

# 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



## 透皮制剂专栏：

用于经皮给药系统研究的皮肤模型与关键质量控制

皮肤局部外用制剂Q3等同性研究技术要点解析

流变学评价在皮肤局部外用半固体制剂处方开发中的应用进展

改良型透皮给药系统的开发要点阐述

妥洛特罗透皮贴剂的国内外研究进展

皮肤局部给药中新载体技术的研究与应用



微信号 :cjph-yygy

ISSN 1001-8255



05>

9 771001 825220



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

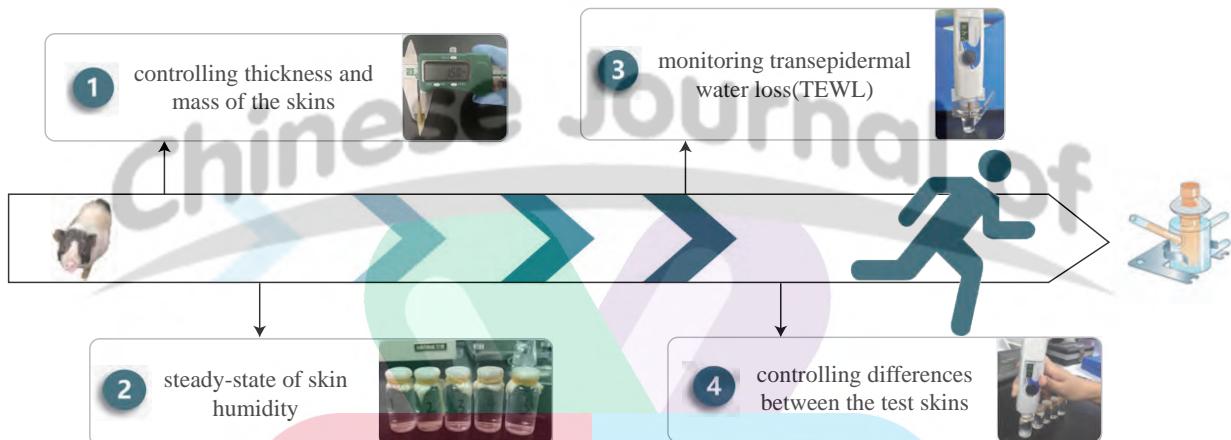
中国化学制药工业协会

5  
2022年5月  
第53卷

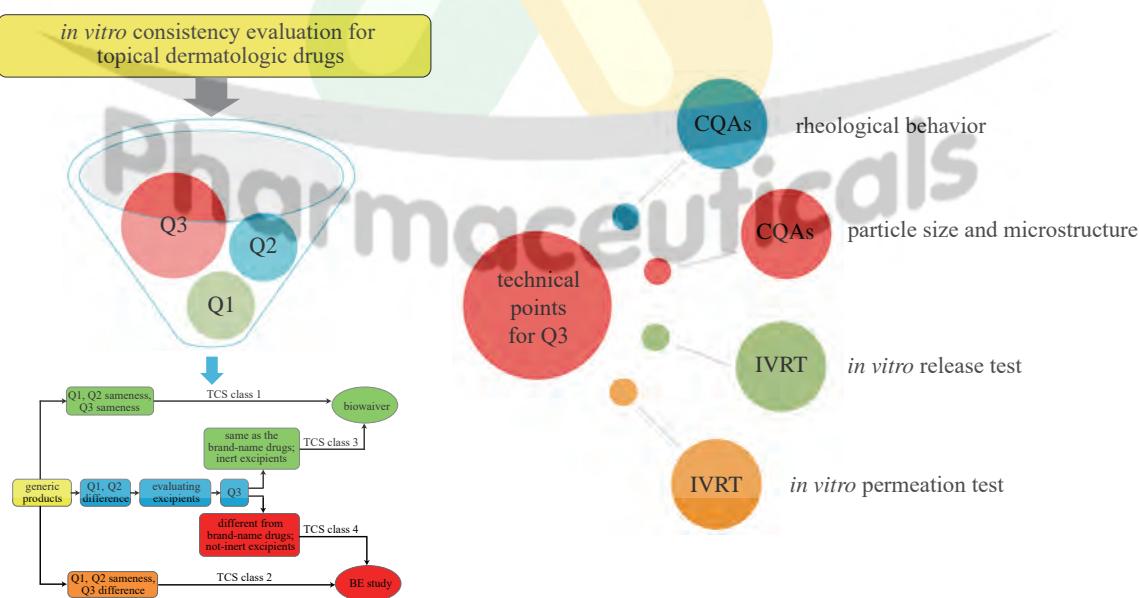
Vol. 53 No. 5

## · 透皮制剂专栏(Special Column of Transdermal Preparations) ·

- 592 用于经皮给药系统研究的皮肤模型与关键质量控制.....  
 .....朱慧勇, 武余波, 卢望丁, 杨晓钰, 胡阳阳, 罗华菲\*  
 Skin Models and Critical Quality Control for the Studies of Transdermal Drug Delivery Systems  
 .....ZHU H Y, WU Y B, LU W D, YANG X Y, HU Y Y, LUO H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.001

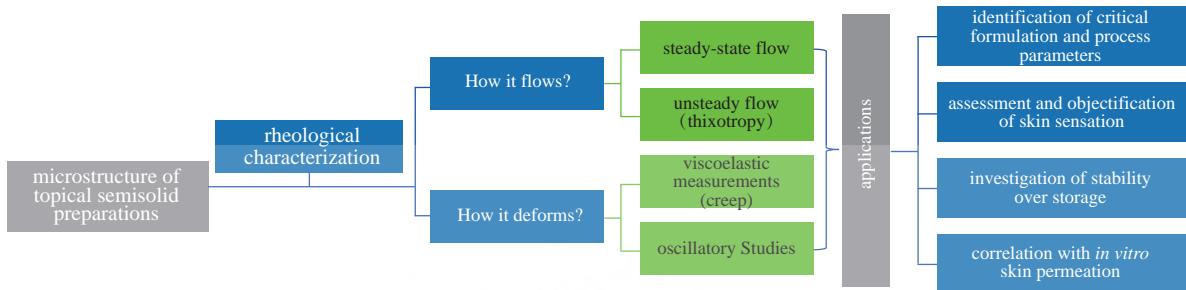


- 601 皮肤局部外用制剂 Q3 等同性研究技术要点解析.....  
 .....武余波, 黄乐乐, 卢望丁, 朱慧勇, 马晋隆, 罗华菲\*, 倪睿\*  
 Analysis of Technical Points on Topical Dermatologic Drugs for Q3 Equivalence Study.....  
 .....WU Y B, HUANG L L, LU W D, ZHU H Y, MA J L, LUO H F\*, NI R\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.002

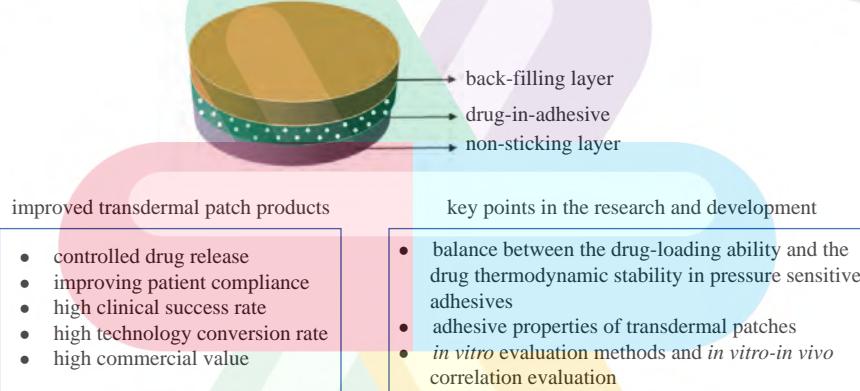


**611 流变学评价在皮肤局部外用半固体制剂处方开发中的应用进展**  
 ..... 黄乐乐, 马晋隆, 王嘉明, 徐 驿, 徐盛超, 朱慧勇, 史家骏, 倪 睿\*, 罗华菲\*  
 Progress in Application of Rheological Evaluation in Formulation Development of Semisolid Preparations for Topical Skin Use  
 ..... HUANG L L, MA J L, WANG J M, XU Y, XU S C, ZHU H Y, SHI J J, NI R\*, LUO H F\*

