

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：

DVS 技术在药物晶型和共晶研究中的应用进展

龚利香，张宝喜，陶月，周健，杨世颖*，吕扬

NNK 遗传毒性杂质及其异构体检测方法的探索性研究

关皓月，刘年，许凯，牛剑剑*，杨锐*



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

12

2023年12月

第54卷

Vol.54 No.12

ISSN 1001-8255



9 771001 825237

1 2>

中国医药工业杂志

二〇二三年

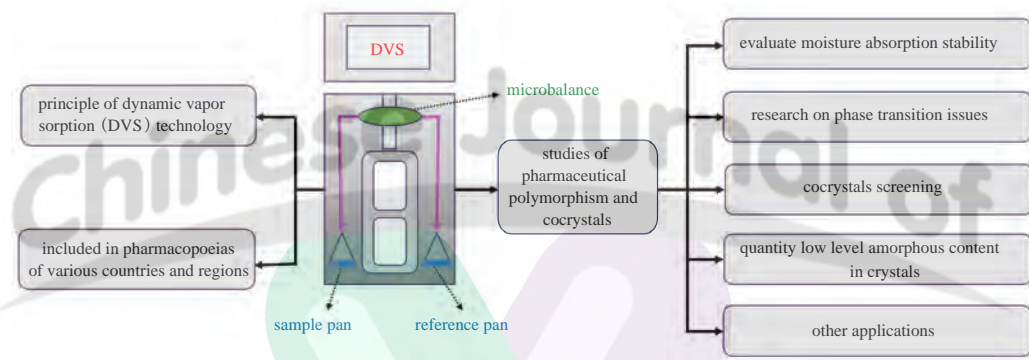
第五十四卷

第十二期

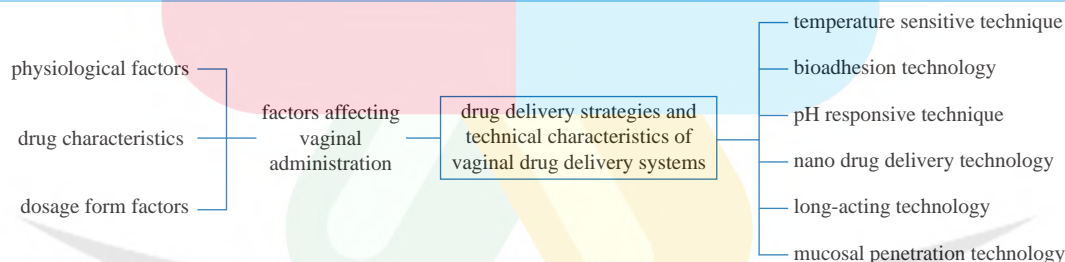
第1687-1688页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

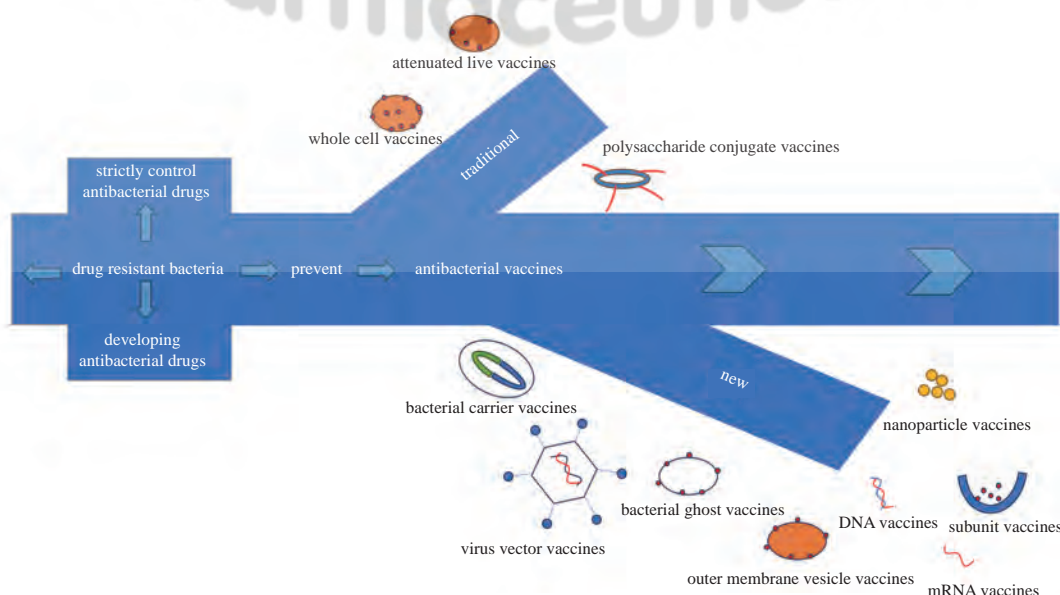
- 1687** DVS 技术在药物晶型和共晶研究中的应用进展..... 龚利香, 张宝喜, 陶月, 周健, 杨世颖*, 吕扬
Application Progress of DVS in the Studies of Drug Polymorphism and Cocrystals.....
..... GONG L X, ZHANG B X, TAO Y, ZHOU J, YANG S Y*, LYU Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.001



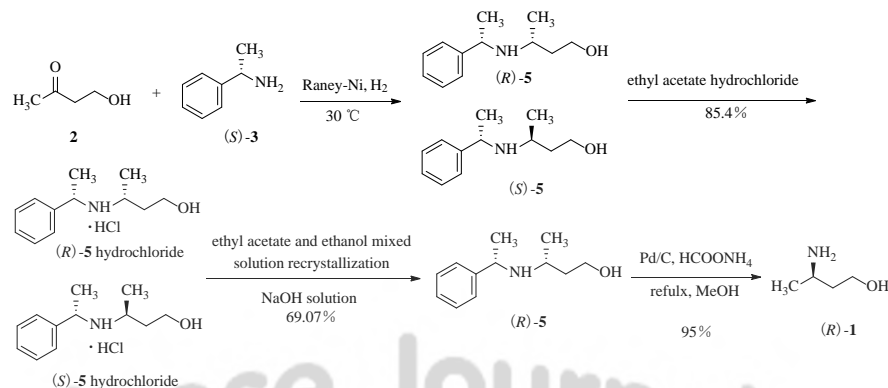
- 1694** 阴道给药途径的药物递送策略与技术特点..... 李祥梅, 陈凯栋, 叶勇*, 罗华菲*
Drug Delivery Strategies and Technical Characteristics for Vaginal Administration Route.....
..... LI X M, CHEN K D, YE Y*, LUO H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.002



- 1704** 抗菌疫苗的研究进展..... 孔红莉, 吴闻哲*
Research Progress of Antibacterial Vaccines..... KONG H L, WU W Z*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.003

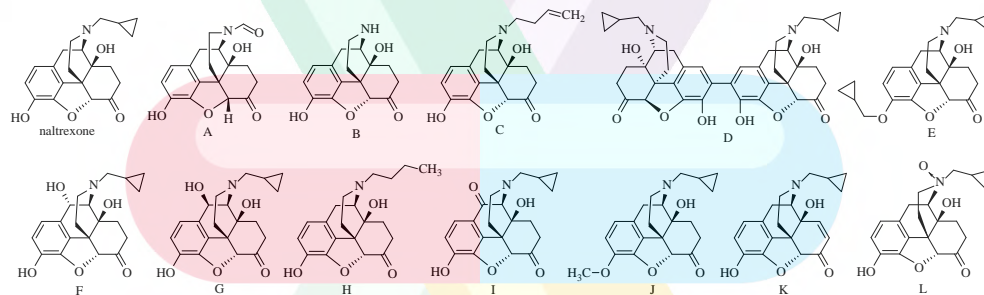


- 1713** *(R)*-3-氨基丁醇的合成工艺优化.....陈港生, 郭 珩, 张福利*
Optimized Synthetic Process of *(R)*-3-Aminobutanol.....CHEN G S, GUO H, ZHANG F L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.004



