逐步回归法分析磺丁基-β-环糊精钠增溶能力一致性的影响因素.....王晓锋, 王会娟, 张靖, 肖新月\*, 杨锐\*  
 Analysis of Influencing Factors on the Consistency of Solubilization Ability of Sodium Sulfobutyl Ether β-Cyclodextrin Based on Stepwise Regression Method.....WANG X F, WANG H J, ZHANG J, XIAO X Y\*, YANG R\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.014



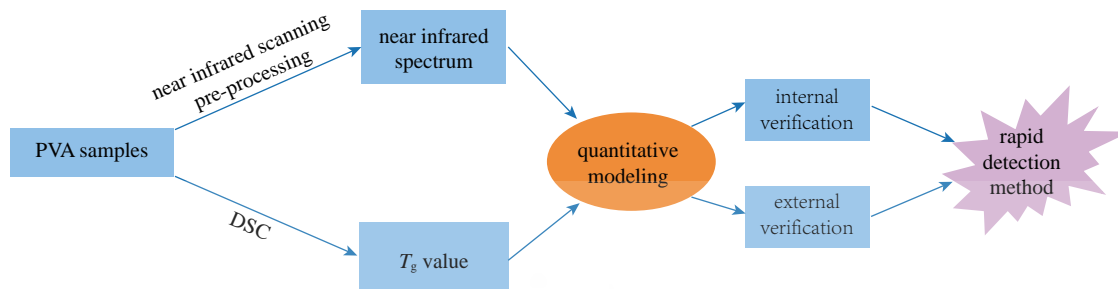
- 1488 水活度对拉氧头孢钠及注射用拉氧头孢钠稳定性的影响.....黄有兴, 王远景\*, 李国琼, 云译慧, 陈泽伦  
Effect of Water Activity on the Stability of Latamoxef Sodium and Latamoxef Sodium for Injection  
.....HUANG Y X, WANG Y J\*, LI G Q, YUN Y H, CHEN Z L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.015



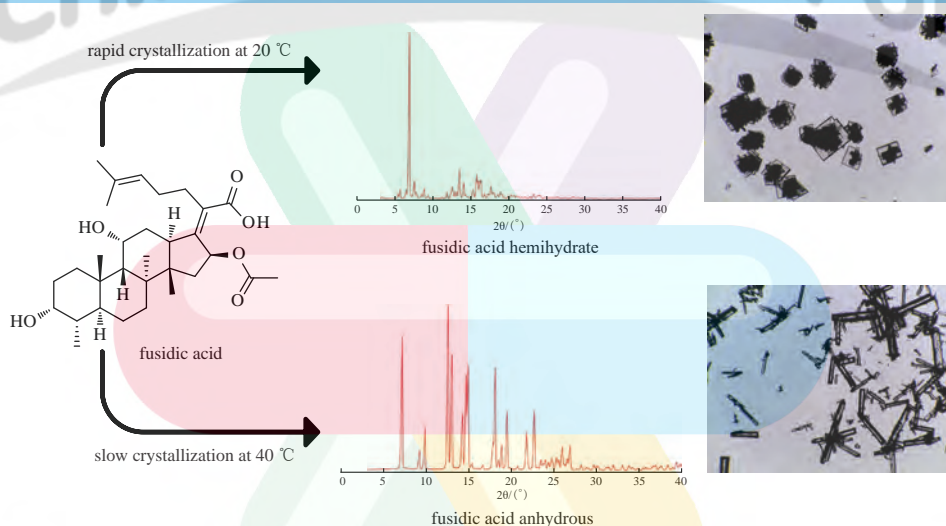
- 1494 HPLC 法测定复方氨基酸注射液(18AA)中胱氨酸与半胱氨酸的含量及其在药品质量评价中的应用.....邵天舒, 郭雷, 李潇, 周长明\*  
Determination of Cystine and Cysteine in Compound Amino Acid Injection (18AA) by HPLC and Its Application in Drug Quality Evaluation.....SHAO T S, GUO L, LI X, ZHOU C M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.016



