



高效液相色谱法测定创新药物艾托莫德原料药中的有关物质^{*}

李彤, 张婷婷, 金波, 肖琼, 汪小润, 尹大力, 马辰^{**}

(中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

摘要 目的: 建立高效液相色谱法测定抗银屑病新药艾托莫德(SYL927)原料药中有关物质的含量。方法: 采用 HC-C₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 以乙腈-0.2% 醋酸钠缓冲液为流动相进行梯度洗脱, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱温 40 ℃, 检测波长 283 nm, 进样量 20 μL。对 SYL927 与合成工艺中的 6 种中间体和 3 种副产物的分离分析方法进行了验证。结果: SYL927 与 9 种有关物质可完全分离, 分离度大于 1.5。所有的有关物质在线性范围内线性关系良好, r 均大于 0.999 9; 检测下限均在 0.5~2 ng 范围, 定量下限均在 1~4 ng 范围; 平均回收率($n=7$) 在 100.2%~101.4%, RSD 均 ≤ 2.2%。3 批样品的总杂质含量 ≤ 1.0%。结论: 该方法适用于艾托莫德原料药有关物质的控制和稳定性考察。

关键词: 艾托莫德(SYL927); 抗银屑病新药; 有关物质检测; 方法学验证; 高效液相色谱法

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2018)07-1210-07

doi: 10.16155/j.0254-1793.2018.07.16

Determination of related substances in a new drug aituomode by HPLC^{*}

LI Tong, ZHANG Ting-ting, JIN Bo, XIAO Qiong, WANG Xiao-jian, YIN Da-li, MA Chen^{**}

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To establish an HPLC method for the determination of related substances in a new anti-psoriasis drug aituomode (SYL927) bulk drug. **Methods:** Separation was performed on an HC-C₈ chromatography column (4.6 mm×250 mm, 5 μm), and the detection wavelength was 283 nm. The mobile phase was acetonitrile-0.2% sodium acetate buffer solution, with gradient elution at a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹. The column temperature was 40 ℃ and the injection volume was 20 μL. The method was validated for the determination of the related substances in aituomode bulk drugs, including 6 kinds of intermediates and 3 kinds of by-products. **Results:** SYL927 and all the related substances were well separated, with the resolution greater than 1.5. All of the analytes was good linear relationships ($r > 0.999 9$) in the linear range. The detection limits were 0.5~2 ng, and the quantification limits were 1~4 ng, respectively. The average recoveries ($n=7$) were between 100.2% and 101.4%, with the RSD ≤ 2.2%. The total content of related substances in each of the three batches of aituomode samples was less than 1.0%. **Conclusion:** The method was suitable for the quality control and stability test of aituomode bulk drug.

Keywords: aituomode; anti-psoriasis new drug; related substances; method validation; HPLC

^{*} 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2012ZX09301002-001)

^{**} 通信作者 Tel:(010)63165239; E-mail: mach@imm.ac.cn

第一作者 Tel:(010)63165239; E-mail: litong@imm.ac.cn

银屑病是一种常见的易于复发的慢性炎症性皮肤病,特征性损害为红色丘疹或斑块上覆有多层银白色鳞屑^[1-2]。该类病以关节炎、肌腱端炎、脊柱炎和银屑病皮疹为主要表现的疾病,临床表现和疾病进程多样化^[3-5]。传统治疗银屑病的药物包括甲氨蝶呤、环孢素、维甲酸类药物等,这些药物各有不同程度的疗效,但不良反应也多^[6-7]。此外,患有重度银屑病的患者多数有各种并发症,如非酒精性脂肪肝、缺血性心脏病等^[8],这也一定程度上限制了治疗药物的选择范围。

中国医学科学院药物研究所经多年研究,找到了全新结构的高选择性 S1P₁ 受体激动剂艾托莫德 (SYL927)^[9-10],化学结构及名称见表 1。SYL927 体外药理实验表现出对 S1P₁ 受体显著的激动活性和选择性;在体内,该药物通过诱导外周循环淋巴细胞归巢作用,能够在不降低心率的同时有效降低大鼠外周血淋巴细胞水平,在自身免疫性疾病银屑病模型中

发挥良好的治疗作用^[11-13]。此外,与其他 S1P 受体激动剂相比,SYL927 选择性激动 S1P₁ 受体,而对心肌细胞上分布较广的 S1P₃ 受体亚型作用微弱,对心脏副作用小;且其半衰期短,对淋巴细胞的转运展现出更为有效和快速可逆的抑制作用^[14]。SYL927 具有良好的药理活性和较低的毒副作用,代谢特性良好^[15],作为用于治疗银屑病的 1 类新药,正在进行 I 期临床研究。