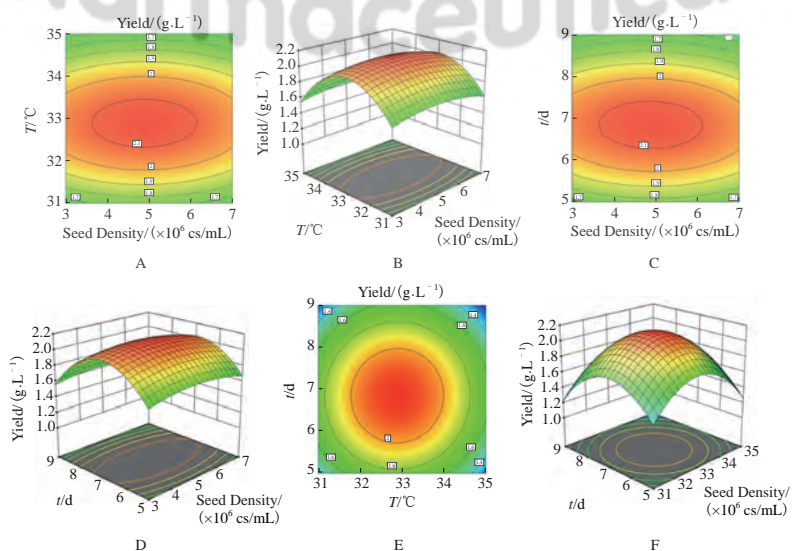
The optimized route of *(R)*-3-aminobutanol (**1**) corrected the mistake of patent to use *(S)*- α -phenethylamine [**3**] to induce chiral center with milder reaction conditions. This route had a total yield of 56.04% and a purity of 98.5% (based on **2**) and *ee* of 99%, which was more suitable for industrial application.

- 1718** 盐酸纳曲酮有关物质的合成.....权睿杰, 丁泽洲, 张福利, 张 涛*
Synthesis of Related Substances of Naltrexone Hydrochloride.....QUAN R J, DING Z Z, ZHANG F L, ZHANG T*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.005



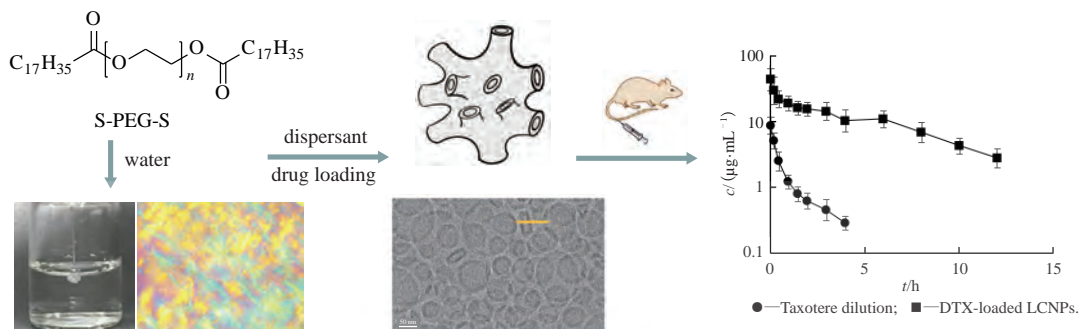
In this study, seven related substances (C, D, E, H, J, K and L) were synthesized to provide references for the quality control of naltrexone. Meanwhile, the source of each related substance was studied, which had a guiding significance for improving the quality and process of naltrexone.

- 1724** 帕利珠单抗生物类似药的细胞培养工艺优化及纯化工艺考察.....杨鸿山, 韩 姝, 张 伟, 胡又佳, 谢丽萍*
Investigation on Optimization of Cell Culture Process and Purification Process of Palivizumab Biosimilars.....YANG H S, HAN S, ZHANG W, HU Y J, XIE L P*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.006

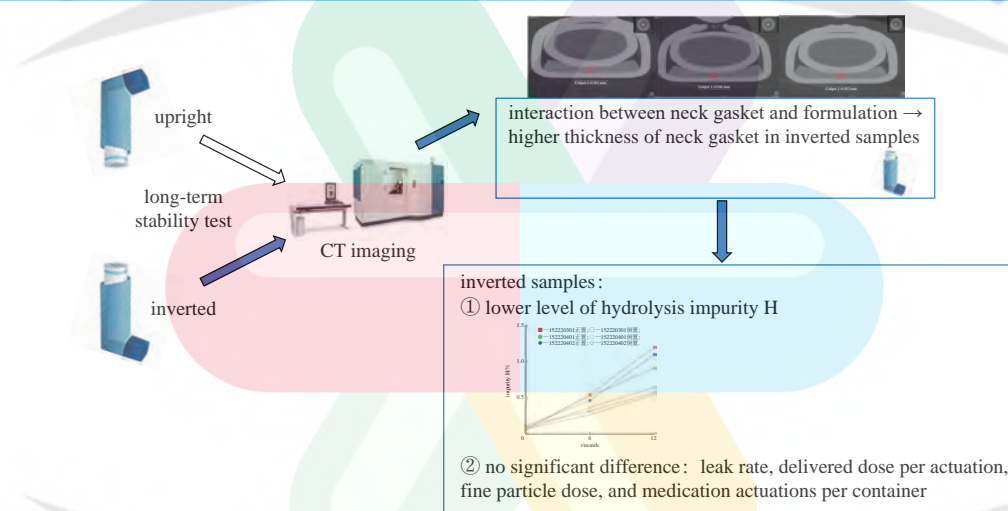


The effects of different factors on antibody yield were analyzed by response surface modeling (RSM) to determine the best process parameters.

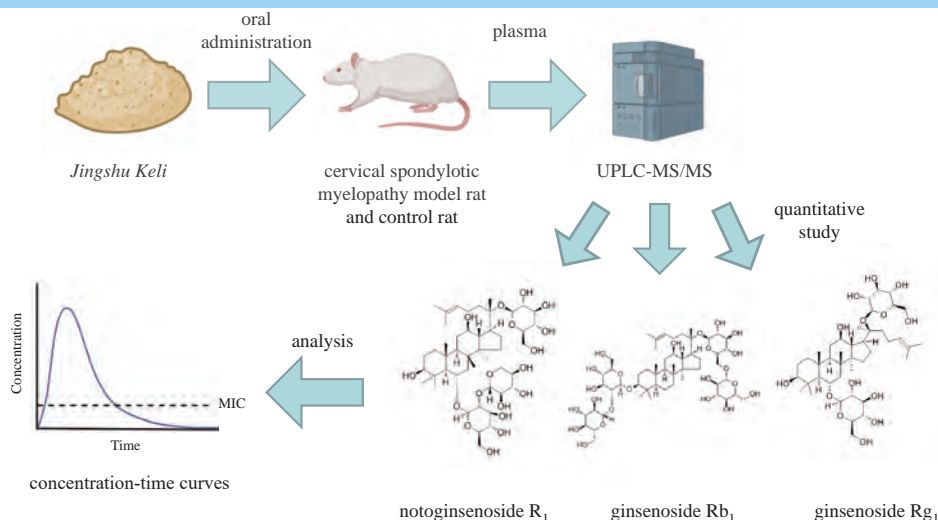
- 1731** 基于聚乙二醇双硬脂酸酯的注射用载多西他赛液晶纳米粒的研制.....王熙临, 许欣媛, 陈黎明, 潘 颀, 翁伟宇*
Preparation of PEG Distearate-based Liquid Crystalline Nanoparticles Loaded with Docetaxel for Injection.....WANG X L, XU X Y, CHEN L M, PAN T, WENG W Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.007