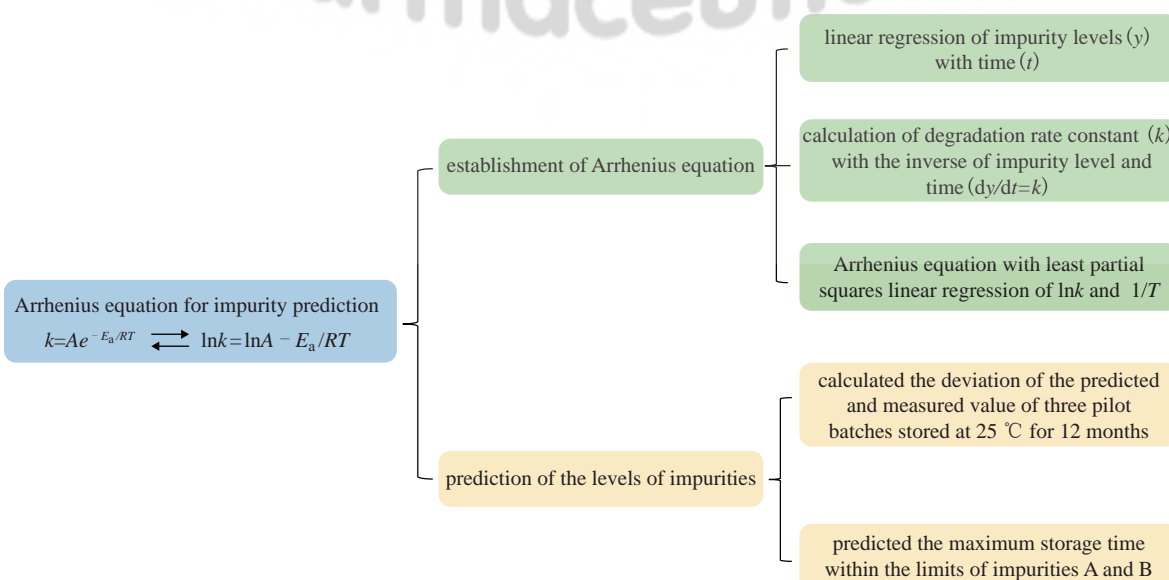
- 1499** 应用近红外光谱法快速测定聚乙烯醇的玻璃化转变温度.....王倩倩, 王晓锋, 涂家生, 孙会敏\*  
 Rapid Determination of Glass Transition Temperature of Polyvinyl Alcohol by Near-infrared Spectroscopy.....WANG Q Q, WANG X F, TU J S, SUN H M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.017



- 1504** 夫西地酸晶型转化的影响因素考察.....冷 凤, 李晓露, 任风芝, 李 宁, 杨朝晖\*  
 Investigation on Factors Affecting the Crystal Transformation of Fusidic Acid.....LENG F, LI X L, REN F Z, LI N, YANG Z H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.018



- 1511** 阿伦尼乌斯方程在注射用右雷佐生杂质增长预测中的应用.....刘 洋, 张雅茹, 周佳佳, 章晓骅, 徐 丹  
 Application of Arrhenius Equation for Prediction of Impurity Growth of Dexrazoxane for Injection.....LIU Y, ZHANG Y R, ZHOU J J, ZHANG X H, XU D  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.019





- 1516 注射剂类药品生产风险防控检查的分析与改进对策.....陆仕华, 李 杉, 蒋明艳, 赵 杰, 蒋受军, 张 洁\*  
Analysis and Improvement Countermeasures on the Risk Control Inspection of the Injection in  
Pharmaceutical Enterprises.....LU S H, LI S, JIANG M Y, ZHAO J, JIANG S J, ZHANG J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.020

- 1522 探讨大数据推动药品注册上市改革.....张 联  
Discussion on Big Data Promoting the Reform of New Drug Application.....ZHANG L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.021

· 其他 ·

《中国医药工业杂志》第17届编辑委员会会议圆满召开(中彩插2~3)

广告索引(1521)

互联网+ 背景下制药企业药物研发模式的探讨 曹娟娟(1526)

运动损伤可使用的治疗药物 张 楠(1527)



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2022年第53卷 第10期 10月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.53 No.10 October 10, 2022

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘艺楠	Executive Editor	LIU Yinan
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
期刊运营联系	周晓燕	Operation Manager	ZHOU Xiaoyan
广告发行联系			
电 话	021-62589200×736	Tel	021-62589200×736
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信作者, 如为第一作者则不加“\*”号。\*To whom correspondence should be addressed.

