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 μ 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[1—3]。

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[4—7]。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[4—5,8—9]，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[10]，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[6]，用 **2** 经钯炭催化氢化脱苄得［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[7,11]，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** 经钯炭催化氢化制得 *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% 钯炭（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_{18} 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 ℃；

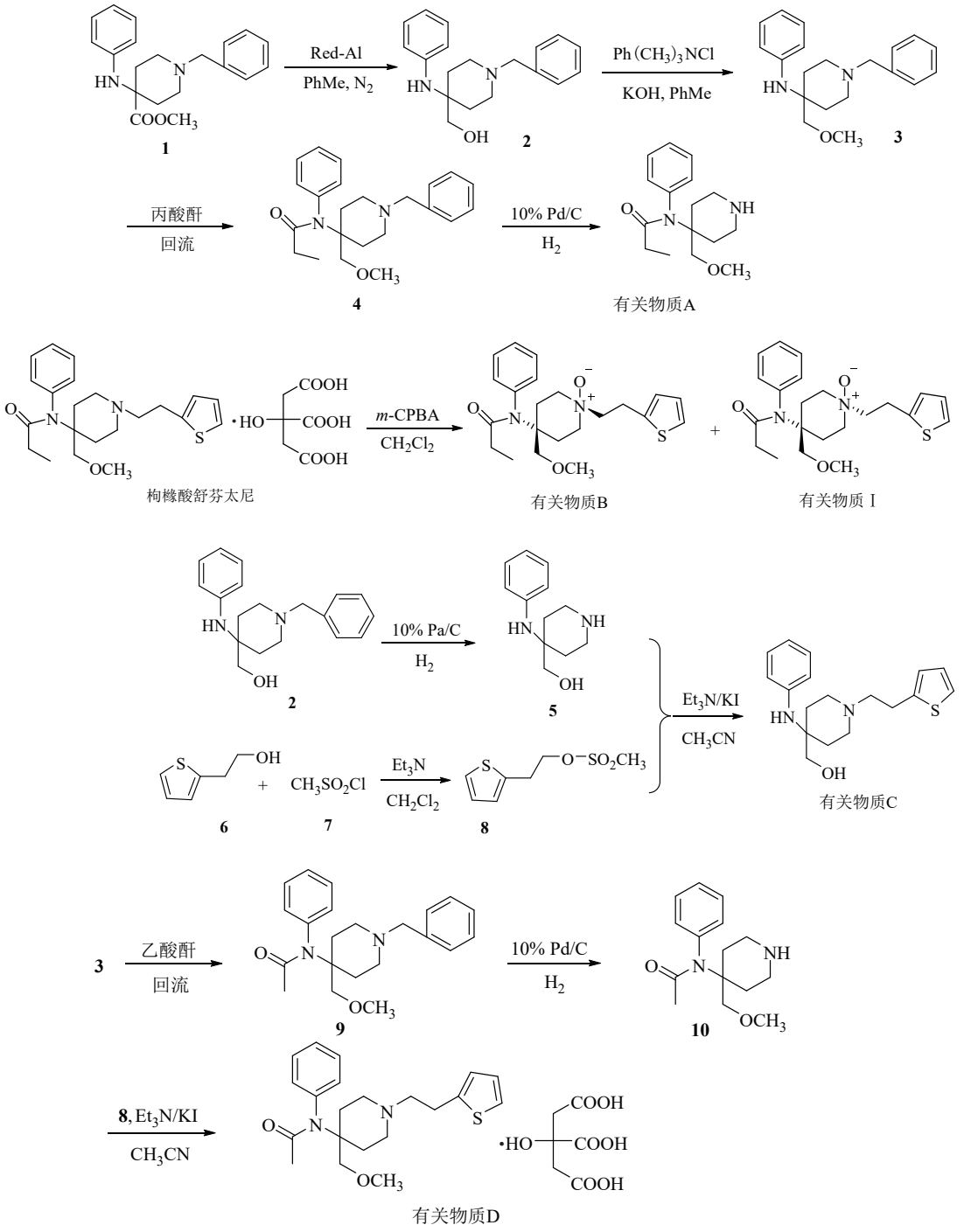


图 1 枸橼酸舒芬太尼有关物质的合成路线

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

进样量 10 μl；保留时间 3.06 min，与枸橼酸舒芬太尼的相对保留时间 0.11]。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.29 ～ 7.37 (m, 5H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, $CH_3OC\underline{H}_2$), 3.44 (s, 3H, $C\underline{H}_3OCH_2$), 3.31 (s, 1H, NH), 2.88 ～ 2.91 (m, 2H, NH-$C\underline{H}_2$), 2.79 ～ 2.81 (m, 2H, NH-$C\underline{H}_2$), 2.21 ～ 2.23 (m, 2H, N-CO-$C\underline{H}_2CH_3$),