为控制 SYL927 原料药在合成过程中可能存在的中间体、副产物等有关物质,本文建立了采用高效液相色谱法检测 SYL927 的有关物质的方法,对原料药合成工艺中的 6 种中间体 (927-1、927-2、927-3、927-5、927-6、927-7,结构及名称见表 1) 和 3 种副产物 (Imp-A、Imp-C、Imp-F,结构及名称见表 1) 进行了研究,通过专属性、破坏性、耐用性等试验及方法学验证,从而为监测原料药有关物质,保证药物的质量提供可靠的方法。

表 1 SYL927 及有关物质的结构

Tab. 1 Structures of SYL927 and related substances

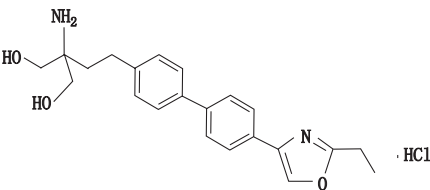
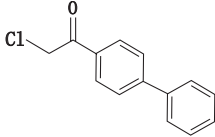
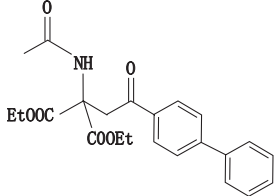
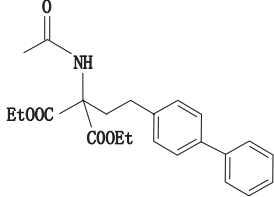
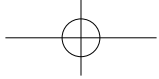
代号 (code)	结构式 (structural formula)	化学名称 (chemical name)
SYL927		2-氨基-2-(2-(4'-(2-乙基噁唑-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基)-1,3-丙二醇盐酸盐 2-amino-2-(2-(4'-(2-ethyloxazol-4-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride
927-1		2-氯代联苯乙酮 1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-chloroethan-1-one
927-2		2-{2-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙基}-2-乙酰胺丙二酸二乙酯 diethyl 2-(2-(4'-(2-oxoethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-2-acetamidomalonate
927-3		2-{2-([1,1'-联苯基]-4-基)乙基}-2-乙酰胺基丙二酸二乙酯 diethyl 2-(2-(4'-(2-oxoethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2-acetamidomalonate



表 1(续)

代号 (code)	结构式 (structural formula)	化学名称 (chemical name)
927-5		2-乙酰氨基-2-[2-(4'-(2-(丙酰氧基)乙酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙基]丙二酸二乙酯 diethyl 2-acetamido-2-(2-(4'-(2-(propionyloxy)acetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)malonate
927-6		2-乙酰氨基-2-[2-(4'-(2-(丙酸)乙酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基]丙二酸二乙酯 2-acetamido-2-[2-(4'-(2-(propionic acid)acetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl]diethylmalonate
927-7		N-[4-(4'-(2-乙基噁唑-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1-羟基-2-(羟甲基)丁-2-基]乙酰胺 N-(4-(4'-(2-ethyloxazol-4-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butan-2-yl)acetamide
Imp-A		2-氨基-2-[2-(4'-(2-羟甲基噁唑-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基]-1,3-丙二醇盐酸盐 2-amino-2-(2-(4'-(2-(hydroxymethyl)oxazol-4-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)propane-1,3-diol hydrochloride
Imp-C		2-氨基-2-[2-(4'-(2-甲基噁唑-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙基]-1,3-丙二醇盐酸盐 2-amino-2-(2-(4'-(2-methyloxazol-4-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)propane-1,3-diol hydrochloride
Imp-F		N-[4-(4'-(2-乙基噁唑-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1-羟基丁烷-2-基]乙酰胺 N-(4-(4'-(2-ethyloxazol-4-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-hydroxybutan-2-yl)acetamide



1 仪器与试药

1.1 仪器 岛津高效液相色谱仪(岛津 LC-20AT 泵、SPD-M20A 检测器、LC solution 工作站), XP205 十万分之一电子天平(METTLER 公司)。