# 对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*152\*zh\*P\*20.00\* \*21\*2022-10

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

ISSN 1001-8255



9 771001 825220

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-yygy

**《中国医药工业杂志》第十七届编辑委员会**  
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

**名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)**

桑国卫\*

**主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)**

陈芬儿\*

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)**

陈代杰 <sup>△</sup>	陈桂良	程卯生	胡文浩	潘广成	王浩 <sup>△</sup>
王军志*	杨超	张福利	张贵民	张霁	张万斌
张绪穆	周斌	周伟澄 <sup>△</sup>	朱建伟		

**荣誉编委 (HONORARY MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD)**

白骅	陈凯先*	丁健*	侯惠民*	孔德云	李绍顺
沈竞康	王广基*	吴晓明	杨胜利*	朱宝泉	

**编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)**

蔡正艳	常艳	陈芳	陈岚	陈少欣	陈笑艳
邓卫平	丁锦希	丁杨	董琳	范代娣	方浩
冯军	冯中	傅磊	甘勇	高会乐	古双喜
郭文	何军	何菱	何勤	何严萍	胡海峰
胡又佳	黄则度	黄志红	金拓	黎威	李范珠
李建其	李三鸣	刘东飞	刘玲玲	刘育	刘新泳
刘忠	柳红	龙亚秋	卢懿	陆伟根	陆伟跃
罗华菲	罗一斌	吕扬	马璟	倪峰	潘红娟
潘卫三	朴虎日	戚建平	邵奇	邵蓉	沈琦
宋秋玲	苏为科	孙会敏	孙小强	孙逊	汤磊
陶涛	涂家生	涂涛	屠永锐	王冠	王建新
王健	王旻	王全瑞	王彦	王玉成	魏树源
吴传斌	吴彤	吴伟	吴勇	奚泉	杨立荣
杨明	杨苏蓓	杨玉社	殷明	尤启冬	袁运生
张启明	张庆伟	张庆文	张卫东	张馨欣	张英俊
张志荣	张志文	赵临襄	赵庆杰	赵文杰	郑高伟
郑璐侠	郑起平	钟大放	钟为慧	周虎臣	周建平
周一萌	朱建英	朱雪焱	庄春林		

\*院士

**《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)**

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红, 刘玲玲

运营负责 (Operation Manager): 周晓燕, 徐淳, 黄彩芸

责任编辑 (Editor): 刘玲玲(兼), 王盈, 刘艺楠, 刘文晗

美术编辑 (Art Editor): 陆燕玲, 钱苗苗, 张丽冰

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华

发行负责 (Advertisement Manager): 欧阳怡, 李嘉欣

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司



## 研究论文

## 枸橼酸舒芬太尼有关物质的合成

张肖杰, 苗庆柱\*, 贾晋阳, 杜超宇, 何 凤

(国药集团工业有限公司, 北京 100000)

**摘要:** 为了控制枸橼酸舒芬太尼的质量, 合成了 5 种有关物质: *N*-[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]-*N*-苯基丙酰胺(有关物质 A)、顺-4-(甲氧基甲基)-4-(*N*-苯基丙酰胺基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶 1-氧化物(有关物质 B)、反-4-(甲氧基甲基)-4-(*N*-苯基丙酰胺基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶 1-氧化物(有关物质 I)、[4-(苯胺基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶-4-基]甲醇(有关物质 C)、*N*-[4-(甲氧基甲基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶-4-基]-*N*-苯基乙酰胺枸橼酸盐(有关物质 D)。这些化合物均经 NMR 和 ESI-MS 确证了结构, 可作为枸橼酸舒芬太尼质量控制的对照品。

**关键词:** 枸橼酸舒芬太尼; 有关物质; 合成; 结构确证

中图分类号: R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2022)10-1419-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.006

## Synthesis of the Related Substances of Sufentanil Citrate

ZHANG Xiaojie, MIAO Qingzhu\*, JIA Jingyang, DU Chaoyu, HE Feng

(Sinopharm Group Industrial Co., Ltd., Beijing 100000)