1.82 ～ 1.86(m, 2H, NH-CH_2-C$\underline{H}_2$), 1.72(s, 2H, NH-CH_2-C$\underline{H}_2$), 0.92 ～ 0.96(m, 3H, N-CO-$CH_2C\underline{H}_3$)；ESI-MS(*m*/*z*): 277.43[M+H]$^+$。

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 ℃。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 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, C$\underline{H}_2$-OCH_3), 3.55(s, 2H, 噻吩 -C$\underline{H}_2$), 3.46 ～ 3.51(m, 5H, CH_2-O$C\underline{H}_3$, 噻吩 -CH_2-C$\underline{H}_2$), 3.28 ～ 3.33(m, 4H, CH_2-C$\underline{H}_2$-N-C$\underline{H}_2$-CH_2), 2.45 ～ 2.50(m, 2H, CH_2-CH_2-N-CH_2-C$\underline{H}_2$), 2.34(d, *J*=13.8 Hz, 2H, NCO-C$\underline{H}_2CH_3$), 1.86 ～ 1.89(m, 2H, C$\underline{H}_2$-CH_2-N-CH_2-CH_2), 0.97(t, *J*=7.2 Hz, 3H, NCO-$CH_2C\underline{H}_3$)；ESI-MS(*m*/*z*): 403.39[M+H]$^+$。

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 ℃。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 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, C$\underline{H}_2$-OCH_3, 噻吩 -C$\underline{H}_2$), 3.39 ～ 3.44(m, 4H, CH_2-C$\underline{H}_2$-N-C$\underline{H}_2$-CH_2), 3.32 ～ 3.35(m, 5H, CH_2-O$C\underline{H}_3$, 噻吩 -CH_2-C$\underline{H}_2$), 2.63(d, *J*=18.6 Hz, 2H, NCO-C$\underline{H}_2CH_3$), 2.35 ～ 2.38(m, 2H, CH_2-CH_2-N-CH_2-C$\underline{H}_2$), 1.88(q, *J*=7.2 Hz, 2H, C$\underline{H}_2$-CH_2-N-CH_2-CH_2), 0.92(t, *J*=7.2 Hz, 3H, NCO-$CH_2C\underline{H}_3$)；ESI-MS(*m*/*z*): 403.56[M+H]$^+$。

[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 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）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, $C\underline{H}_2OH$）, 3.04 ～ 3.07（m, 2H, 噻吩 -$C\underline{H}_2$）, 2.69 ～ 2.72（m, 4H, $CH_2C\underline{H}_2NC\underline{H}_2CH_2$）, 2.42（s, 2H, 噻吩 -$CH_2$-$C\underline{H}_2$）, 1.76 ～ 2.00（m, 4H, $C\underline{H}_2CH_2NCH_2C\underline{H}_2$）；ESI-MS（*m*/*z*）: 317.30［M+H］$^+$。

***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 ℃、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 ℃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 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）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, $C\underline{H}_2$-OCH_3）, 3.46（s, 3H, CH_2-$OC\underline{H}_3$）, 3.01（s, 2H, 噻吩 -$C\underline{H}_2$）, 2.65 ～ 2.71（m, 4H, $CH_2C\underline{H}_2$-N-$C\underline{H}_2CH_2$）, 2.28（d, 4H, $C\underline{H}_2CH_2$-N-$CH_2C\underline{H}_2$）, 1.77 ～ 1.80（m, 2H, 噻吩 -$C\underline{H}_2$）, 1.70（s, 3H, $NCOC\underline{H}_3$）；ESI-MS（*m*/*z*）: 373.36［M+H］$^+$。

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 synthese of alfentanil, sufentanil and remifentanil: WO, 2001040184A2 [P]. 2001-06-07.

[7] SRIMURUGAN S, MURUGAN K, CHEN C. A facile method for preparation of [$^{2}H_{3}$]-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.