1.2 试药 乙腈、甲醇均为 HPLC 级, 百灵威公司; 水为市售娃哈哈纯净水; 三水合乙酸钠, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 乙酸, 分析纯, 北京化工厂。艾托莫德(SYL927)原料药样品(批号 SNT20140423、SNT20140424、SNT20140425), 中国医学科学院药物研究所; SYL927, 合成中间体 927-1、927-2、927-3、927-5、927-6、927-7 和副产物 Imp-A、Imp-C、Imp-F 的对照品, 纯度均大于 99%, 由中国医学科学院药物研究所合成和标化。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱: Agilent HC-C₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: A 相为乙腈, B 相为 0.2% 醋酸钠缓冲液(称取三水合醋酸钠 20.4 g, 加冰醋酸 80 mL, 加水至 1 000 mL, 加水稀释 10 倍, pH 3.6), 进行梯度洗脱, 梯度洗脱程序见表 2; 流速: 1.0 mL · min⁻¹; 柱温: 40 °C; 检测波长: 283 nm; 进样量: 20 μL。

2.2 供试品溶液的制备 取 SYL927 原料药样品约 25 mg, 准确称量, 置 25 mL 量瓶中, 加甲醇超声溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制得质量浓度为 1 mg · mL⁻¹ 的溶液, 即得。

表 2 梯度洗脱程序

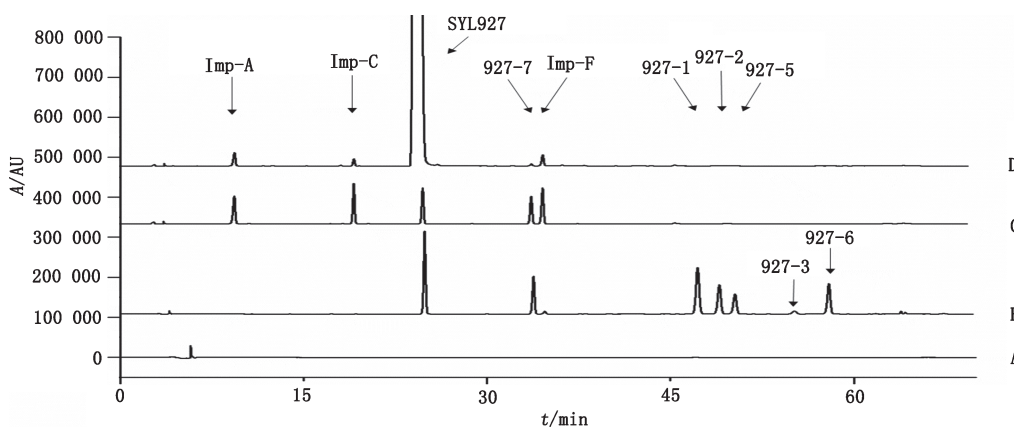
Tab. 2 Gradient elution program

时间 (time) /min	流动相比比例 (ratio of mobile phase) /%	
	A	B
0	20	80
40	50	50
50	50	50
60	70	30
70	20	80
75	20	80

2.3 混合对照溶液的制备 精密量取供试品溶液 1 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 制得 10 μg · mL⁻¹ 的溶液, 即得。

2.4 混合对照品溶液的制备 分别称取 SYL927 及中间体 927-1、927-2、927-3、927-5、927-6、927-7 适量, 加甲醇溶解并定量稀释制成 10 μg · mL⁻¹ 的混合对照品溶液 I。分别称取副产物 Imp-A、Imp-C、Imp-F 和中间体 927-7, 加甲醇溶解并定量稀释制成 10 μg · mL⁻¹ 的混合对照品溶液 II。

2.5 专属性试验 量取空白溶剂、混合对照品溶液 I、混合对照品溶液 II、供试品溶液各 20 μL, 按“2.1”项的色谱条件进样测定。结果表明, 溶剂不干扰各化合物的分离, SYL927 与 9 个有关物质与各相邻峰均达到完全分离, 分离度大于 1.5, 专属性好, 见图 1。



A. 空白溶剂 (blank solvent) B. 混合对照品溶液 I (mixed reference substance solution I) C. 混合对照品溶液 II (mixed reference substance solution II) D. 供试品溶液 (analytical solution)