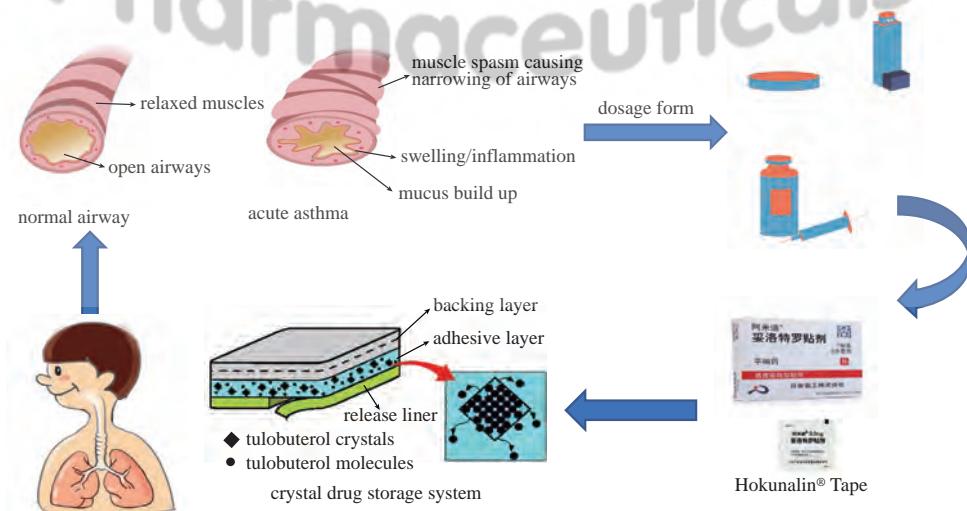
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.003

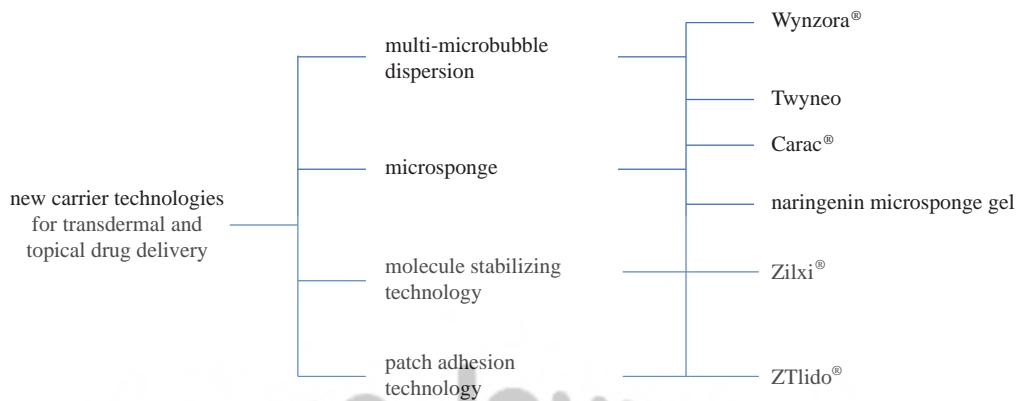


**621 改良型透皮给药系统的开发要点阐述**  
 ..... 卢望丁, 朱慧勇, 黄 英, 杨晓钰, 胡阳阳, 罗华菲\*  
 Key Points in Research and Development of Improved Transdermal Drug Delivery System  
 ..... LU W D, ZHU H Y, HUANG Y, YANG X Y, HU Y Y, LUO H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.004

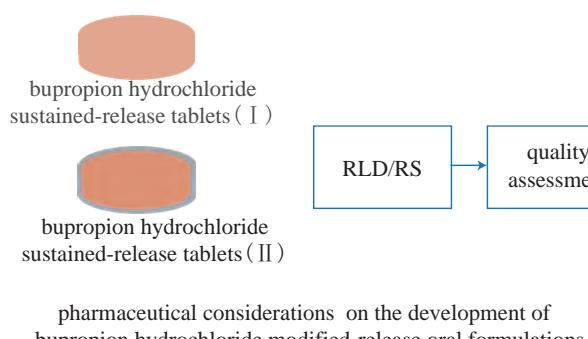
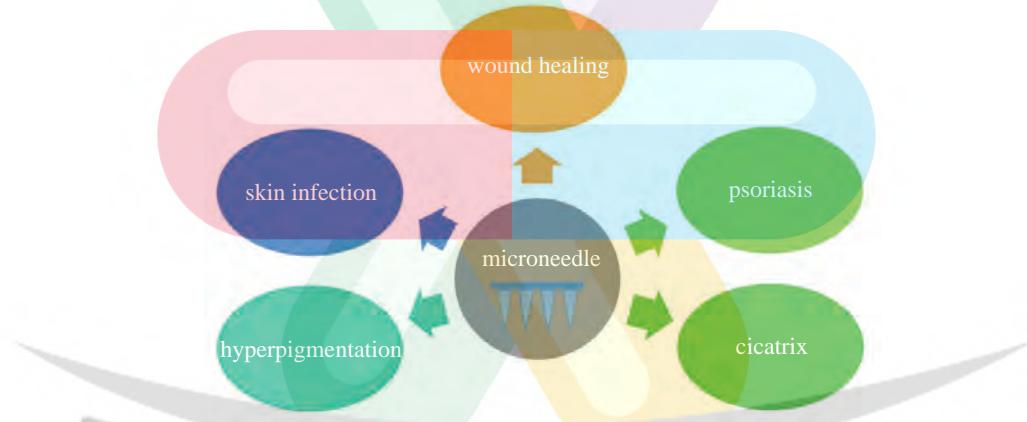


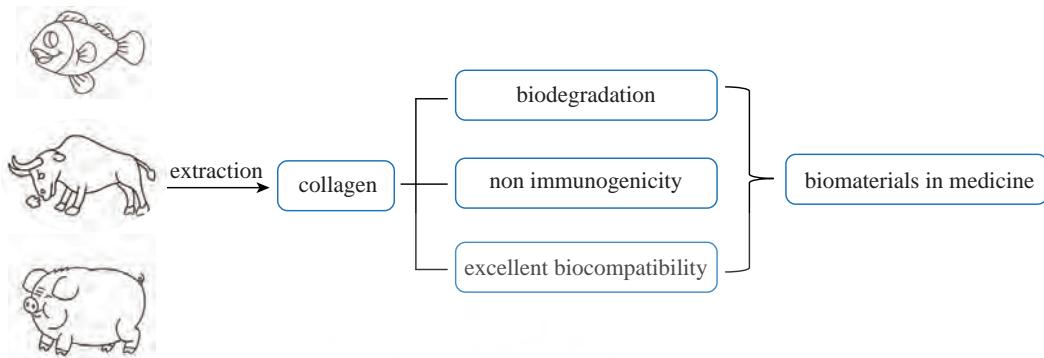
**629 妥洛特罗透皮贴剂的国内外研究进展**  
 ..... 于彩霞, 杨丽娜, 滕健皓, 罗华菲, 张福利, 林丽娅\*  
 Domestic and Overseas Research Progress of Transdermal Tulobuterol Patches  
 ..... YU C X, YANG L N, TENG J H, LUO H F, ZHANG F L, LIN L Y\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.005