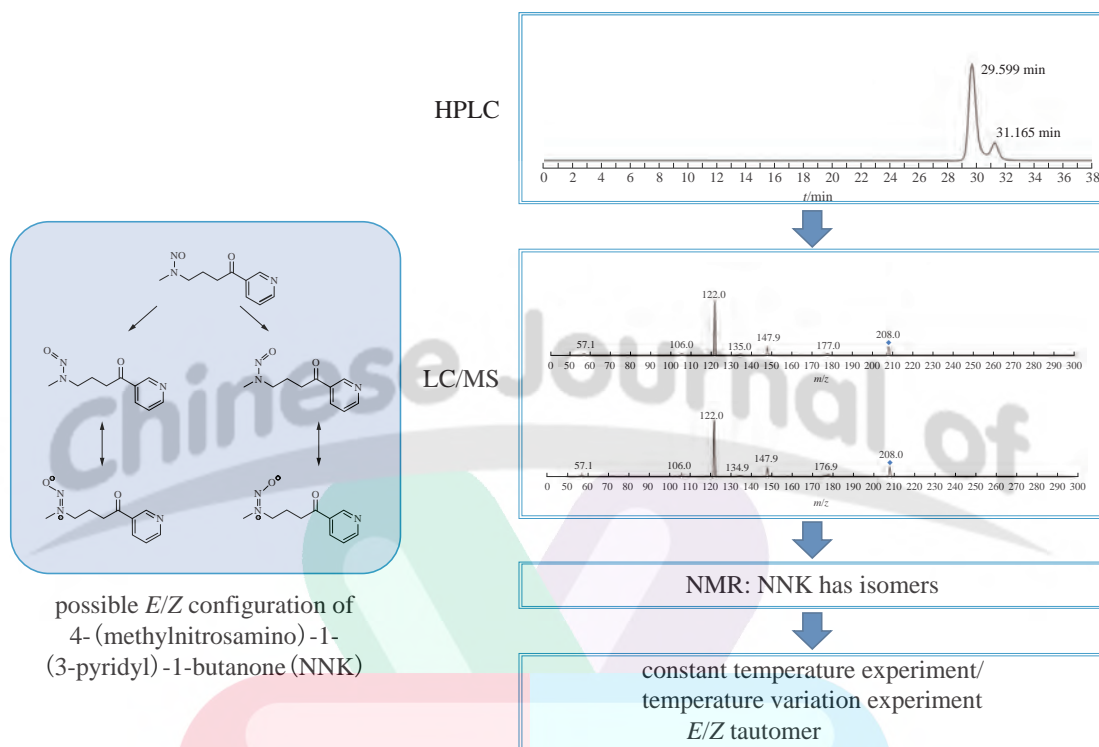
- 1738** 密封组件与配方的相互作用及其对定量吸入器的影响...王刘国, 邵 奇*, 孙宁云, 毛毅斌
Interaction between Elastomeric Component and Formulation and Its Influence on Metered Dose Inhalers.....WANG L G, SHAO Q*, SUN N Y, MAO Y B
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.008



- 1745** 颈舒颗粒中三七皂苷R₁、人参皂苷Rg₁和人参皂苷Rb₁在脊髓型颈椎病模型大鼠中的药代动力学研究.....周传铭#, 陈 瑞#, 许 杉, 律立红, 徐智儒*
Pharmacokinetic Study on Notoginsenoside R₁, Ginsenoside Rg₁ and Ginsenoside Rb₁ of Jingshu Keli in Rat with Cervical Spondylotic Myelopathy Model.....ZHOU C M#, CHEN R#, XU S, LYU L H, XU Z R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.009



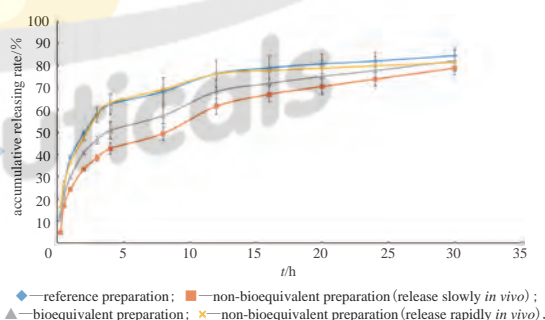
- 1753** NNK遗传毒性杂质及其异构体检测方法的探索性研究.....关皓月, 刘 年, 许 凯, 牛剑钊*, 杨 锐*
Exploratory Study on Detection Methods of NNK Genotoxic Impurity and Its Isomers.....GUAN H Y, LIU N, XU K, NIU J Z*, YANG R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.010



- 1761** 往复筒法测定硝苯地平缓释片(I)的体外释放度.....区淑蕴, 高永坚, 梁思韵, 赵淑晶, 肖 艳*
In vitro Release Determination of Nifedipine Sustained-release Tablets(I) by Reciprocating Cylinder Method.....OU S Y, GAO Y J, LIANG S Y, ZHAO S J, XIAO Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.011

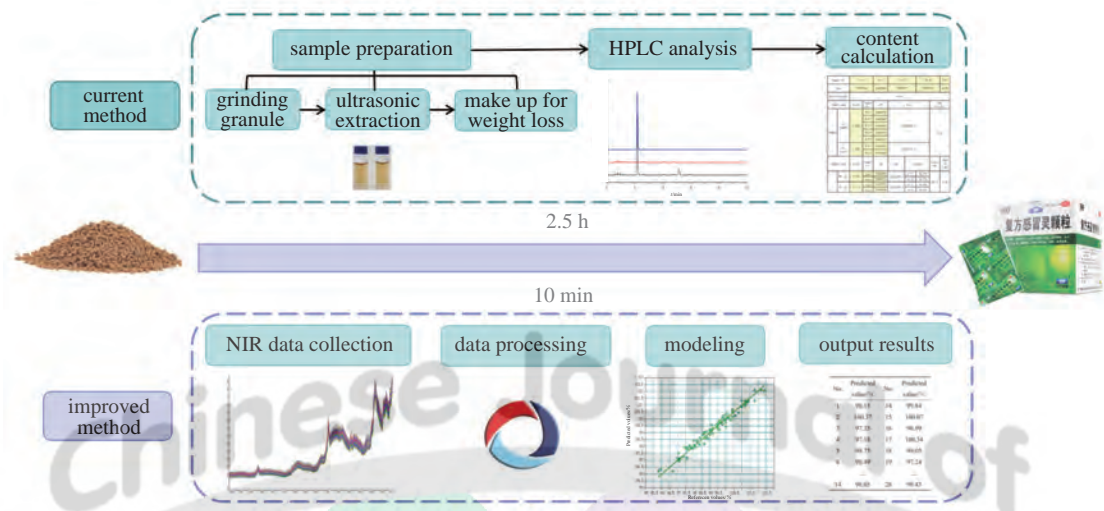
a method for determining the *in vitro* dissolution of nifedipine sustained-release tablets(I) by using the reciprocating cylinder dissolution testing device