**ABSTRACT:** Five related substances of sufentanil citrate, namely *N*-[4-(methoxymethyl)piperidin-4-yl]-*N*-phenylpropionamide (related substance A), *cis*-4-(methoxymethyl)-4-(*N*-phenylpropionamido)-1-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]piperidine 1-oxide (related substance B), *trans*-4-(methoxymethyl)-4-(*N*-phenylpropionamido)-1-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]piperidine 1-oxide (related substance I), [4-(phenylamino)-1-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]piperidin-4-yl]methanol (related substance C), and *N*-[4-(methoxymethyl)-1-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]piperidin-4-yl]-*N*-phenylacetamide citrate (related substance D). Their structures were confirmed by NMR and ESI-MS. These compounds may be used as the references in the quality control of sufentanil citrate.

**Key Words:** sufentanil citrate; related substance; synthesis; structural elucidation

枸橼酸舒芬太尼(sufentanil citrate), 化学名为 *N*-[4-(甲氧基甲基)-1-[2-(2-噻吩基)乙基]-4-哌啶基]-*N*-苯丙酰胺枸橼酸盐, 其注射液于 1984 年获得美国 FDA 批准上市, 商品名为 Sufenta。本品是高选择性  $\mu$  受体激动药, 镇痛作用强、持续时间长, 现已广泛应用于神经外科手术、心血管手

术及产科和术后镇痛等<sup>[1-3]</sup>。

欧洲药典 10.0 版(EP 10.0)报道了 9 个枸橼酸舒芬太尼的有关物质, 近年有文献报道其合成方法<sup>[4-7]</sup>。本研究合成其中 5 种有关物质: *N*-[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]-*N*-苯基丙酰胺(有关物质 A)、顺-4-(甲氧基甲基)-4-(*N*-苯基丙酰胺基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶 1-氧化物(有关物质 B)、反-4-(甲氧基甲基)-4-(*N*-苯基丙酰胺基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶 1-氧化物(有关物质 I)、[4-(苯胺基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶-4-基]-

收稿日期: 2022-04-22

作者简介: 张肖杰(1994—), 女, 硕士, 从事药物合成研究。

通信作者: 苗庆柱(1988—), 男, 工程师, 从事药物合成研究。

E-mail: 18031629781@163.com

甲醇(有关物质 C)、*N*-[4-(甲氧基甲基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶-4-基]-*N*-苯基乙酰胺枸橼酸盐(有关物质 D)。其中,参考文献<sup>[4-5,8-9]</sup>,以1-苄基-4-(苯胺基)哌啶-4-羧酸甲酯(**1**)为原料,并用 Red-Al 代替四氢铝锂在甲苯中将酯基还原为醇羟基,制得[1-苄基-4-(苯胺基)哌啶-4-基]-甲醇(**2**),**2**经由三甲基苯基氯化铵甲基化制得1-苄基-4-(甲氧基甲基)-*N*-苯基哌啶-4-胺(**3**),**3**再经酰化反应、氢化反应制得有关物质 A。有关物质 B 和 I 的合成方法未见文献报道,本研究参考相关文献<sup>[10]</sup>,以间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)氧化舒芬太尼,再经分离制得有关物质 B 和 I;根据 EP 10.0 中收载的各有关物质的相对保留时间,可知有关物质 I 先被洗脱,有关物质 B 后被洗脱,最后由有关物质 B 和 I 对照品的液相色谱出峰位置判定产物。有关物质 C 和 D 也未见文献报道合成方法,参照文献<sup>[6]</sup>,用**2**经钨炭催化氢化脱苄得[4-(苯胺基)哌啶-4-基]甲醇(**5**),**5**与2-(噻吩-2-基)-甲磺酸乙酯(**8**)在三乙胺作用下反应制得有关物质 C;再参照文献<sup>[7,11]</sup>,用**3**经乙酸酐酰化制得*N*-[1-苄基-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]-*N*-苯基乙酰胺(**9**),**9**经钨炭催化氢化制得*N*-[4-(甲氧基甲基)-哌啶-4-基]-*N*-苯基乙酰胺(**10**),**10**与**8**在三乙胺作用下制得有关物质 D。相关合成路线见图 1。