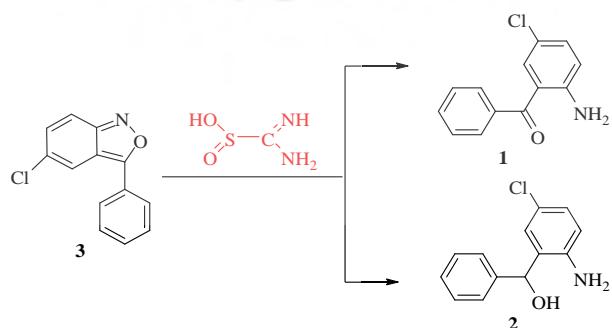
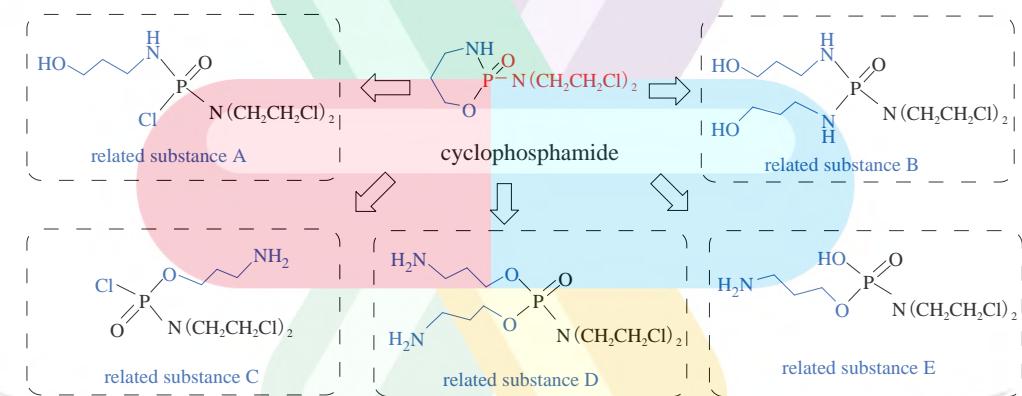


· 综述(Review) ·

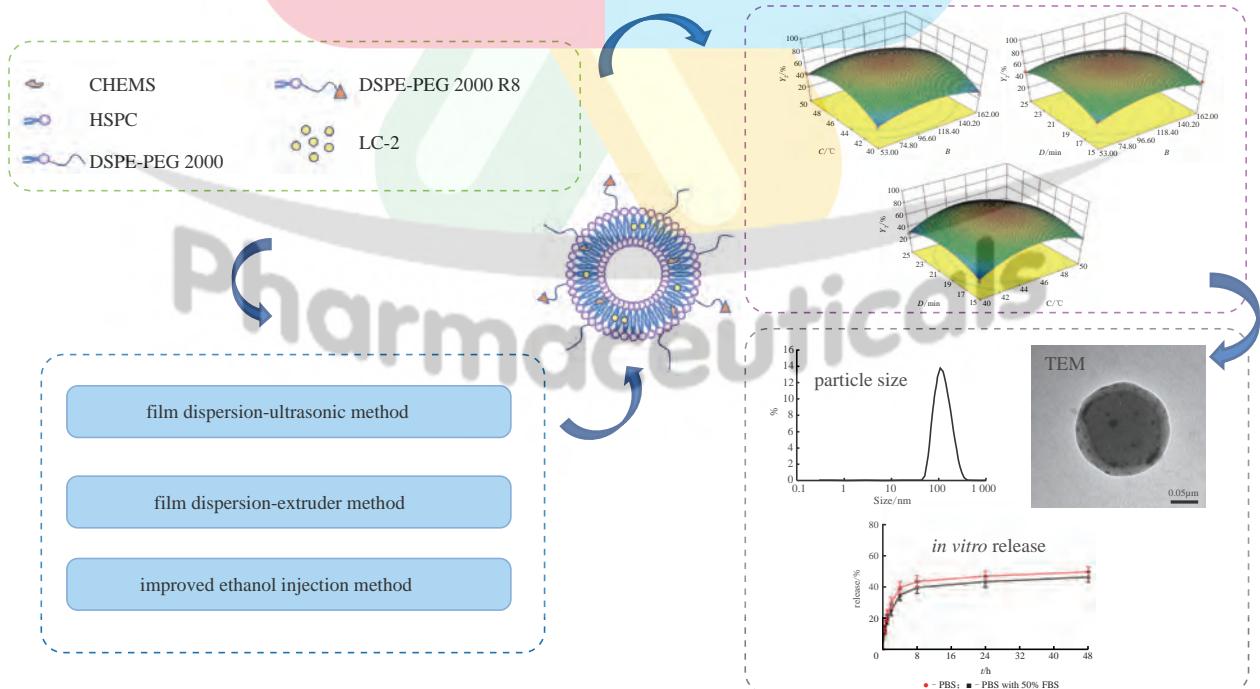
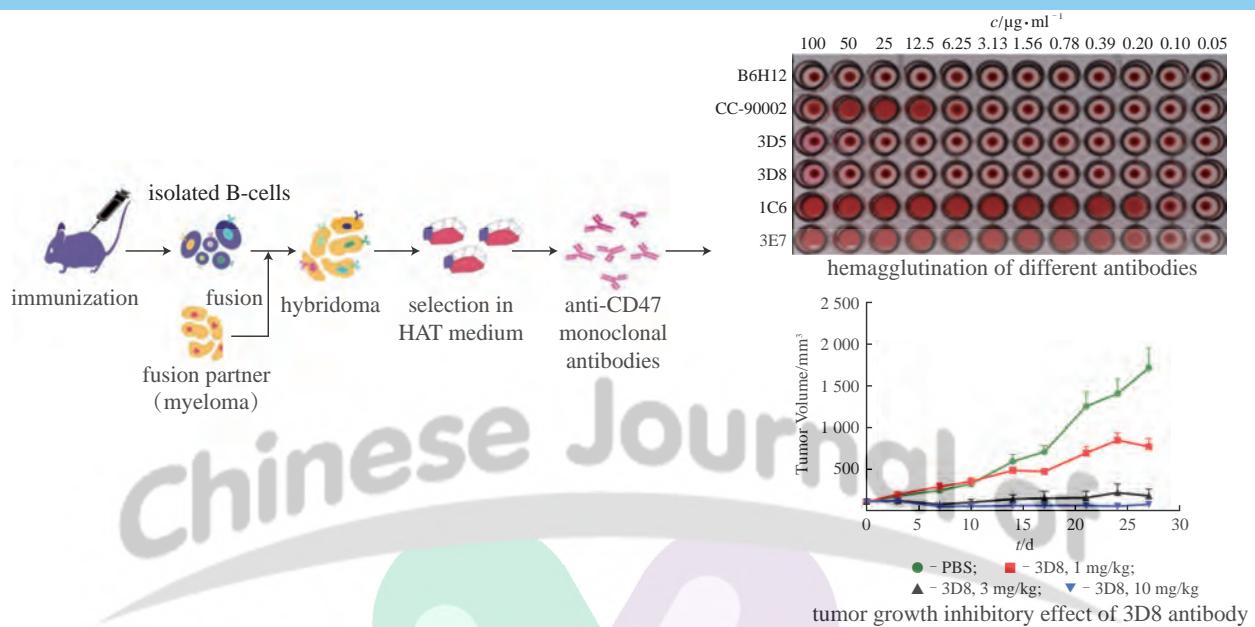




· 研究论文 (Paper) ·



This process was easy to operate, and two materials (compounds 1 and 2) were synthesized respectively from compound 3 in this paper.

