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、^{1}H NMR、^{13}C 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 Ruijie[1], DING Zezhou[1,2], ZHANG Fuli[1], 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, ^{1}H NMR and ^{13}C 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

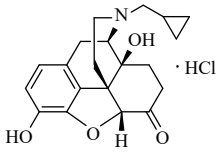


图 1 1 的化学结构

Fig.1 Chemical Structure of **1**

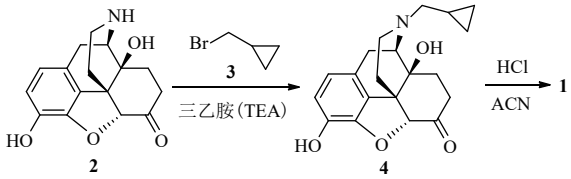


图 2 1 的合成路线

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

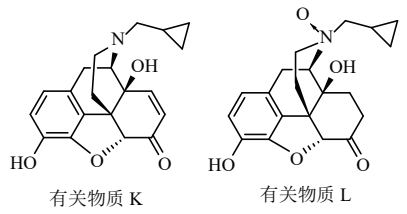


图 4 有关物质 K 和 L 的化学结构

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、碳酸钾为傅酸剂制得。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

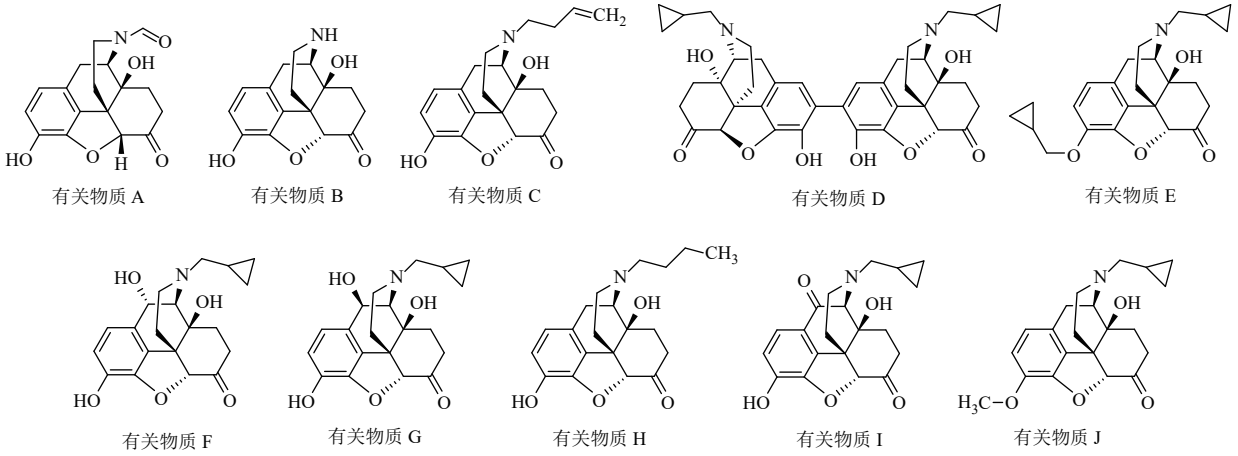


图 3 EP 10.0 中收录的有关物质

Fig.3 The Related Substances Listed in EP 10.0

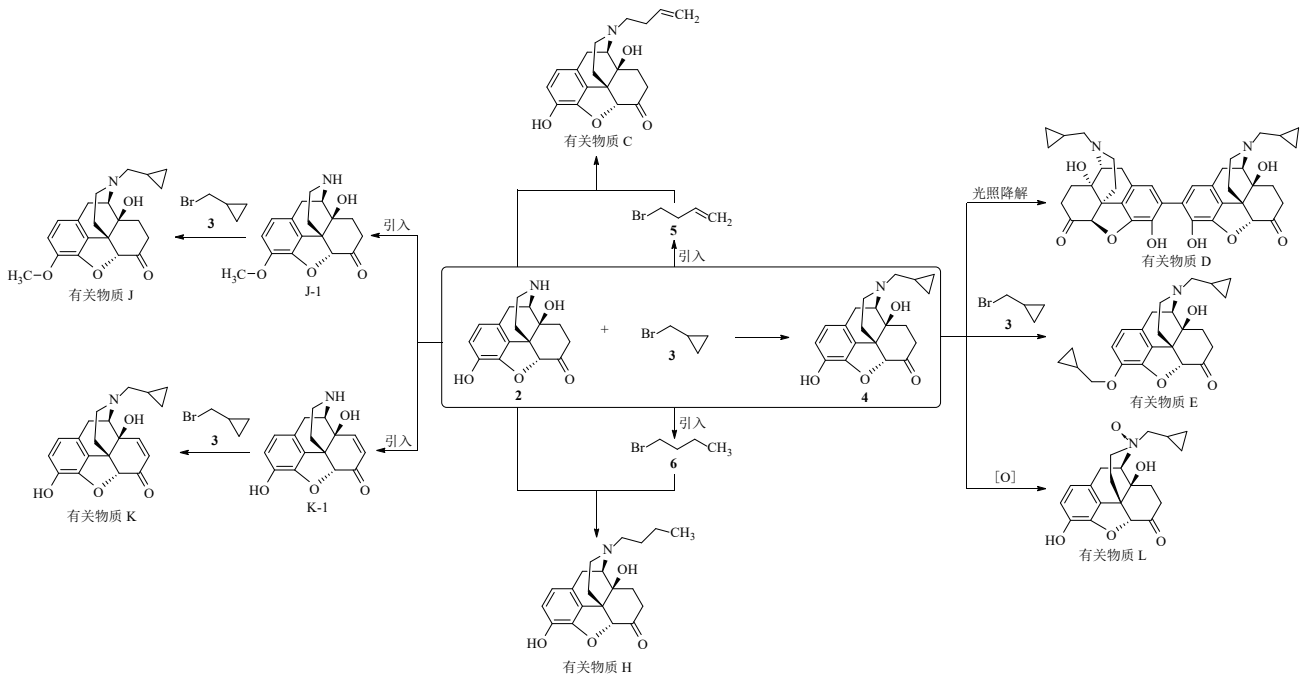


图 5　各有关物质的来源

Fig.5　Sources of the Related Substances

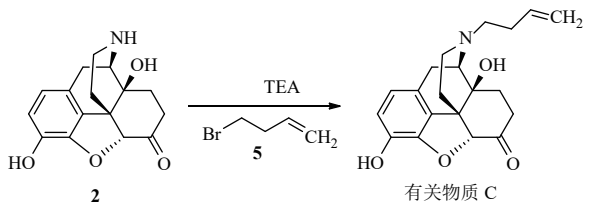


图 6　有关物质 C 的合成路线

Fig.6　Synthetic Route of Related Substance C

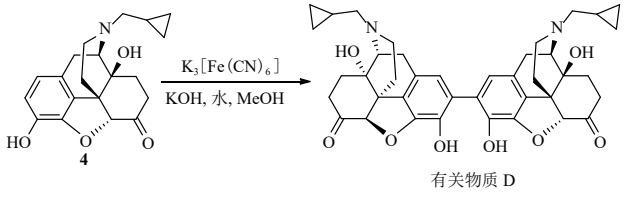


图 7　有关物质 D 的合成路线

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。

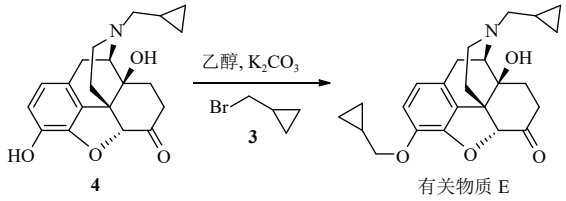


图 8　有关物质 E 的合成路线

Fig.8　Synthetic Route of Related Substance E

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 ℃反应 24 h，加

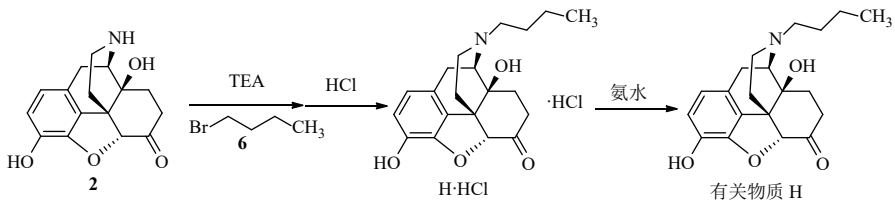


图 9 有关物质 H 的合成路线

Fig.9 Synthetic Route of Related Substance H

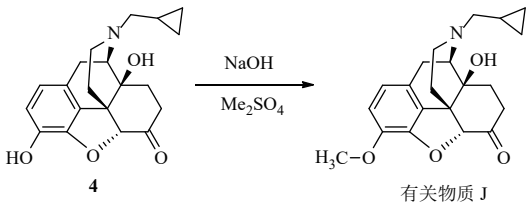


图 10 有关物质 J 的合成路线

Fig.10 Synthetic Route of Related Substance J

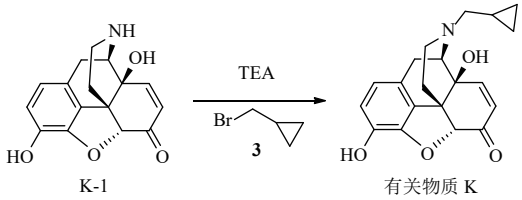


图 11 有关物质 K 的合成路线

Fig.11 Synthetic Route of Related Substance K

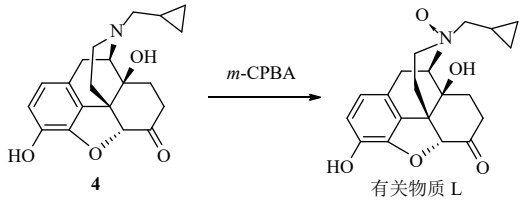


图 12 有关物质 L 的合成路线

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 ℃，纯度 99.51%［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters X-Bridge C_{18} 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 ℃；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］。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）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）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）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 ℃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 ℃，纯度 98.09%（与 **1** 相对保留时间 1.053）。^{1}H 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）；^{13}C 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 ℃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 ℃，纯度 97.88%（与 **1** 相对保留时间 1.516）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）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）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）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 ℃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），呈棕色溶清液。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 ℃，纯度 98.75%（与 **1** 相对保留时间 1.187）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）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）；^{13}C NMR（150 MHz, $CDCl_3$）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 ℃，纯度 95.86%（与 **1** 相对保留时间 1.268）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）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 $[M+H]^+$。

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 ℃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×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)，呈棕色溶清液。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 ℃，纯度 94.18%(与 **1** 相对保留时间 1.023)。^{1}H 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(ddt, *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 $[M+H]^+$。

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 ℃，纯度 96.22%(与 **1** 相对保留时间 0.592)。^{1}H 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(ddp, *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 $[M+H]^+$。

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 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 nalbuphine hydrochloride and impurity control strategy[J]. *Org Process Res Develop*, 2020, **24**(9): 1707-1717.