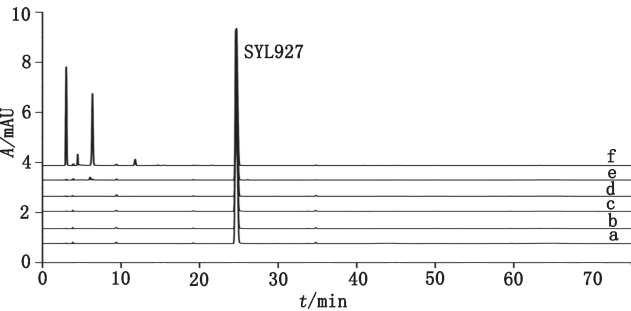
图 1 专属性色谱图

Fig. 1 Chromatograms of specificity

2.6 破坏性试验 称取 SYL927 原料药样品约 10 mg, 共 5 份, 分别进行光照[置于 (4 500 ± 500) lx, 10 d]、高温加热 (60 °C, 10 d)、碱破坏 (加 6 mol · L⁻¹ 氢氧

化钠溶液 1 mL, 在 80 °C 水浴加热 1 h, 放冷至室温, 加 6 mol · L⁻¹ 盐酸溶液中和)、酸破坏 (加 6 mol · L⁻¹ 盐酸溶液 1 mL, 在 80 °C 水浴加热 1 h, 放冷至室温,

加 6 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液中和)、氧化破坏(加入 30% 过氧化氢溶液 1 mL, 80 ℃ 水浴 0.5 h), 加甲醇制成 0.2 mg·mL⁻¹ 的破坏溶液, 同法配制各破坏条件的空白溶液。分别精密量取上述破坏溶液各 20 μL, 按“2.1”项色谱条件测定, 色谱图见图 2。



a. 供试品溶液 (analytical solution) b. 高温破坏溶液 (thermolysis condition solution) c. 光破坏溶液 (photolytic condition solution) d. 碱破坏溶液 (basic hydrolysis solution) e. 酸破坏溶液 (acidic hydrolysis solution) f. 氧化破坏溶液 (oxidative solution)

图 2 SYL927 破坏试验色谱图
Fig. 2 Chromatograms of stress condition test

结果表明, SYL927 在光照、高温加热、碱破坏条件下稳定, 未产生新杂质; 酸破坏分解产生少量杂质; 在氧化条件下不稳定, 氧化分解产生较多杂质。SYL927 经过破坏所产生的杂质与主峰及各杂质峰之间也能完全分离, 分离度大于 1.5; 证明建立的方法专属性好, 可用于 SYL927 的有关物质测定。

2.7 线性关系考察及响应因子、检测下限与定量下限测定 称取 SYL927、6 种中间体和 3 种副产物的对照品适量, 分别加甲醇溶解并定量稀释制成 0.1~22 μg·mL⁻¹ 的 6 个系列浓度混合对照品溶液, 在“2.1”项的色谱条件下进样测定; 以质量浓度 *X* 为横坐标, 峰面积 *Y* 为纵坐标, 进行线性回归, 10 种化合物线性关系良好。计算各中间体和副产物相对 SYL927 的响应因子, 以 *S/N*=3 时测得量为检测下限, *S/N*=10 时测得量为定量下限。结果见表 3。

2.8 精密度试验 称取 SYL927、927-1、927-2、927-3、927-5、927-6、927-7、Imp-A、Imp-C、Imp-F 的对照品各适量, 加甲醇制成约 10 μg·mL⁻¹ 的混合

表 3 SYL927 及 9 个有关物质的线性范围、回归方程、响应因子、检测下限 (LOD) 与定量下限 (LOQ)

Tab. 3 Linear ranges, regression equations, response factors, detection limits (LOD) and quantitation limits (LOQ) of SYL927 and 9 related substances

成分 (component)	线性范围 (linear range)/(μg·mL ⁻¹)	回归方程 (regression equation)	<i>r</i>	响应因子 (response factor)	LOD/ng	LOQ/ng
SYL927	0.1~20	<i>Y</i> =93 154 <i>X</i> +749.72	1.000	1	0.5	1.0
927-1	0.2~21	<i>Y</i> =102 170 <i>X</i> -2 428.30	1.000	1.2	1.0	2.1
927-2	0.2~21	<i>Y</i> =61 774 <i>X</i> -78.75	1.000	0.7	1.1	2.1
927-3	0.4~21	<i>Y</i> =91 108 <i>X</i> -1 743.80	1.000	1.0	2.1	4.2
927-5	0.2~22	<i>Y</i> =40 638 <i>X</i> +1 242.35	1.000	0.5	1.1	2.2
927-6	0.2~21	<i>Y</i> =59 515 <i>X</i> -1 598.69	1.000	0.7	1.1	2.1
927-7	0.1~20	<i>Y</i> =87 318 <i>X</i> -895.35	1.000	0.9	0.5	1.0
Imp-A	0.1~21	<i>Y</i> =84 069 <i>X</i> -360.55	1.000	0.9	0.5	1.1
Imp-C	0.1~20	<i>Y</i> =88 913 <i>X</i> -1 536.27	1.000	1.0	0.5	1.0
Imp-F	0.1~20	<i>Y</i> =101 690 <i>X</i> -1 115.62	1.000	1.1	0.5	1.0