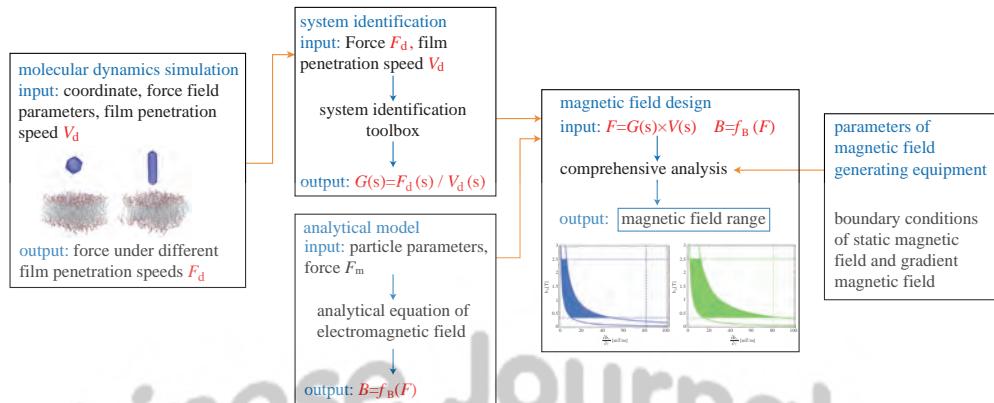


耿跃华, 王欣瑜, 董策, 张欣

Simulation Study on the Molecular Dynamics and Driving Magnetic Field of Magnetic Nanocapsules Crossing the Blood-brain Barrier.....

GENG Y H, WANG X Y, DONG C, ZHANG X

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.014

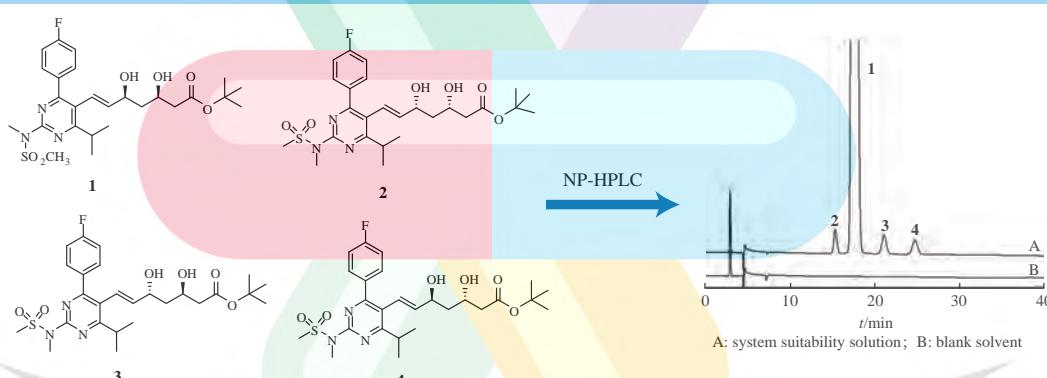


曲喜龙, 李铁健, 刘治军, 魏瑞霞, 张贵民\*

Simultaneous Determination of the Enantiomer and Diastereomers in *tert*-Butyl Rosuvastatin by Normal Phase High Performance Liquid Chromatography.....

QU X L, LI T J, LIU Z J, WEI R X, ZHANG G M\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.015

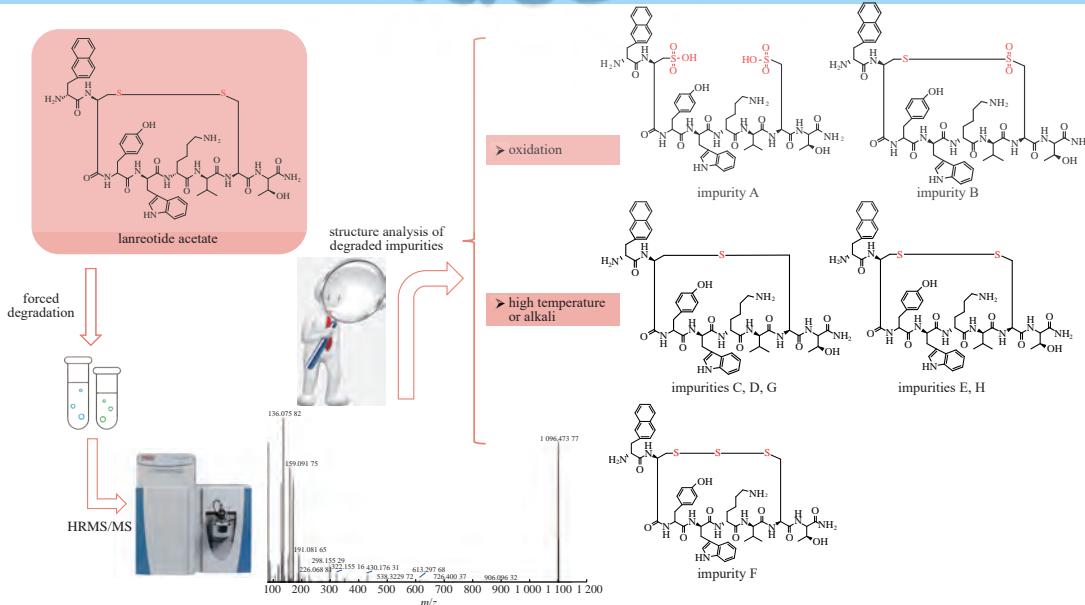


温学美, 潘红娟\*, 李悦, 陆静

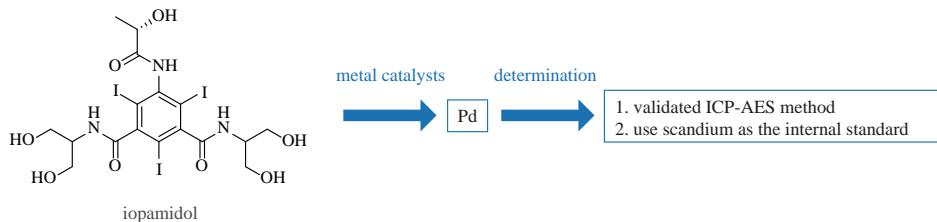
Mass Spectrometry Analysis and Forced Degradation Mechanism of Degradation Impurities of Lanreotide Acetate.....

WEN X M, PAN H J\*, LI Y, LU J

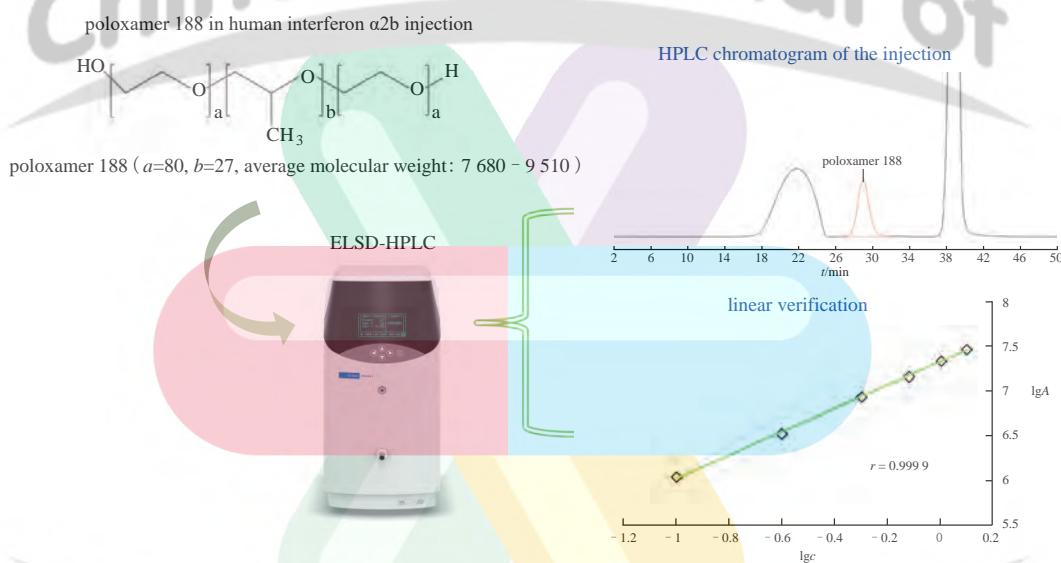
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.016