- 900 mL medium without adding surfactants
- upper screen mesh size 590 μm and lower screen mesh size 38 μm
- 5 seconds immersion time
- 60 seconds drip time
- reciprocating rate 5 dip/min



comparison on release curves of different preparations using reciprocating cylinder method

- 1768** 近红外光谱法快速测定复方感冒灵颗粒中对乙酰氨基酚的含量.....符国成, 李贱娥, 陆美清, 李 柯*, 梁雪娟*
符国成, 李贱娥, 陆美清, 李 柯*, 梁雪娟*
 Rapid Determination of Paracetamol in Compound *Ganmaoling* Granules by Near Infrared Spectroscopy.....FU G C, LI J E, LU M Q, LI K*, LIANG X J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.012



· 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 1774** 逆向工程法在仿制药开发中的应用及关注点.....申际丽, 龚 青, 孙春萌, 张新房*
 Application and Concerns of Reverse Engineering in the Development of Generic Drugs.....
SHEN J L, GONG Q, SUN C M, ZHANG X F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.013
- 1781** 基于审评角度对口服固体制剂研发中粉体学性质控制的一般考虑.....徐晓宏, 李 飞, 付 盟, 袁 雷, 龚 青*
 General Considerations for Controlling Powder Properties in the Development of Solid Oral Dosage Forms from a Regulatory Perspective.....XU X H, LI F, FU M, YUAN L, GONG Q*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.014
- 1789** 集中带量采购背景下生物药产能保障影响因素研究.....杜 恂, 蒋 蓉, 章 玲, 邵 蓉*
 Research on Influencing Factors of Production Capacity Guarantee of Biological Drugs on the Background of Centralized Volume Procurement.....DU Y, JIANG R, ZHANG L, SHAO R*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.015
- 1794** 洁净室及相关受控环境的悬浮粒子检测能力验证研究.....赵燕君, 田 霖, 仪忠勋, 谢兰桂, 杨会英*
 Proficiency Testing for the Airborne Particle Test Capability of the Cleanrooms and Associated Controlled Environments.....ZHAO Y J, TIAN L, YI Z X, XIE L G, YANG H Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.016
- 1799** 从制药企业智能制造项目集复盘谈 IT 治理关键点.....赵 琦, 王丽花, 滕 华, 罗云华, 周富涛, 周元伟
 Discussion on Key Points of IT Governance from Intelligent Manufacturing Project Set of Pharmaceutical Enterprise.....ZHAO Q, WANG L H, TENG H, LUO Y H, ZHOU F T, ZHOU Y W
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.017

1809 美国风险投资基金孵化生物医药初创企业的模式研究及启示……杨树俊,倪娜,周斌
Study on the Model of the U.S. Venture Capital Incubating Biotech Startups and Its Enlightenments
.....YANG S J, NI N, ZHOU B
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.018

· 其他 ·

广告索引(1717)

《中国医药工业杂志》向审稿专家致谢(1760)

《中国医药工业杂志》2023 年度索引(1823)

基于激光雷达的医药上料机器人的定位与导航 蒋子熠(1814)

重金属药物和药物中的重金属杂质 杨帆(1815)

生物药专利侵权案例评析及启示 魏晓伟,李旭东(1817)

双氯芬酸钠缓释栓在缓解运动损伤后疼痛中的应用 崔熙(1819)

中医药术语的翻译策略 李海燕(1821)



中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2023年第54卷 第12期 12月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.54 No.12 December 10, 2023

©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	刘文晗	Executive Editor	LIU Wenhao
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
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	021-62790477×751	Tel	021-62790477×751
电 子 邮 箱	guohx@pharmadl.com	E-mail	guohx@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* *18*2023-12

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



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 [△]	陈桂良	程卯生	胡文浩	潘广成	王浩 [△]
王军志*	杨超	张福利	张贵民	张霁	张万斌
张绪穆	周伟澄 [△]	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
程荡	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	李鎬	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	台万一	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, 詹阳

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): 李嘉欣, 郭红旭

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

盐酸纳曲酮有关物质的合成

权睿杰¹, 丁泽洲^{1,2}, 张福利¹, 张 涛^{1*}

(1. 中国医药工业研究总院有限公司, 上海医药工业研究院有限公司, 上海 201203; 2. 上海工程技术大学化学化工学院, 上海 201620)

摘要: 为了有效控制盐酸纳曲酮的质量, 该研究合成了 7 个有关物质: 17-(1-丁烯基)-4,5-环氧-3,14-二羟基吗啡烷-6-酮(有关物质 C)、双纳曲酮(有关物质 D)、3-环丙甲氧基-17-(环丙甲基)-4,5-环氧-14-羟基吗啡烷-6-酮(有关物质 E)、17-正丁基-4,5-环氧-3,14-二羟基吗啡烷-6-酮(有关物质 H)、17-(环丙甲基)-3-甲氧基-4,5-环氧-14-羟基吗啡烷-6-酮(有关物质 J)、17-(环丙甲基)-4,5-环氧-3,14-二羟基吗啡-7-烯-6-酮(有关物质 K)、纳曲酮氮氧化物(有关物质 L)。其中, 有关物质 K、L 未收录进《欧洲药典》10.0 中, 有关物质 C、D、H 的合成路线未见文献报道。上述有关物质结构均经 MS、¹H NMR、¹³C NMR 确证。

关键词: 纳曲酮; 有关物质; 合成; 质量控制

中图分类号: R914; TQ460.6 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2023)12-1718-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.005

Synthesis of Related Substances of Naltrexone Hydrochloride

QUAN Ruijie¹, DING Zezhou^{1,2}, ZHANG Fuli¹, ZHANG Tao^{1*}

(1. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203;

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620)

ABSTRACT: In order to effectively control the quality of naltrexone hydrochloride, seven related substances were synthesized in this study: 17-(1-butenyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphine-6-one (related substance C), bis-naltrexone (related substance D), 3-cyclopropylmethoxy-17-(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-14-hydroxymorphine-6-one (related substance E), 17-*n*-butyl-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphine-6-one (related substance H), 17-(cyclopropylmethyl)-3-methoxyl-4,5-epoxy-14-hydroxymorphine-6-one (related substance J), 17-(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphin-7-ene-6-one (related substance K), naltrexone nitrogen oxide (related substance L). The related substances K and L were not included in European pharmacopoeia 10.0. The synthetic routes of substances C, D and H had not been reported. The structures of these compounds were confirmed by MS, ¹H NMR and ¹³C NMR.