溶液, 按“2.1”项的色谱条件连续进样 7 次, 记录色谱图, 以峰面积计算精密度。结果 SYL927、927-1、927-2、927-3、927-5、927-6、927-7、Imp-A、Imp-C、Imp-F 的精密密度 (RSD) 分别为 0.41%、0.43%、0.40%、0.76%、0.48%、0.39%、0.41%、0.33%、0.34%

和 0.31%, 均小于 1.0%, 表明精密度良好。
2.9 溶液稳定性试验 取“2.2”项下供试品溶液及“2.3”项下对照溶液, 按“2.1”项色谱条件于 0、2.5、5、10、15、20 和 25 h 进样测定, 记录色谱图, SYL927 及各杂质峰面积的 RSD 均小于 1.0%, 表明供试品溶



液和对照溶液室温放置 25 h 稳定。

2.10 准确度试验 称取 SYL927 原料药样品 7 份 (每份 10 mg), 分别置于 10 mL 量瓶中, 分别加入含各杂质 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的混合对照品溶液 5 mL, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 测定有关物质的量, 计算回收率。9 个有关物质 927-1、927-2、927-3、927-5、927-6、927-7 及 Imp-A、Imp-C、Imp-F 的回收率平均值分别为 100.7%、101.1%、100.4%、101.3%、100.8%、100.4%、100.2%、101.1% 和 101.4%, RSD 分别为 0.98%、0.93%、1.2%、0.95%、0.96%、0.98%、2.2%、0.84% 和 1.1%, 表明回收率良好。

2.11 耐用性试验 在 Agilent HC-C₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)、CAPVELL PAK C₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 和 Xtimata C₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 3 款色

谱柱上进行有关物质分离的考察; 结果显示各色谱峰之间能够实现良好分离, 分离度均大于 1.5。同时也考察了不同柱流速 ($0.9 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $1.1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)、不同流动相比比例 (乙腈 -0.2% 醋酸钠缓冲液起始比例 19:81 和乙腈 -0.2% 醋酸钠缓冲液起始比例 21:79)、不同色谱柱温度 (36 °C 和 44 °C) 和不同的 0.2% 醋酸钠缓冲液 pH (pH 3.5 和 pH 3.7) 条件下的耐用性, 结果表明, 有关物质的分离度均可达到基线分离, 分离度均大于 1.5, 方法耐用性较好。

2.12 有关物质的测定结果 分别取供试品溶液及对照溶液各 20 μL , 注入液相色谱仪中, 记录色谱图; 如有杂质峰, 按主成分自身对照法计算。3 批原料药样品测定结果见表 4。

表 4 原料药有关物质测定结果 (%)

Tab. 4 The determination results of related substance in SYL927 drug substance

批号 (lot No.)	Imp-A	Imp-C	927-7	Imp-F	其他单个杂质 (other single impurity)	总杂质 (total impurity)
SNT20140423	0.40	0.18	0.06	0.34	未检出 (not detected)	0.98
SNT20140424	0.36	0.17	0.06	0.33	未检出 (not detected)	0.92
SNT20140425	0.39	0.19	0.06	0.32	未检出 (not detected)	0.96

3 讨论

3.1 流动相的选择 对流动相各组分以及各组分之间比例的摸索和优化, 考察了 SYL927 与中间体、副产物和破坏产生的降解杂质等有关物质的峰形、保留时间和分离度, 确定以乙腈 -0.2% 醋酸钠缓冲液 (pH 3.6) 为流动相梯度洗脱, 可以使 SYL927 及各有关物质色谱峰之间均达到完全分离, 且峰形良好。

3.2 检测波长的选择 SYL927 和 4 个中间体 (927-1、927-2、927-6、927-7) 和 3 个副产物 (Imp-A、Imp-C、Imp-F) 均在 281~289 nm 有最大吸收; 而中间体 927-5 在 295 nm 有最大吸收, 在 283 nm 有较大吸收; 中间体 927-3 在 254 nm 有最大吸收, 在 283 nm 也有吸收。破坏性试验产生的杂质在 283 nm 均有较大吸收, 具有足够的检测灵敏度。因此选择 283 nm 作为有关物质检测波长。