### 实验部分

#### [1-苄基-4-(苯胺基)哌啶-4-基]甲醇(**2**)

氮气条件下,在 3 L 三口瓶中加**1**(即瑞芬太尼原料药中间体 IV,本公司,纯度 97.47%,42.0 g,0.13 mol)和甲苯(420 ml),搅拌溶解,35 min 内滴加 70% Red-Al 的甲苯溶液(112.6 g,0.39 mol)。滴毕室温继续搅拌 100 min,TLC(展开剂:二氯甲烷:甲醇=10:1)监测反应。反应毕,缓慢加入 5% 氢氧化钠溶液(87.5 ml),将反应混合物转移至分液漏斗中,有机层用饱和氯化钠溶液(100 ml)洗涤,经无水硫酸镁干燥后过滤,滤液减压蒸除甲苯,减压干燥,得淡黄色油状物**2**(37.5 g,97.7%)。

#### 1-苄基-4-(甲氧基甲基)-*N*-苯基哌啶-4-胺(**3**)

如上所得**2**(22.5 g,0.08 mol)搅拌下溶于甲

苯(225 ml),加入三甲基苯基氯化铵(13.95 g,0.08 mol)、氢氧化钾(8.55 g,0.15 mol)和硫酸钠(45 g,0.32 mol),加热回流反应 3 h,TLC(展开剂同**2**)监测反应。反应毕,用纯化水(100 ml×3)洗涤,经无水硫酸镁干燥后抽滤,滤液减压蒸除溶剂,剩余物经柱色谱纯化[流动相:二氯甲烷:甲醇(15:1)],得淡黄色油状物**3**(18 g,76.4%)。

#### *N*-[1-苄基-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]-*N*-苯基丙酰胺(**4**)

如上所得**3**(8 g,0.03 mol)加至 100 ml 单口瓶中,加入丙酸酐(40 ml,0.31 mol)溶解,加热回流反应 6 h。冷却至室温,蒸除溶剂,剩余物中加入水(20 ml),加浓盐酸调至 pH 3~4,用二氯甲烷(20 ml×2)洗涤,水相加 40% 氢氧化钠溶液调至 pH 10~11,再用二氯甲烷(20 ml×2)萃取,有机相经无水硫酸镁干燥后过滤,滤液减压浓缩,得淡黄色油状物**4**(7.5 g,79.41%)。

#### *N*-[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]-*N*-苯基丙酰胺(有关物质 A)

将**4**(7 g,0.02 mol)、10%钨炭(3 g)和冰乙酸(50 ml,0.87 mol)加至三口瓶中,氮气置换 3 次后氢气置换 1 次,搅拌下于 60℃、氢压 0.5~0.6 MPa 条件下反应 4 h。冷却至室温,抽滤,滤液于 70℃ 减压蒸除溶剂,剩余物中加入纯化水(50 ml),加 40% 氢氧化钠溶液调至 pH 10~11,用乙酸乙酯(50 ml×3)萃取,合并有机相,经无水硫酸钠干燥后过滤,滤液减压蒸除溶剂,剩余油状物中加入纯化水(50 ml),加浓盐酸调至 pH 3~4,水相用二氯甲烷(50 ml×2)洗涤,加 40% 氢氧化钠溶液调至 pH 10~11,用二氯甲烷(50 ml×2)萃取,合并有机相,用纯化水(50 ml×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,滤液蒸除溶剂,得淡黄色油状有关物质 A(4.7 g,89.04%),纯度 97.97% [HPLC 归一化法:色谱柱 Wasters X-Bridge C<sub>18</sub> 柱(4.6 mm×150 mm,3.5 μm);流动相 A 为水:乙腈(90:10,每 1 L 约含碳酸铵 5 g),B 为乙腈,梯度洗脱(0—36 min,A 80%;37—42 min,A 40%;43—50 min,A 80%);流速 1.5 ml/min;检测波长 228 nm;柱温 40℃;