Key Words: naltrexone; related substance; synthesis; quality control

盐酸纳曲酮 (naltrexone hydrochloride, **1**), 化学名为 17-(环丙甲基)-4,5-环氧-3,14-二羟基吗啡烷-6-酮, 由美国 Bristol-Myers Squibb 公司研发, 1984 年在美国上市, 2005 年在欧盟上市。本品于 2001 年在中国上市, 2019 年进入中国国家医保目录, 临床主要用于已解除阿片类药物成瘾性的康复期辅

助治疗, 使患者能维持正常生活, 防止或减少复吸。

1 为阿片受体拮抗药, 对 μ -、 δ -、 κ -受体均有阻断作用^[1], 与另一阿片受体拮抗药纳洛酮相比, 具有强效、长效、口服有效的特点^[2]。

1 的合成路线如图 2 所示^[3-4]: 以去甲羟吗啡酮 (**2**) 为起始物料, 与溴甲基环丙烷 (**3**) 发生取代反应得 **4**, 再与盐酸成盐得到。

欧洲药典 (EP) 10.0 版收录了纳曲酮有关物质 A ~ J, 结构式如图 3 所示。在 **1** 的工艺研究中还发现 2 个未收录进 EP 10.0 中的有关物质 (K 和 L),

收稿日期: 2022-12-05

作者简介: 权睿杰(1998—), 男, 硕士研究生, 专业方向: 药物合成工艺研究。

通信作者: 张 涛(1990—), 男, 副研究员, 从事药物研发工作。

E-mail: zt0414@126.com

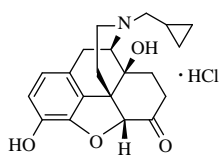


图 1 1 的化学结构

Fig.1 Chemical Structure of 1

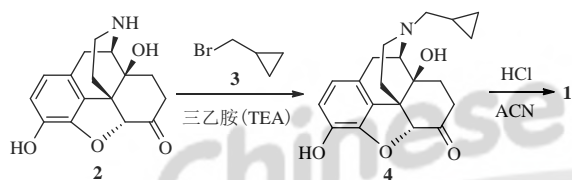


图 2 1 的合成路线

Fig.2 Synthetic Route of 1

结构式如图 4 所示。文献^[5]报道了有关物质的检测方法，但未介绍合成方法。

本研究结合 1 的合成工艺，制备了 7 个有关物质 (C、D、E、H、J、K 和 L)，为 1 的质量研究提供对照品，同时研究各有关物质的来源 (图 5)，对提高 1 的质量和工艺改进具有指导意义。不足在于有关物质 A、F、G、I 的合成难度较大，合成方法有待进一步研究。

有关物质 C，化学名为 17-(1-丁烯基)-4,5-环氧-3,14-二羟基吗啡烷-6-酮，可能是原料 3 引入：制备 3 时，环丙基发生重排开环^[6]，产生开环杂质

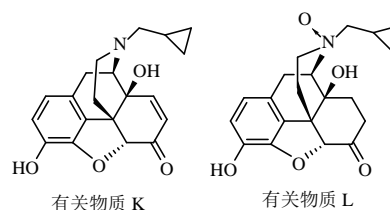


图 4 有关物质 K 和 L 的化学结构

Fig.4 Chemical Structures of Related Substances K and L

4-溴-1-丁烯 (5)，再经后续合成工艺衍生化得到。合成路线如图 6 所示。

有关物质 D 为双纳曲酮，系 1 的光降解杂质。合成路线如图 7 所示。

有关物质 E，化学名为 3-环丙甲氧基-17-(环丙甲基)-4,5-环氧-14-羟基吗啡烷-6-酮，为关键工艺杂质，在反应过程中难以有效避免，是 4 与反应体系中过量的 3 反应生成的二取代杂质。本研究参考文献^[7]，以乙醇为溶剂、碳酸钾为缚酸剂制得。合成路线如图 8 所示。

有关物质 H，化学名为 17-正丁基-4,5-环氧-3,14-二羟基吗啡烷-6-酮，推测是由原料 3 引入。合成路线如图 9 所示。

有关物质 J，化学名为 17-(环丙甲基)-3-甲氧基-4,5-环氧-14-羟基吗啡烷-6-酮。推测是由原料 2 引入：在 2 的生产过程中，若 3 位 O 上脱甲基反应未完全，会导致 2 中含有少量的杂质 J-1，参与