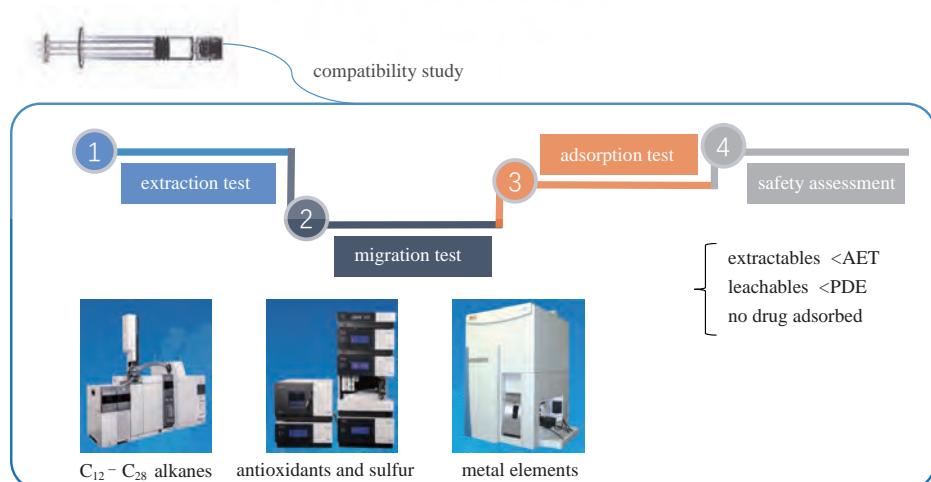
713 电感耦合等离子体原子发射光谱法测定碘帕醇中钯的残留量.....  
 .....张叶, 宋冬梅, 陈阳, 乐健\*  
 Determination of Palladium Residue in Iopamidol by Inductively Coupled Plasma-atomic Emission Spectroscopy.....ZHANG Y, SONG D M, CHEN Y, LE J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.017



716 ELSD-HPLC 法测定重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液中的泊洛沙姆188.....  
 .....滕宝霞<sup>#</sup>, 俞露<sup>#</sup>, 牟建平\*, 刘景会, 贺晓文  
 Determination of Poloxamer 188 in Recombinant Human Interferon  $\alpha 2b$  Injection by ELSD-HPLC.....TENG B X<sup>#</sup>, YU L<sup>#</sup>, MU J P\*, LIU J H, HE X W  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.018



720 0.9%氯化钠注射液与预充式导管冲洗器的相容性考察.....  
 .....王点点, 李喜龙, 朱银华\*, 华一敏  
 Investigation on Compatibility of 0.9% Sodium Chloride Injection and Pre-filled Flush Syringe.....WANG D D, LI X L, ZHU Y H\*, HUA Y M  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.019



- 728 化学合成原料药起始物料的选择原则.....王云, 朱建伟\*  
Principles for Selection of Starting Materials for Chemical Synthetic API.....WANG Y, ZHU J W\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.020
- 735 药品生产企业药物警戒系统建立中存在的问题与建议.....于泳, 闫军, 朱咏安, 陈柏杨, 胡舒霞, 徐一鸣  
Problems and Suggestions in the Establishment of Pharmacovigilance Systems in Pharmaceutical Enterprises.....YU Y, YAN J, ZHU Y A, CHEN B Y, HU S X, XU Y M  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.021
- 740 胰岛素集采背景下中选生产企业扩产路径研究.....章玲, 王雅男, 朱佳文, 邵蓉, 蒋蓉\*  
The Bidding Manufacturers' Production Expansion Path under the Background of Volume-based Procurement of Insulin.....ZHANG L, WANG Y N, ZHU J W, SHAO R, JIANG R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.022
- 747 新形势下我国疫苗批签发抽样模式现状分析及对策研究.....朱价, 徐涛, 王承, 何凯伦, 陶巧凤\*  
Current States and Countermeasure Study on Sampling Mode of Lot Release for Vaccines in China under the New Situation.....ZHU J, XU T, WANG C, HE K L, TAO Q F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.023
- 754 基于熵值法的长三角地区生物医药产业集群竞争力分析.....张琪琦, 卜琳麟, 苏红\*  
Competitiveness Analysis of Pharmaceutical Industry Cluster in the Yangtze River Delta Based on Entropy Method.....ZHANG Q Q, BULIN LIN, SU H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.024

· 其他 ·

《中国医药工业杂志》透皮制剂专栏引言(591)

广告索引(759)

基于医药工业发展的中医药抗肝纤维化的进展 张硕旭(760)

基于专业应用的制药工程英语素质培养——评《制药专业英语》 张艳, 齐艳英(761)

# 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5期 5月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.53 No.5 May 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	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
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	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)		(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\*172\*zh\*P\*20.00\* \*24\*2022-05

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  
  
0.5>  
9 771001 825220

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-yyg



微博: weibo.com/cjph

# 《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

## 名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫\*(SANG Guowei)

## 主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿\*(CHEN Fener)

## 顾问(CONSULTANT)

白 鹏(BAI Hua)

孔德云(KONG Deyun)

吴晓明(WU Xiaoming)

## 副主任编委(ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (^常务副副主任编委)

陈代杰<sup>△</sup>(CHEN Daijie)

林剑秋(LIN Jianqiu)

王军志\*(WANG Junzhi)

张 霽(ZHANG Ji)

周伟澄<sup>△</sup>(ZHOU Weicheng)

## 编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

程卯生(CHENG Maosheng)

范代娣(FAN Daidi)

傅 磊(FU Lei)

何 军(HE Jun)

胡又佳(HU Youjia)

李范珠(LI Fanzhu)

刘玲玲(LIU Lingling)

龙亚秋(LONG Yaqiu)

罗国强(LUO Guoqiang)

潘红娟(PAN Hongjuan)

沈 琦(SHEN Qi)

孙小强(SUN Xiaoqiang)

涂家生(TU Jiasheng)

王 健(WANG Jian)

王玉成(WANG Yucheng)

吴 伟(WU Wei)

杨 明(YANG Ming)

尤启冬(YOU Qidong)

张卫东(ZHANG Weidong)

赵文杰(ZHAO Wenjie)

钟为慧(ZHONG Weihui)

朱建英(ZHU Jianying)

陈凯先\*(CHEN Kaixian)

李绍顺(LI Shaoshun)

杨胜利\*(YANG Shengli)

丁 健\*(DING Jian)

沈竞康(SHEN Jingkang)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

侯惠民\*(HOU Huimin)

王广基\*(WANG Guangji)

李明华(LI Minghua)

王 浩<sup>△</sup>(WANG Hao)

张贵民(ZHANG Guimin)

周 斌(ZHOU Bin)

常 艳(CHANG Yan)

邓卫平(DENG Weiping)

方 浩(FANG Hao)

甘 勇(GAN Yong)

何 莺(HE Ling)

黄则度(HUANG Zedu)

李建其(LI Jianqi)

刘新泳(LIU Xinyong)

卢 懿(LU Yi)

罗一斌(LUO Yibin)

潘卫三(PAN Weisan)

宋秋玲(SONG Qiuling)

孙 逊(SUN Xun)

涂 涛(TU Tao)

王 盈(WANG Min)

魏树源(WEI Shuyuan)

吴 勇(WU Yong)

杨苏蓓(YANG Subei)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

郑高伟(ZHENG Gaowei)

周虎臣(ZHOU Huchen)

朱雪焱(ZHU Xueyan)