Fig.1 Synthetic Routes of the Related Substances of Sufentanil Citrate

CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.31 (s, 1H, NH), 2.88 ~ 2.91 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.79 ~ 2.81 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.21 ~ 2.23 (m, 2H, N-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),



1.82 ~ 1.86(m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.72(s, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.92 ~ 0.96(m, 3H, N-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); ESI-MS (*m/z*): 277.43[M+H]<sup>+</sup>。

顺-4-(甲氧基甲基)-4-(*N*-苯基丙酰胺基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶1-氧化物(有关物质B)、反-4-(甲氧基甲基)-4-(*N*-苯基丙酰胺基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶1-氧化物(有关物质I)

取枸橼酸舒芬太尼(江苏恩华药业股份有限公司, 纯度99.9%, 15.0 g, 0.03 mol), 加水(600 ml), 加热至75℃溶解, 冷却至室温, 加40%氢氧化钠溶液调至pH 10~11, 用二氯甲烷(600 ml×3)萃取, 合并有机层, 经水(600 ml×2)洗涤后用无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液蒸除溶剂, 得油状游离态舒芬太尼(10.0 g, 99.5%), 冷却后变为固体。

向反应瓶中加入上述舒芬太尼(10.0 g, 0.03 mol), 用二氯甲烷(400 ml)搅拌溶解, 冷却至-5℃。30 min内, 于-5~0℃分批加入*m*-CPBA(5.8 g, 0.03 mol), 加毕同温反应50 min, TLC(展开剂同上)监测反应。加10%硫代硫酸钠溶液(200 ml)淬灭, 用20%碳酸钾溶液(200 ml×2)洗涤至pH 9~10, 分离有机层, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余油状物用柱色谱分离[洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇(10:1)], 有关物质I先被洗脱, 分别得到有关物质B(7.0 g)和有关物质I(2.0 g)。

将有关物质B(7.0 g)加热溶于乙酸乙酯(7 ml)中, 冷却至室温, 加入乙醚(35 ml), 搅拌1 h, 过滤, 滤饼减压干燥, 得白色固体有关物质B(5.6 g, 53.54%), 纯度97.46%(HPLC归一化法, 条件同有关物质A, 保留时间7.50 min, 与枸橼酸舒芬太尼的相对保留时间0.26)。mp 94~96℃。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28~7.37(m, 5H, Ar-H), 7.18(d, *J*=5.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.91~6.96(m, 2H, Ar-H), 4.13(s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.55(s, 2H, 噻吩-CH<sub>2</sub>), 3.46~3.51(m, 5H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, 噻吩-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.28~3.33(m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.45~2.50(m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.34(d, *J*=13.8 Hz, 2H, NCO-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.86~1.89(m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.97(t, *J*=7.2 Hz, 3H, NCO-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

ESI-MS (*m/z*): 403.39[M+H]<sup>+</sup>。

将有关物质I(2.0 g)加热溶于乙酸乙酯(2 ml)中, 冷却至室温后加入乙醚(10 ml), 搅拌1 h, 过滤, 滤饼减压干燥, 得白色固体有关物质I(1.15 g, 11.0%), 纯度99.85%(HPLC归一化法, 条件同有关物质A, 保留时间9.93 min, 与枸橼酸舒芬太尼相对保留时间0.33)。mp 98~101℃。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38~7.48(m, 5H, Ar-H), 7.15~7.16(m, 1H, Ar-H), 6.99(d, *J*=3.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.93~6.94(m, 1H, Ar-H), 3.81~3.83(m, 4H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, 噻吩-CH<sub>2</sub>), 3.39~3.44(m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.32~3.35(m, 5H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, 噻吩-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.63(d, *J*=18.6 Hz, 2H, NCO-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35~2.38(m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.88(q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.92(t, *J*=7.2 Hz, 3H, NCO-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); ESI-MS (*m/z*): 403.56[M+H]<sup>+</sup>。

#### [4-(苯胺基)哌啶-4-基]甲醇(5)

将2(10 g, 0.03 mol)、10%钯炭(5.6 g)和冰乙酸(90 ml, 1.57 mol)加至三口瓶中, 氮气置换3次后氢气置换1次, 磁力搅拌, 于60℃、氢压0.5~0.6 MPa条件下反应10 h。冷却至室温, 抽滤, 滤液于70℃减压蒸除冰乙酸, 剩余物中加纯化水(300 ml), 加40%氢氧化钠溶液调至pH 10~11。用二氯甲烷(200 ml×3)萃取, 合并有机相, 用纯化水(200 ml×2)洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得油状物5(5.7 g, 81.9%)。