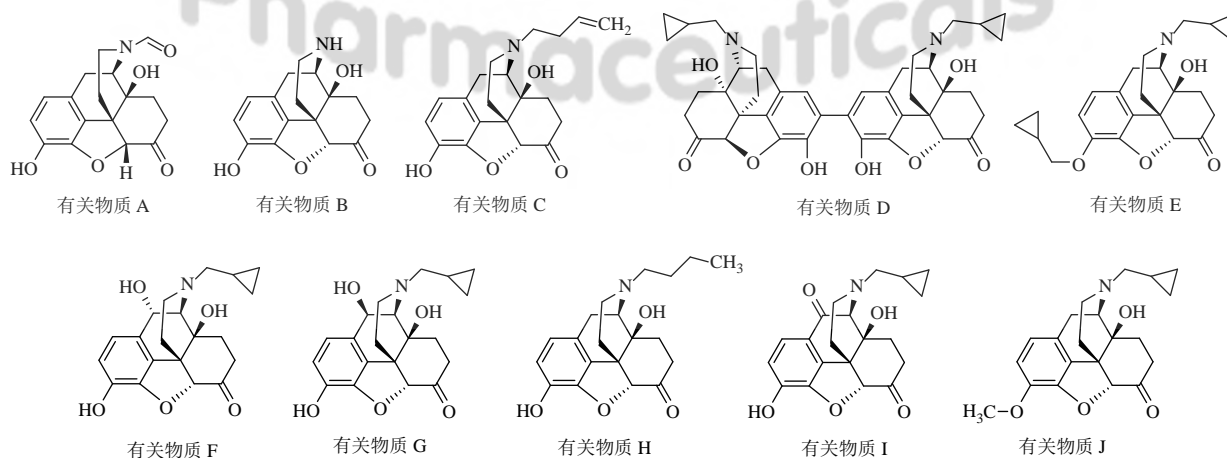


图 3 EP 10.0 中收录的有关物质

Fig.3 The Related Substances Listed in EP 10.0

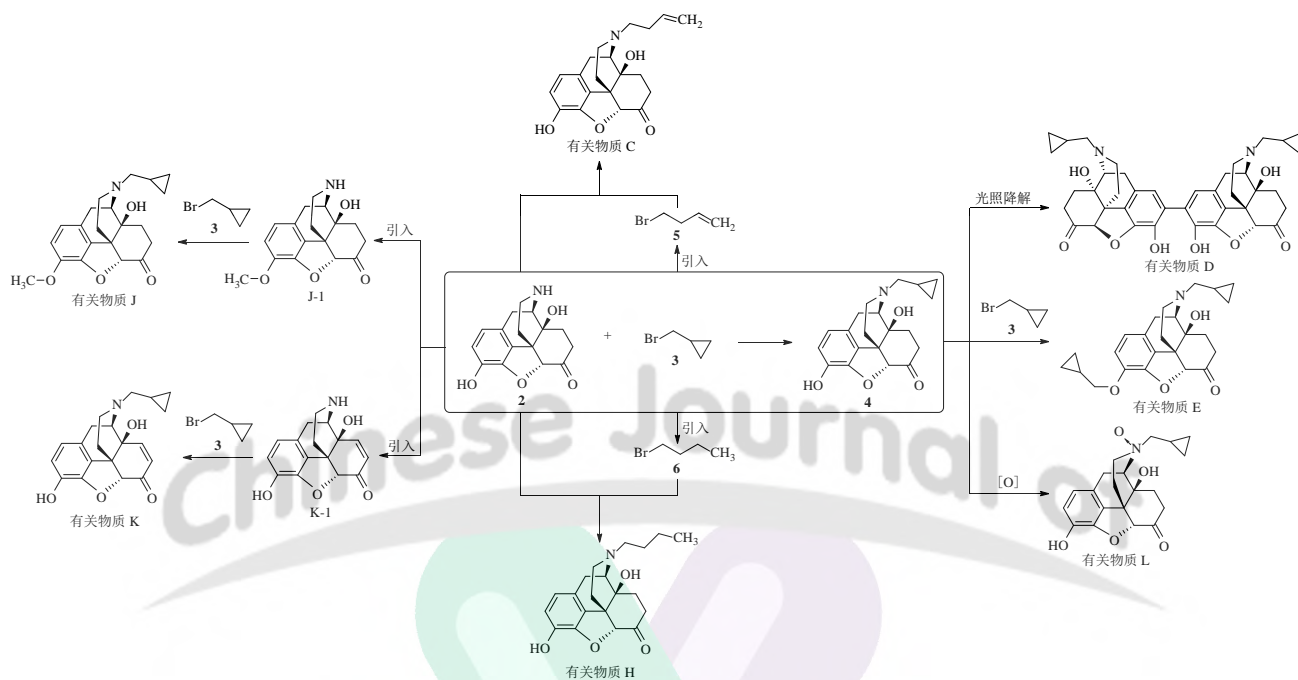


图5 各有关物质的来源

Fig.5 Sources of the Related Substances

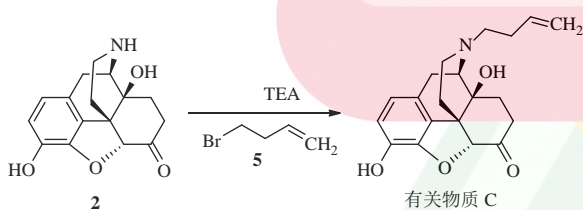


图6 有关物质 C 的合成路线

Fig.6 Synthetic Route of Related Substance C

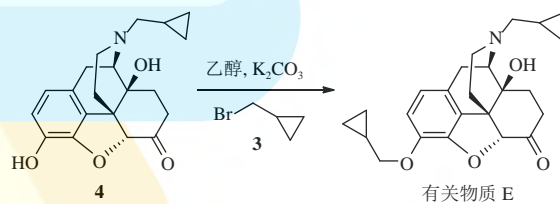


图8 有关物质 E 的合成路线

Fig.8 Synthetic Route of Related Substance E

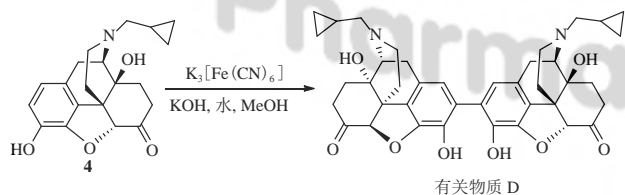


图7 有关物质 D 的合成路线

Fig.7 Synthetic Route of Related Substance D

后续反应生成有关物质 J。合成路线如图 10 所示。

有关物质 K，化学名为 17-(环丙甲基)-4,5-环氧-3,14-二羟基吗啡-7-烯-6-酮，在工艺研究中得到该单杂，最大含量可达 0.29%，后处理难以有效除去，影响产品质量。推测是由原料 2 引入：在 2

的生产过程中，若 7,8-位碳碳双键经 H_2 、Pd/C 还原未完全，导致 2 中含有少量的双键杂质 K-1，参与后续反应衍生化为有关物质 K。合成路线如图 11 所示。

有关物质 L 为 1 的 N-氧化杂质，由 4 和间氯过氧苯甲酸 (*m*-CPBA) 合成 (图 12)。

实验部分

17-(1-丁烯基)-4,5-环氧-3,14-二羟基吗啡烷-6-酮 (有关物质 C)

将 2 (1.0 g, 3.48 mmol) 加至反应瓶中，加入 N-甲基吡咯烷酮 (NMP, 5 mL)，室温搅拌 10 min，加入三乙胺 (0.71 g, 7.02 mmol)，室温搅拌 10 min，加入 5 (0.71 g, 5.26 mmol)，于 60 °C 反应 24 h，加

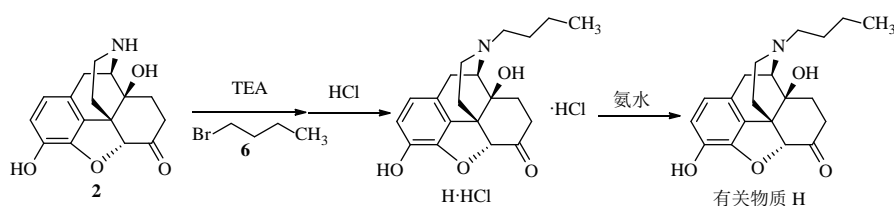


图9 有关物质 H 的合成路线

Fig.9 Synthetic Route of Related Substance H

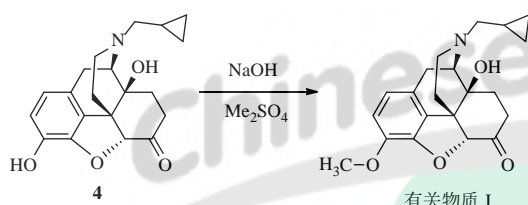


图10 有关物质 J 的合成路线

Fig.10 Synthetic Route of Related Substance J

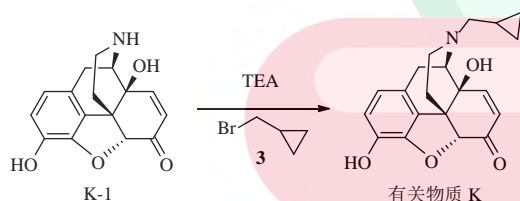


图11 有关物质 K 的合成路线

Fig.11 Synthetic Route of Related Substance K

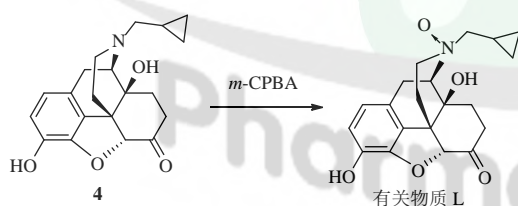


图12 有关物质 L 的合成路线

Fig.12 Synthetic Route of Related Substance L

入环戊基甲基醚 (10 mL) 和水 (10 mL), 分层, 水相用环戊基甲基醚 (10 mL×3) 萃取, 有机相合并后浓缩, 剩余物经柱色谱 [洗脱剂: 二氯甲烷和甲醇 (体积比 30 : 1)] 纯化, 得类白色油状物, 加入异丙醚后析出固体, 抽滤, 干燥得白色固体有关物质 C (0.78 g, 66.1%), mp 156 ~ 158 °C, 纯度 99.51% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Waters X-Bridge C₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 3.5 μm); 流动相 A 为