陈少欣(CHEN Shaoxin)

丁锦希(DING Jinxi)

冯 军(FENG Jun)

古双喜(GU Shuangxi)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

李三鸣(LI Sanming)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟根(LU Weigen)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

汤 磊(TANG Lei)

屠永锐(TU Yongrui)

王全瑞(WANG Quanrui)

吴传斌(WU Chuanbin)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨玉社(YANG Yushe)

张庆伟(ZHANG Qingwei)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周建平(ZHOU Jianping)

庄春林(ZHUANG Chunlin)

陈笑艳(CHEN Xiaoyan)

董 琳(DONG Lin)

冯 中(FENG Zhong)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

金 拓(JIN Tuo)

刘东飞(LIU Dongfei)

柳 红(LIU Hong)

陆伟跃(LU Weiyue)

马 璞(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙会敏(SUN Huimin)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王 彦(WANG Yan)

吴 彤(WU Tong)

杨立荣(YANG Lirong)

殷 明(YIN Ming)

张庆文(ZHANG Qingwen)

赵临襄(ZHAO Linxiang)

钟大放(ZHONG Dafang)

周一萌(ZHOU Yimeng)

\*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(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor): 黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor): 刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 刘艺楠(LIU Yinan), 刘文晗(LIU Wenhan)

美术编辑(Art Editor): 陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao), 张丽冰(ZHANG Libing)

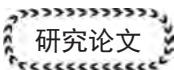
编辑助理(Editorial Assistant): 韦旭华(WEI Xuhua)

运营负责(Operation Manager): 周晓燕(ZHOU Xiaoyan), 徐 淳(XU Chun)

发行负责(Avertisement Manager): 李嘉欣(LI Jiaxin), 欧阳怡(OUYANG Yi)

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



## 环磷酰胺有关物质的合成

陈 成<sup>1</sup>, 仲金璐<sup>1</sup>, 程天星<sup>1</sup>, 李 响<sup>2</sup>, 程青芳<sup>1\*</sup>

(1. 江苏海洋大学药学院, 江苏连云港 222005; 2. 连云港贵科药业有限公司, 江苏连云港 222000)

**摘要:**为了控制环磷酰胺的质量,制备了5种有关物质:*N,N*-双(2-氯乙基)-*N'*-(3-羟丙基)磷酸二酰胺酰氯(有关物质A)、*N,N*-双(2-氯乙基)-*N',N'*-双(3-羟丙基)磷酸三酰胺(有关物质B)、*N,N*-双(2-氯乙基)氨基氯磷酸(3-氨基丙基)酯(有关物质C)、*N,N*-双(2-氯乙基)氨基磷酸二(3-氨基丙基)酯(有关物质D)、双(2-氯乙基)氨基磷酸(3-氨基丙基)酯(有关物质E),并通过MS和NMR对结构进行了确证。

**关键词:** 环磷酰胺; 抗肿瘤药; 有关物质; 合成

中图分类号: R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2022)05-0665-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.010

## Synthesis of Related Substances of Cyclophosphamide

CHEN Cheng<sup>1</sup>, ZHONG Jinlu<sup>1</sup>, CHENG Tianxing<sup>1</sup>, LI Xiang<sup>2</sup>, CHENG Qingfang<sup>1\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005; 2. Lianyungang Guike Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222000)

**ABSTRACT:** In order to control the quality of cyclophosphamide, five related substances, namely *N,N*-bis(2-chloroethyl)-*N'*-(3-hydroxypropyl) phosphoric acid diamide acid chloride (related substance A), *N,N*-bis(2-chloroethyl)-*N',N'*-bis(3-hydroxypropyl) phosphoric triamide (related substance B), *N,N*-bis(2-chloroethyl) amido-chlorophosphate (3-aminopionate) (related substance C), *N,N*-bis(2-chloroethyl) phosphoramidate-bis(3-aminopionate) (related substance D), bis(2-chloroethyl) amido-phosphorsaeure-(3-aminopropyl) ester (related substance E), were prepared in this paper. Their structures were confirmed by MS and NMR.

**Key Words:** cyclophosphamide; antineoplastic; related substance; synthesis

环磷酰胺(cyclophosphamide, **1**), 化学名为  
 $P-[N,N\text{-双(2-氯乙基)}]-1\text{-氧}-3\text{-氮}-2\text{-磷杂环己烷}-P\text{-氧化物}$ , 是临床常用的烷化剂类免疫抑制剂。  
**1**最早由德国Merck公司研发,于1984年在德国上市,商品名为Endoxan,临床用于肿瘤免疫,适用于恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、淋巴细胞白血病、肺癌和卵巢癌等多种恶性肿瘤的治

疗<sup>[1-2]</sup>。

**1**的合成路线报道较多,本研究参考文献<sup>[3-6]</sup>,以图1所示路线合成**1**时发现5种有关物质。由二(2-氯乙基)氨基磷酰二氯(**3**)与3-氨基丙醇反应制备**1**时,会生成**3**与3-氨基丙醇分子中氨基反应的一元和二元酰胺化产物*N,N*-双(2-氯乙基)-*N'*-(3-羟丙基)磷酸二酰胺酰氯(有关物质A)和*N,N*-双(2-氯乙基)-*N',N'*-双(3-羟丙基)磷酸三酰胺(有关物质B);也会生成**3**与3-氨基丙醇分子中羟基反应的一元酯化产物*N,N*-双(2-氯乙基)氨基氯磷酸(3-氨基丙基)酯(有关物质C)和二元酯化产物*N,N*-双(2-氯乙基)氨基磷酸二(3-氨基丙基)-

收稿日期: 2021-11-28

作者简介: 陈成(1995—),男,硕士研究生,专业方向:药物合成及工艺改进。

通信作者: 程青芳(1969—),教授,硕士生导师,从事制药工程的教学与研究。

E-mail: spring817191@sina.com

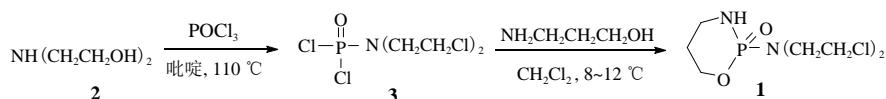


图 1 1 的合成路线  
Fig.1 Synthetic Route of 1

酯（有关物质 D）。有关物质 C 还会与 3-氨基丙醇中离解的少量羟基或空气中的水分发生取代反应，进一步生成双（2-氯乙基）氨基磷酸（3-氨基丙基）-酯（有关物质 E）。

除了美国药典 36 版规定的有关物质有相关报道外<sup>[7]</sup>，1 在生产、贮存过程中产生的有关物质及制备方法鲜有报道。本研究在前期课题组合成药物有关物质的基础上<sup>[8]</sup>，参考文献<sup>[9~12]</sup>，设计合成了上述 5 种有关物质（图 2），以期对 1 工艺开发过程中的质量控制和工艺改进提供帮助。其中有关物质 A、B、C、D 未见文献报道；有关物质 E 虽有文献报道其结构<sup>[5]</sup>，但未见报道合成方法。本研究将 3 与 3-（苄氧基）丙胺（4）发生一元或二元氨化反应后再用钯炭催化氢化脱去苄基得到有关物质 A 和 B。将 3 与（3-羟丙基）氨基甲酸苄酯（7）发生一元或二元酯化反应后再用钯炭催化氢化脱去保护基得到有关物质 C 和 D，该反应在 0~5 °C 进行，操作比较简便。将制备有关物质 C 时得到的中间体 P-[N,N-二（β-氯乙基）]-P-(N-苄氧甲酰基-3-氨基丙基)磷酰氯（8）与苄醇发生酯化反应，再用钯炭催化氢化脱去保护基即可制得有关物质 E。