#### 2-(噻吩-2-基)甲磺酸乙酯(8)

将2-噻吩乙醇(乐妍试剂, 纯度99%, 20 g, 0.16 mol)溶于二氯甲烷(250 ml), 滴入三乙胺(33 ml, 0.24 mol), 冰浴条件下逐滴加入甲磺酰氯(32.3 g, 0.28 mol)的二氯甲烷(100 ml)溶液, 滴毕反应1 h, 加水(400 ml)搅拌, 分液, 水层用二氯甲烷(100 ml×2)洗涤, 合并有机相, 依次用20%碳酸氢钠溶液(100 ml×3)和纯化水(100 ml)洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液蒸除溶剂, 剩余油状物(30.2 g)用柱色谱纯化[流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1], 得油状物8(22.5 g,

70.0% ), 直接用于下步反应。

**[4-(苯胺基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]哌啶-4-基]甲醇 (有关物质 C)**

将 **8** (6.19 g, 0.03 mol) 与 **5** (5.7 g, 0.03 mol) 溶于乙腈 (100 ml) 中, 加入三乙胺 (4.06 g, 0.04 mol) 和碘化钾 (4.44 g, 0.03 mol), 加热回流 3 h。加入水 (600 ml), 用二氯甲烷 (200 ml×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液 (400 ml×2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液蒸除溶剂, 剩余油状物 (6.6 g) 用正己烷: 乙酸乙酯 (3 : 1, 100 ml) 重结晶, 得白色固体有关物质 C (6.12 g, 70%), 纯度 98.53% (HPLC 归一化法, 条件同有关物质 A, 保留时间 15.82 min, 与枸橼酸舒芬太尼的相对保留时间 0.54)。mp 30 ~ 33 °C。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.21 ~ 7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.15 ~ 7.16 (m, 1H, Ar-H), 6.93 ~ 6.95 (m, 1H, Ar-H), 6.87 ~ 6.89 (m, 1H, Ar-H), 6.82 ~ 6.84 (m, 3H, Ar-H), 3.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.04 ~ 3.07 (m, 2H, 噻吩-CH<sub>2</sub>), 2.69 ~ 2.72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.42 (s, 2H, 噻吩-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.76 ~ 2.00 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); ESI-MS (*m/z*): 317.30 [M+H]<sup>+</sup>。

**N-[1-苄基-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]-N-苯基乙酰胺 (9)**

将 **3** (5.0 g, 0.02 mol) 加到 100 ml 单口瓶中, 加乙酸酐 (15 ml, 0.14 mol) 溶解, 升温至回流反应 6 h, 冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 得淡黄色油状物 **9** (5.2 g, 91.6%), 直接用于下步反应。

**N-[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]-N-苯基乙酰胺 (10)**

将如上所得 **9** (5 g, 0.01 mol)、10% 钯炭 (2 g) 和冰乙酸 (40 ml, 0.63 mol) 加入到三口瓶中, 氮气置换 3 次后氢气置换 1 次, 磁力搅拌, 于 60 °C、氢压 0.5 ~ 0.6 MPa 条件下反应 10 h, 冷却至室温, 抽滤, 滤液于 70 °C 蒸除溶剂, 剩余物中加纯化水 (50 ml), 再加 40% 氢氧化钠溶液调至 pH 10 ~ 11。用乙酸乙酯 (50 ml×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液蒸除溶剂, 得油状物 **10** (3.2 g, 86.5%), 直接用于下步反应。