10 mmol/L 磷酸氢二钠水溶液 (加磷酸调至 pH 8.0) 和乙腈混合液 (体积比 95 : 5), B 为乙腈, 梯度洗脱 (0—15 min, A 100%; 16—24 min, A 30%; 24.1—32 min, A 100%); 检测波长 210 nm; 流速 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 进样体积 5 μL; 与 1 相对保留时间 1.122。其他有关物质的检测条件均相同]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.81 (ddt, *J*=17.0、10.2、6.7 Hz, 1H), 5.05 ~ 5.14 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 2.99 ~ 3.11 (m, 2H), 2.95 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.52 ~ 2.66 (m, 4H), 2.39 (td, *J*=12.5、5.2 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J*=14.3、3.1 Hz, 2H), 2.26 (dtd, *J*=6.9、5.5、1.4 Hz, 2H), 2.21 (td, *J*=12.2、3.8 Hz, 2H), 1.87 (ddd, *J*=13.4、5.1、2.9 Hz, 1H), 1.62 (ddd, *J*=14.6、13.4、3.4 Hz, 1H), 1.56 (ddd, *J*=12.7、3.8、1.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 210.65, 139.15, 136.39, 124.21, 120.16, 118.49, 116.51, 90.62, 70.57, 63.06, 53.60, 51.17, 43.34, 36.26, 32.27, 31.53, 30.67, 23.34; ESI-HRMS (*m/z*): 342.170 0 [M+H]⁺。

双纳曲酮 (有关物质 D)

将 4 (2.47 g, 7.24 mmol) 加至反应瓶中, 加入甲醇 (40 mL), 室温搅拌 10 min 后加入氢氧化钾 (0.81 g, 14.4 mmol)、水 (200 mL), 45 °C 搅拌 10 min 后缓慢滴加铁氰化钾 (4.77 g, 14.5 mmol) 的水溶液 (125 mL), 滴毕变为橙色浑浊液, 4.5 h 后停止加热。用饱和碳酸氢钠溶液调至 pH 8, 用正丁醇 (125 mL×3) 萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液 (150 mL×3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩, 剩余红棕色固体 (3.2 g) 经柱色谱 [洗脱剂: 二氯甲烷和甲醇 (体积比 60 : 1)] 纯化, 得黄色固体有关物质 D (0.78 g,

5.7%), mp>300 °C, 纯度 98.09% (与 **1** 相对保留时间 1.053)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.43 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.15 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.85 ~ 2.97 (m, 4H), 2.68 (dd, *J*=11.7、4.9 Hz, 2H), 2.49 ~ 2.56 (m, 2H), 2.30 ~ 2.46 (m, 6H), 2.01 ~ 2.19 (m, 5H), 1.77 (ddd, *J*=13.4、4.9、3.0 Hz, 2H), 1.52 (td, *J*=13.9、3.5 Hz, 2H), 1.34 ~ 1.41 (m, 2H), 0.80 ~ 0.93 (m, 3H), 0.48 (ddd, *J*=7.7、3.8、1.6 Hz, 5H), 0.13 (dq, *J*=5.1、3.3 Hz, 4H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 209.31, 144.80, 138.07, 129.30, 128.21, 122.45, 121.92, 89.97, 70.31, 62.10, 58.88, 50.54, 44.00, 36.30, 31.52, 30.48, 22.67, 9.48, 4.22, 4.12; ESI-HRMS (*m/z*): 681.317 0 [M+H]⁺。

3- 环丙甲氧基 -17- (环丙甲基) -4,5- 环氧 -14- 羟基吗啡烷 -6- 酮 (有关物质 E)

将 **4** (0.5 g, 1.47 mmol) 加至反应瓶中, 加入乙醇 (10 mL) 和碳酸钾 (0.41 g), 室温搅拌 10 min 后加入 **3** (0.4 g, 2.96 mmol), 60 °C 反应 39 h, 反应液浓缩, 剩余棕色油状物中加入 5% 氢氧化钠溶液 (5 mL), 室温搅拌 5 h 后抽滤, 干燥, 得黄色固体有关物质 E (0.6 g, 86.2%), mp 148 ~ 152 °C, 纯度 97.88% (与 **1** 相对保留时间 1.516)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.71 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*=8.2、0.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.98 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.18 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.98 ~ 3.08 (m, 2H), 2.69 (ddt, *J*=12.1、5.2、1.3 Hz, 1H), 2.54 ~ 2.63 (m, 1H), 2.38 ~ 2.45 (m, 3H), 2.30 (dt, *J*=14.5、3.3 Hz, 1H), 2.14 (td, *J*=12.2、3.8 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J*=13.4、5.3、3.0 Hz, 1H), 1.64 (ddd, *J*=14.5、13.3、3.4 Hz, 1H), 1.57 (ddd, *J*=12.7、3.8、1.5 Hz, 1H), 1.24 ~ 1.34 (m, 1H), 0.82 ~ 0.92 (m, 1H), 0.51 ~ 0.63 (m, 4H), 0.34 (qdt, *J*=9.4、6.3、1.6 Hz, 2H), 0.11 ~ 0.19 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 208.64, 129.65, 119.38, 117.50, 90.28, 75.07, 70.07, 62.00, 59.22, 43.60, 36.22, 31.44, 30.73, 22.64, 10.66, 9.43, 3.97, 3.82, 3.24, 3.23; ESI-HRMS (*m/z*): 396.216 9 [M+H]⁺。

17- 正丁基 -4,5- 环氧 -3,14- 二羟基吗啡烷 -6- 酮 (有关物质 H)

将 **2** (1.5 g, 5.23 mmol) 加至反应瓶中, 加入

NMP (7.5 mL), 室温搅拌 10 min, 加入三乙胺 (1.06 g, 10.47 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入 **6** (1.07 g, 7.81 mmol), 60 °C 反应 48 h, 加入环戊基甲基醚 (15 mL) 和水 (9 mL) 后分层, 水相用环戊基甲基醚 (15 mL×3) 萃取, 有机相合并后浓缩, 剩余棕色油状物中加入环戊基甲基醚和异丙醇 (体积比 4 : 1) 的混合液 (4 mL), 呈棕色澄清液。加入饱和氯化氢的异丙醇溶液 (1.6 mL), 析出白色固体, 室温搅拌 2 h 后抽滤, 干燥, 所得白色固体 (1.77 g) 中加入丙酮 (10 mL) 和水 (10 mL), 室温搅拌溶清, 加氨水调至 pH 8 ~ 9, 室温搅拌 2 h 后过滤, 得类白色固体有关物质 H (1.11 g, 61.8%), mp 144 ~ 149 °C, 纯度 98.75% (与 **1** 相对保留时间 1.187)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 2.99 ~ 3.12 (m, 2H), 2.96 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 2.59 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 2.46 ~ 2.58 (m, 3H), 2.40 (td, *J*=12.5、5.1 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J*=14.4、3.1 Hz, 1H), 2.13 ~ 2.21 (m, 2H), 1.88 (ddd, *J*=13.4、5.1、3.0 Hz, 1H), 1.62 (ddd, *J*=14.6、13.4、3.4 Hz, 1H), 1.56 (ddd, *J*=12.8、3.9、1.5 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J*=7.7、3.0 Hz, 2H), 1.33 ~ 1.43 (m, 2H), 0.94 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 138.96, 119.95, 118.26, 90.45, 70.26, 62.70, 53.92, 50.98, 43.37, 36.06, 31.32, 30.53, 29.63, 22.78, 20.36, 13.91; ESI-HRMS (*m/z*): 344.185 6 [M+H]⁺。

17- (环丙甲基) -3- 甲氧基 -4,5- 环氧 -14- 羟基吗啡烷 -6- 酮 (有关物质 J)