## 实验部分

### N,N- 双（2- 氯乙基）-N'-（3- 羟丙基）磷酸二酰胺酰氯（有关物质 A）

在 250 ml 三口烧瓶中加入 3（国康生物科技有限公司，98%，3.11 g，12 mmol）和二氯甲烷（100 ml），搅拌溶解，滴加 4（上海阿拉丁生化科技股份有限公司，97%，1.65 g，10 mmol）的二氯甲烷（100 ml）溶液，-20 °C 搅拌反应 5 h，TLC（展开剂：二氯甲烷：甲醇 =5 : 1）跟踪至反应完全。抽滤滤除铵盐，滤液用水（50 ml×2）洗涤至水层 pH 6，收集二氯甲烷层，用无水硫酸钠干燥后过滤，

滤液于 30 °C 减压蒸除溶剂。所得黄色油状物 N,N- 双（2- 氯乙基）-N'-（3- 苄氧丙基）磷酸二酰胺酰氯（5）中加入乙腈（50 ml），在 -20 °C 搅拌析晶，抽滤，滤饼用四氢呋喃（300 ml）溶解后加入 10% 钯炭（3.0 g），氢气置换 3 次，通入氢气，常压下室温搅拌反应 12 h，TLC（展开剂：二氯甲烷：丙酮 =10 : 1）跟踪至反应完全。抽滤，滤液于 50 °C 减压蒸除溶剂，剩余黄色油状物经柱色谱（洗脱剂：二氯甲烷：丙酮 =10 : 1）分离，得黄棕色油状物有关物质 A（2.10 g，70%），TLC（展开剂：二氯甲烷：丙酮 =3 : 1，磷钼酸显色）显示  $R_f=0.2$ 、1 的  $R_f=0.5$ 。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>） $\delta$ : 4.11~4.24 (m, 2H), 3.61~3.72 (m, 4H), 3.28~3.41 (m, 6H), 3.12~3.20 (m, 2H), 1.67~1.77 (m, 2H)；<sup>13</sup>C NMR（125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>） $\delta$ : 67.67, 48.56, 42.81, 40.6, 25.96；ESI-MS (*m/z*): 297.41 [M+H]<sup>+</sup>。

### N,N- 双（2- 氯乙基）-N',N"- 双（3- 羟丙基）磷酸三酰胺（有关物质 B）

在 100 ml 三口烧瓶中加入 4（4.13 g，25 mmol）、二氯甲烷（50 ml）、3（2.59 g，10 mmol）、三乙胺（4.04 g，40 mmol），0 °C 搅拌反应 2 h，TLC（展开剂：石油醚：乙酸乙酯 =3 : 1）跟踪至反应完全。抽滤滤除铵盐，滤液用水（50 ml×2）洗涤至水层 pH 6，收集二氯甲烷层，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液于 30 °C 减压蒸除溶剂。所得黄色油状物 P-[N,N- 双（2- 氯乙基）]-N',N"- 双（3- 苄氧基丙基）-磷酸三酰胺（6）中加入甲醇（100 ml），搅拌均匀后加入 10% 钯炭（3.5 g），氢气置换 3 次，通入氢气，常压室温搅拌过夜，TLC（展开剂：二氯甲烷：甲醇 =5 : 1）跟踪至反应完全。抽滤，滤液于 45 °C 减压蒸除溶剂，剩余浅黄色油状物经柱色谱（洗脱剂：二氯甲烷：丙酮 =15 : 1）分离，得黄棕色油

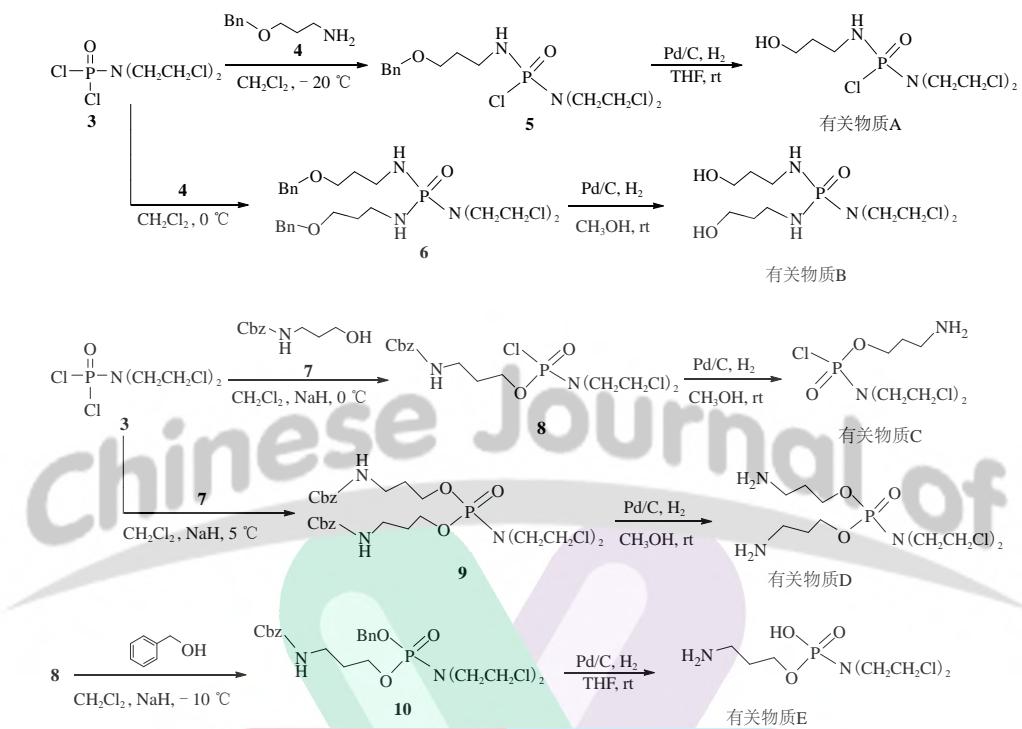


图 2 有关物质 A ~ E 的合成路线  
Fig.2 Synthetic Routes of Related Substances A ~ E

状物有关物质 B (2.68 g, 80%) , TLC (展开剂 : 二氯甲烷 : 丙酮 = 10 : 1, 磷钼酸显色) 显示  $R_f=0.2$ 、**1** 的  $R_f=0.3$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.41 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.65 (t, *J*=7.5 Hz, 4H), 3.44 (dd, *J*=12.1、5.9 Hz, 4H), 3.21 ~ 3.30 (m, 4H), 2.78 (s, 4H), 1.48 ~ 1.59 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 67.55, 58.89, 48.69, 38.83, 37.58; ESI-MS (*m/z*): 358.12 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### N,N-双(2-氯乙基)氨基氯磷酸(3-氨基丙基)-酯(有关物质C)

在 500 ml 三口烧瓶中依次加入二氯甲烷 (100 ml)、**3** (3.11 g, 12 mmol)、**7** (2.09 g, 10 mmol), 搅拌均匀后加入 60% 氢化钠 (0.40 g, 10 mmol), 0 °C 搅拌反应 2 h, TLC (展开剂 : 二氯甲烷 : 丙酮 = 10 : 1) 跟踪至反应完全。加入水 (100 ml), 分液, 二氯甲烷层用水 (100 ml×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液于 30 °C 减压蒸除溶剂。所得黄色油状物 **8** 中加入甲醇 (150 ml), 搅拌均匀后加入 10% 钯炭 (3.5 g), 氢气置换 3 次, 通入氢气,