**N-[4-(甲氧基甲基)-1-[2-(噻吩-2-基)乙基]-哌啶-4-基]-N-苯基乙酰胺枸橼酸盐 (有关物质 D)**

向反应瓶中加入如上所得 **10** (1 g, 3.8 mmol) 和乙腈 (45 ml), 搅拌溶解, 再加入三乙胺 (0.58 g, 5.7 mmol)、碘化钾 (0.63 g, 3.8 mmol) 和 **8** (0.86 g, 4.2 mmol), 搅匀, 加热回流反应 6 h。冷却至室温, 向反应液中加水 (100 ml), 搅拌, 用二氯甲烷 (20 ml×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (50 ml×2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液蒸除溶剂, 剩余油状物 (2 g) 经柱色谱分离纯化 [流动相: 二氯甲烷: 甲醇 = 50 : 1], 减压浓缩, 剩余物 (1 g) 溶于丙酮 (10 ml), 加入含枸橼酸 (0.57 g, 3.0 mmol) 的丙酮 (10 ml) 溶液, 冰水浴冷却析晶, 过滤后干燥, 得白色固体有关物质 D (0.87 g, 40.5%), 纯度 98.94% (HPLC 归一化法, 条件同有关物质 A, 保留时间 23.94 min, 与枸橼酸舒芬太尼的相对保留时间 0.84)。mp 94 ~ 96 °C。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.32 ~ 7.36 (m, 5H, Ar-H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.91 ~ 6.93 (m, 1H, Ar-H), 6.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 4.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.01 (s, 2H, 噻吩-CH<sub>2</sub>), 2.65 ~ 2.71 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.28 (d, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.77 ~ 1.80 (m, 2H, 噻吩-CH<sub>2</sub>), 1.70 (s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>); ESI-MS (*m/z*): 373.36 [M+H]<sup>+</sup>。

**参考文献:**

- [1] 吴洁, 王天龙. 舒芬太尼在心脏手术麻醉中应用的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(8): 1469-1472.
- [2] 唐轶洋, 张兴安. 舒芬太尼术后镇痛应用进展[J]. 中国药房, 2012, 23(46): 4390-4393.
- [3] 徐露, 李元海. 舒芬太尼的药理作用和临床应用研究进展[J]. 安徽医药, 2011, 15(3): 375-377.
- [4] BUENGER G S, JASS P A, SCHUTZ K P, *et al.* Process for preparation of 4-anilidopiperidines from piperidine salts and nitrosulfonate esters: WO, 2010053944A1 [P]. 2010-05-14.
- [5] PUTHUPARAMPIL P K, ETURI S R, C R, *et al.* Process for making sufentanil: WO, 2008005423 [P]. 2008-01-10.

(下转第1445页)

106(11): 3353-3362.

- [15] CESPI M, BONACUCINA G, TIBONI M, *et al.* Insights in the rheological properties of PLGA-PEG-PLGA aqueous dispersions: structural properties and temperature-dependent behaviour [J]. *Polymer*, 2020, **213**: 123216.
- [16] VERMONDEN T, M N A, VAN M J, *et al.* Rheological

studies of thermosensitive triblock copolymer hydrogels [J]. *Langmuir*, 2006, **22**(24): 10180-10184.

- [17] ZHANG W, JIN X, LI H, *et al.* Injectable and body temperature sensitive hydrogels based on chitosan and hyaluronic acid for pH sensitive drug release [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, **186**: 82-90.

(上接第1423页)

- [6] MATHEW J, KENDALK J L. Methods for the syntheses of alfentanil, sufentanil and remifentanil: WO, 2001040184A2 [P]. 2001-06-07.
- [7] SRIMURUGAN S, MURUGAN K, CHEN C. A facile method for preparation of [ $^2\text{H}_3$ ]-sufentanil and its metabolites [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, **57**(12): 1421-1424.
- [8] 李丽平, 张肖杰, 司朗云, 等. 磷酸可待因有关物质的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(10): 1277-1281.
- [9] 石予白, 张玉琳, 马少华. *N*-(4-甲氧基甲基哌啶-4-基)-*N*-苯基丙酰胺盐酸盐的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(11): 1091-1093.
- [10] 陈雪珂, 郭幸雪, 黄建, 等. 西酞普兰及其相关物质的合成 [J]. 安徽化工, 2019, **45**(6): 26-30.
- [11] GANT T G, SARSHAR S. Preparation of deuterium enriched substituted 4-amino-piperidines as opioid receptor modulators: US, 20100016365A1 [P]. 2010-01-21.