将氢氧化钠 (0.12 g, 3 mmol) 溶于水 (5 mL) 中, 冷却至室温后加入 **4** (0.5 g, 1.47 mmol), 溶清后加入硫酸二甲酯 (0.22 g, 1.74 mmol), 室温搅拌 50 h 后抽滤, 滤饼用 5% 氢氧化钠溶液洗涤, 得类白色固体有关物质 J (0.28 g, 53.8%), mp 124 ~ 129 °C, 纯度 95.86% (与 **1** 相对保留时间 1.268)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.68 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.97 ~ 3.08 (m, 2H), 2.68 (dd, *J*=12.1、5.1 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J*=18.5、6.0 Hz, 1H), 2.39 ~ 2.45 (m, 2H), 2.29 (dt, *J*=14.3、3.3 Hz, 1H),

2.12(td, $J=12.2$ 、 3.8 Hz, 1H), 1.87(ddd, $J=13.4$ 、 5.1 、 3.0 Hz, 1H), 1.62(td, $J=14.0$ 、 3.4 Hz, 1H), 1.53 ~ 1.58(m, 1H), 0.86(s, 1H), 0.50 ~ 0.59(m, 2H), 0.13(q, $J=4.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 208.65, 144.99, 124.96, 119.39, 114.84, 90.42, 70.17, 62.07, 59.22, 56.83, 50.85, 43.60, 36.20, 31.51, 30.73, 22.61, 9.43, 3.98, 3.83; ESI-HRMS (m/z): 356.185 6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

17-(环丙甲基)-4,5-环氧-3,14-二羟基吗啡-7-烯-6-酮 (有关物质 K)

将 K-1 (照文献^[8]方法制得, 纯度 99.1%, 0.46 g, 1.61 mmol) 加入反应瓶中, 加入 NMP (2 mL), 室温搅拌 10 min, 加入三乙胺 (0.33 g, 3.26 mmol), 室温搅拌 10 min, 加入 **3** (0.24 g, 1.78 mmol), 60 °C 反应 5.5 h, 加入环戊基甲基醚 (4 mL) 和水 (3 mL), 分层, 水相用环戊基甲基醚 (4 mL \times 3) 萃取, 有机相合并后浓缩, 剩余棕色油状物中加入环戊基甲基醚和异丙醇 (体积比 1 : 1) 混合液 (2 mL), 呈棕色澄清液。加入饱和氯化氢的异丙醇溶液 (0.3 mL), 析出黄色固体, 室温搅拌 18 h 后抽滤, 干燥, 得黄色固体有关物质 K (0.38 g, 59.4%), mp>300 °C, 纯度 94.18% (与 **1** 相对保留时间 1.023)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 6.90(d, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.60(s, 2H), 6.09(d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.72(s, 1H), 4.20(d, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.32 ~ 3.41(m, 3H), 3.14(ddd, $J=12.7$ 、 4.8 、 1.4 Hz, 1H), 3.01(dd, $J=19.8$ 、 6.4 Hz, 1H), 2.89(dd, $J=13.6$ 、 7.8 Hz, 1H), 2.79(td, $J=12.9$ 、 3.8 Hz, 1H), 2.66 ~ 2.75(m, 2H), 2.23 ~ 2.29(m, 1H), 1.94(dtd, $J=9.0$ 、 8.1 、 6.9 Hz, 1H), 1.75 ~ 1.82(m, 2H), 1.01 ~ 1.12(m, 1H), 0.77(tdd, $J=7.9$ 、 5.4 、 4.0 Hz, 1H), 0.65 ~ 0.72(m, 1H), 0.46(dddd, $J=14.4$ 、 10.8 、 9.6 、 5.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) δ : 195.25, 147.69, 141.63, 134.60, 122.04, 121.66, 119.96, 87.25, 68.51, 62.67, 58.98, 47.97, 47.76, 31.69, 28.11, 24.25, 18.56, 6.80, 6.20, 3.48; ESI-HRMS (m/z): 340.154 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

纳曲酮氮氧化物 (有关物质 L)

将 **4** (1.0 g, 2.93 mmol) 加至反应瓶中, 加入二氯甲烷 (10 mL), 室温搅拌 10 min 后加入间氯

过氧苯甲酸 (*m*-CPBA, 0.76 g, 4.40 mmol), 室温搅拌 20 h, 浓缩后剩余物经柱色谱 [洗脱剂: 二氯甲烷和甲醇混合液 (体积比 30 : 1)] 纯化, 得类白色固体有关物质 L (0.28 g, 26.7%), mp 232 ~ 236 °C, 纯度 96.22% (与 **1** 相对保留时间 0.592)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.76(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.59(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.30(s, 1H), 4.76(s, 1H), 3.93(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.45 ~ 3.53(m, 2H), 3.15 ~ 3.28(m, 4H), 3.06 ~ 3.14(m, 1H), 3.00(td, $J=12.5$ 、 3.7 Hz, 1H), 2.21(dt, $J=14.8$ 、 3.2 Hz, 1H), 1.98(ddd, $J=12.7$ 、 5.1 、 3.0 Hz, 1H), 1.58 ~ 1.67(m, 2H), 1.27(d, $J=17.7$ Hz, 2H), 0.78(ddd, $J=17.8$ 、 8.9 、 4.3 Hz, 2H), 0.49(dq, $J=9.2$ 、 4.9 Hz, 1H), 0.40(dq, $J=10.0$ 、 4.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 209.48, 144.10, 140.85, 129.03, 120.39, 119.30, 118.98, 89.82, 73.19, 72.44, 72.04, 60.12, 50.54, 35.03, 32.87, 28.49, 4.48, 4.21, 4.14; ESI-HRMS (m/z): 358.164 9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

参考文献:

- [1] 丰丽萍. 纳曲酮对防治海洛因脱毒后复吸的作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2000, (9): 808-809.
- [2] 王小铁, 李一桦, 秦伯益. 纳曲酮药理作用和药代动力学特点[J]. 中国药物滥用防治杂志, 1997, (4): 47-48.
- [3] PETER W, TAO J, DAVID B. Processes for the synthesis of tertiary amines: US, 20100081819 [P]. 2010-04-01.
- [4] STINCHCOMB L, BANKS L, PINNINTI R. Transdermal delivery of naltrexone hydrochloride, naltrexol hydrochloride, and bis(hydroxy-methyl)propionyl-3-0 ester naltrexone using microneedles: US, 2008008745 [P]. 2008-01-10.
- [5] 阎平, 杨松成, 谢剑炜. 盐酸纳曲酮有关物质检查的方法研究[J]. 科学技术与工程, 2003, (5): 428-430.
- [6] 庄代骄. DMF参与下环丙烷类化合物的开环/甲酰化反应研究[D]. 兰州: 兰州大学硕士学位论文, 2021.
- [7] BAGHERPOUR S, MOJTAHEDI M M, ABAEE M S. Applying Gewald reaction for the preparation of some novel aminothieno derivatives featuring noroxymorphone skeletal backbone [J]. *J Sulfur Chem*, 2020, **41** (3): 301-309.
- [8] ZHANG T, WU Z, CHEN Y, et al. One-pot process for synthesis of naltubuphine hydrochloride and impurity control strategy [J]. *Org Process Res Develop*, 2020, **24** (9): 1707-1717.