常压室温搅拌过夜, TLC (展开剂 : 石油醚 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 跟踪至反应完全。抽滤, 滤液于 45 °C 减压蒸除溶剂, 剩余黄棕色油状物经柱色谱 (洗脱剂 : 二氯甲烷 : 丙酮 = 20 : 1) 分离, 得黄棕色油状物有关物质 C (1.78 g, 60%), TLC (展开剂 : 二氯甲烷 : 丙酮 = 6 : 1, 磷钼酸显色) 显示  $R_f=0.5$ 、**1** 的  $R_f=0.4$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.12 ~ 4.25 (m, 2H), 3.59 ~ 3.76 (m, 4H), 3.24 ~ 3.37 (m, 6H), 3.03 ~ 3.20 (m, 2H), 1.66 ~ 1.78 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 67.67, 48.53, 42.80, 40.99, 25.94; ESI-MS (*m/z*): 297.63 [M+H]<sup>+</sup>。

#### N,N-双(2-氯乙基)氨基磷酸二(3-氨基丙基)-酯(有关物质D)

在 500 ml 三口烧瓶中依次加入二氯甲烷 (100 ml)、**3** (2.59 g, 10 mmol)、**7** (5.23 g, 25 mmol), 搅拌均匀后加入 60% 氢化钠 (1.00 g, 25 mmol), 5 °C 搅拌反应 2 h, TLC (展开剂 : 石油醚 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 跟踪至反应完全。加入水 (100 ml), 分液, 二氯甲烷层用水 (100 ml×2) 洗涤, 用无水硫酸钠

干燥后过滤，滤液于30 °C减压蒸除溶剂。所得黄色油状物N,N-双(2-氯乙基)氨基磷酸二[(3-苄氧甲酰胺基)丙基]酯(**9**)中加入甲醇(150 ml)，搅拌均匀后加入10%钯炭(3.0 g)，氢气置换3次，通入氢气，常压室温搅拌过夜，TLC(展开剂：石油醚：乙酸乙酯=1:1)跟踪至反应完全。抽滤，滤液于45 °C减压蒸除溶剂，剩余黄棕色油状物经柱色谱(洗脱剂：二氯甲烷：丙酮=5:1)分离，得黄棕色油状物有关物质D(1.51 g, 45%)，TLC(展开剂：二氯甲烷：丙酮=1:1，磷钼酸显色)显示R<sub>f</sub>=0.4、**1**的R<sub>f</sub>=0.8。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ: 4.10~4.17(m, 4H), 3.71(t, J=6.8 Hz, 4H), 3.41~3.48(m, 4H), 2.84(td, J=7.3、2.7 Hz, 4H), 1.91(q, J=6.7 Hz, 4H); <sup>13</sup>C NMR(125 MHz, MeOD)δ: 63.56, 52.92, 43.87, 36.38, 28.00; ESI-MS(m/z): 279.21[M+H]<sup>+</sup>。

#### 双(2-氯乙基)氨基磷酸(**3**-氨基丙基)酯(有关物质E)

在500 ml三口烧瓶中依次加入苄醇(1.08 g, 10 mmol)、二氯甲烷(100 ml)，搅拌均匀后加入60%氢化钠(0.4 g, 10 mmol)，滴加**8**(5.16 g, 12 mmol)的二氯甲烷(100 ml)溶液，-10 °C搅拌反应2 h，TLC(展开剂：二氯甲烷：丙酮=10:1)跟踪至反应完全。加入水(100 ml)，分液，二氯甲烷层用水(100 ml×2)洗涤，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液于30 °C减压蒸除溶剂。所得黄棕色油状物P-[N,N-二(β-氯乙基)]-P-(N-苄氧甲酰基-3-氨基丙氧基)-P-苄氧基-P-氧化物(**10**)中加入四氢呋喃(150 ml)，搅拌均匀后加入10%钯炭(3.50 g)，氢气置换3次，通入氢气，常压室温搅拌过夜，TLC(展开剂：石油醚：乙酸乙酯=1:1)跟踪至反应完全。抽滤，滤液于40 °C减压蒸除溶剂，剩余黄棕色油状物经柱色谱(洗脱剂：二氯甲烷：甲醇=15:1)分离，得黄色油状物有关物质E(1.25 g, 45%)，TLC(展开剂：二氯甲烷：甲醇=5:1，磷钼酸显色)显示R<sub>f</sub>=0.3、**1**的R<sub>f</sub>=0.7。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ: 3.94(q, J=5.9 Hz, 2H), 3.65(t,

J=7.4 Hz, 4H), 3.35~3.41(m, 4H), 3.11(t, J=6.5 Hz, 2H), 1.91~1.99(m, 2H); <sup>13</sup>C NMR(125 MHz, MeOD)δ: 61.22, 50.46, 42.20, 36.96, 27.77; ESI-MS(m/z): 279.21[M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考文献:

- [1] BOTTINI C, GENERALI D, BRIZZI M P, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2006, **24**(22): 3623-3628.
- [2] NGAN H Y S, CHOO Y C, CHEUNG M, et al. A randomized study of high-dose versus low-dose cis-platinum combined with cyclophosphamide in the treatment of advanced ovarian cancer [J]. *Chemotherapy*, 2009, **35**(3): 221-227.
- [3] ZON G, LUDEMAN S M, EGAN W. High-resolution nuclear magnetic resonance investigation of the chemical stability of cyclophosphamide and related phosphoramide compounds [J]. *J Am Chem Soc*, 1977, **99**(17): 5785-5795.
- [4] GHOLIVAND K, DOROSTI N, SHARIATINIA Z, et al. Cyclophosphamide analogues: synthesis, spectroscopic study, and antitumor activity of diazaphosphorinanes [J]. *Med Chem Res*, 2011, **20**(8): 1287-1293.
- [5] BRANDT J A, LUDEMAN S M, ZON G, et al. Synthesis of 3-hydroxycyclophosphamide and studies related to its possible role in the metabolism of cyclophosphamide [J]. *J Med Chem*, 1981, **24**(12): 1404-1408.
- [6] ZON G, LUDEMAN S M, BRANDT J A, et al. NMR spectroscopic studies of intermediary metabolites of cyclophosphamide. A comprehensive kinetic analysis of the interconversion of cis-and trans-4-hydroxycyclophosphamide with aldophosphamide and the concomitant partitioning of aldophosphamide between irreversible fragmentation and reversible conjugation pathways [J]. *J Med Chem*, 1984, **27**(4): 466-485.
- [7] 袁红露. 环磷酰胺原料药中有关物质的分析方法[D]. 杭州: 浙江大学硕士学位论文, 2013.
- [8] 张海霞, 胡浩强, 徐盼, 等. 培美曲塞二钠有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **51**(8): 992-996.

(下转第671页)

- 2-hydrazino-1,4- or -3,4-dihydroquinazolines [J]. *ChemInform*, 2010, **22**(51): 123-134.
- [6] 顾尚香, 姚卡玲. 二氧化硫脲对有机化合物的还原作用研究[J]. 有机化学, 1998, **18**(2): 157-161.
- [7] 韩晓蕾, 崔格, 吕海军, 等. 二氧化硫脲对啶酰菌胺关键中间体2-硝基-4-氯联苯结晶母液的选择性还原[J]. 农药, 2019, **58**(11): 796-798.
- [8] 顾尚香, 姚卡玲. 利用二氧化硫脲制备对氨基苯酚[J]. 大学化学, 1997, (2): 43-44.

(上接第668页)

- [9] KWON C H, BORCH R F, ENGEL J, et al. Activation mechanisms of mafosfamide and the role of thiols in cyclophosphamide metabolism [J]. *J Med Chem*, 1987, **30**(2): 395-409.
- [10] 杨林芳, 王恩通, 左剑涛, 等. 二元醇与三氯氧磷的酯化反应研究[J]. 广东化工, 2015, **22**(42): 15-16.
- [11] 房忠雪, 王羽, 陈运, 等. 一种环磷酰胺的合成方法: 中国, 110183211A [P]. 2019-09-27.
- [12] 付晖, 田金龙, 李新鹏, 等. 异环磷酰胺有关物质的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2015, **25**(5): 386-388.