3.3 有关物质测定方法的选择 多批 SYL927 原料药的研究表明, 中间体 927-1、927-2、927-3、927-5、927-6 在合成工艺中可被除去, SYL927 原料药只检出副产物 Imp-A、Imp-C、Imp-F 和合成前体 927-7。

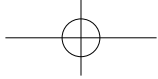
杂质的响应因子分别为 Imp-A 为 0.9, Imp-C 为 1.0, 927-7 为 0.9, Imp-F 为 1.1, 均在 0.9~1.1 之间, 与主成分响应相当, 因此 SYL927 原料药采用主成分自身对照法对 SYL927 有关物质进行测定。

4 结论

本试验建立了高效液相色谱检测 SYL927 原料药有关物质的方法, 并进行了方法学研究, 方法灵敏度高, 专属性强。对多批原料药的检测及工艺研究, 表明该方法可有效地分离和检测 SYL927 原料药中潜在的有关物质。SYL927 破坏性试验结果表明, 在氧化条件下, 易产生降解, 生成 4 个杂质, 提示 SYL927 在生产、运输、贮存时应避免接触氧化剂, 保证药品质量稳定。

参考文献

- [1] STERN RS, NIJSTEN T, FELDMAN SR, *et al.* Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction[J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2004, 9(2): 136
- [2] FARLEY E, MENTER A. Psoriasis: comorbidities and associations



- [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2011, 146(1): 9
- [3] 邓雪蓉, 张卓莉. 银屑病和银屑病关节炎研究评价组发布 2015 银屑病关节炎治疗建议[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(9): 646
- DENG XR, ZHANG ZL. The evaluation group of psoriasis and psoriasis arthritis research launched 2015 recommendations for treatment of psoriatic arthritis[J]. *Chin J Rheumatol*, 2016, 20(9): 646
- [4] JIANG S, HINCHLIFFE TE, WU T. Biomarkers of an autoimmune skin disease — psoriasis[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(4): 224
- [5] PARISI R, SYMMONS DP, GRIFFITHS CE, *et al.* Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(2): 377
- [6] MENTER A, GRIFFITHS CE. Current and future management of psoriasis[J]. *Lancet*, 2007, 370(9583): 272
- [7] CAMERON H, DAWE RS, YULE S, *et al.* A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2007, 147(5): 973
- [8] National Psoriasis Foundation Website. Psoriasis media kit[EB/OL]. (2016-02-25) [2017-05-16]. <https://www.psoriasis.org/sites/default/files/for-media/MediaKit.pdf>
- [9] XIAO Q, JIN J, WANG X, *et al.* Synthesis, identification, and biological activity of metabolites of two novel selective SIP₁ agonists[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(10): 2273
- [10] 张婷婷, 金波, 李彤, 等. HPLC-MS/MS 鉴定创新药物艾托莫德的有关物质[J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(1): 68
- ZHANG TT, JIN B, LI T, *et al.* Identification of related substances in a new drug aituomode by HPLC-MS/MS[J]. *Chin Pharm J*, 2017, 52(1): 68
- [11] XIANG Y, ASMUSSEN G, BOOKER M, *et al.* Discovery of novel sphingosine kinase 1 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(21): 6119
- [12] EVINDAR G, BERNIER SG, KAVARANA MJ, *et al.* Synthesis and evaluation of alkoxy-phenylamides and alkoxy-phenylimidazoles as potent sphingosine-1-phosphate receptor subtype-1 agonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(2): 369
- [13] FOSS FW JR, MATHEWS TP, KHAREL Y, *et al.* Synthesis and biological evaluation of sphingosine kinase substrates as sphingosine-1-phosphate receptor prodrugs[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(16): 6123
- [14] 韩伟娟, 张海婧, 汪小洞, 等. 胺基丙二醇类衍生物、其制备方法及其药物组合物与用途: 中国, 103702973[P]. 2014-04-02
- HANG WJ, ZHANG HJ, WANG XJ, *et al.* Amino-Propylene-Glycol Derivatives, Preparation Method and Pharmaceutical Composition and Use Thereof: China, 103702973[P]. 2014-04-02
- [15] MI JQ, ZHAO MM, YANG S, *et al.* Pharmacokinetics of H002, a novel SIP₁ modulator, and its metabolites in rat blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(6): 576

(本文于 2017 年 6 月 12 日收到)