

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
- 中国药学会系列期刊

本期导读：

罗沙司他的合成研究进展

张其伟，周嘉第，陈永健，李坚军

非甾体抗炎药上市外用剂型概况及新载体研究进展

林国领，罗华菲



微信号 : cjph-cjph



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

11

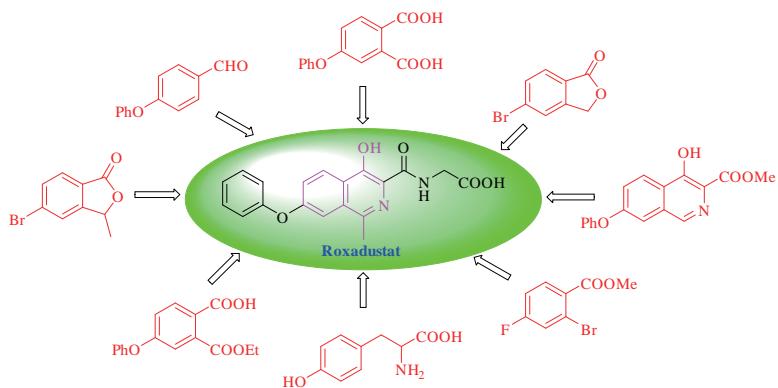
2019年11月

第50卷

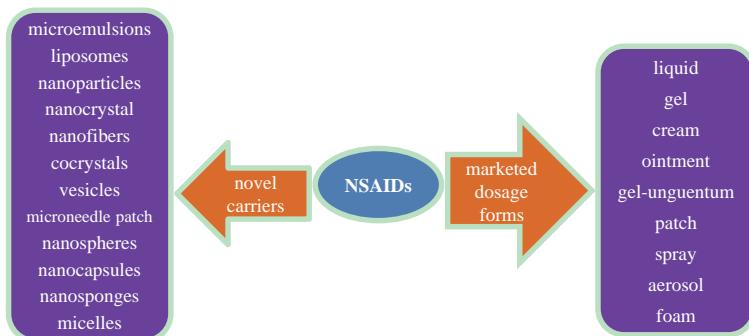
Vol. 50 No. 11

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

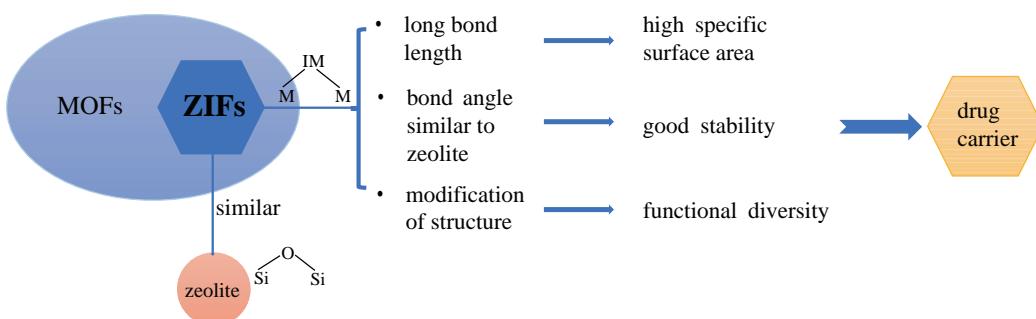
- 1237** 罗沙司他的合成研究进展·····张其伟, 周嘉第, 陈永健, 李坚军*
 Progress in the Synthesis of Roxadustat·····ZHANG Q W, ZHOU J D, CHEN Y J, LI J J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.001

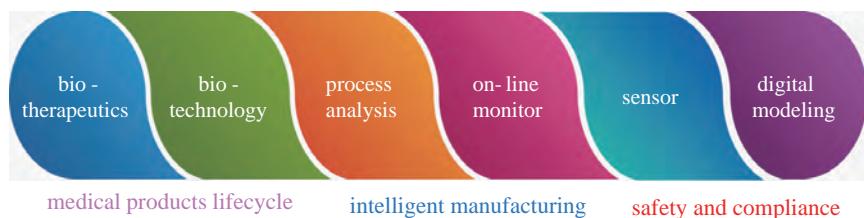


- 1246** 非甾体抗炎药上市外用剂型概况及新载体研究进展·····林国钡, 罗华菲*
 Progress of Approval Topical Dosage Forms of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Their Novel Carriers·····LIN G B, LUO H F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.002



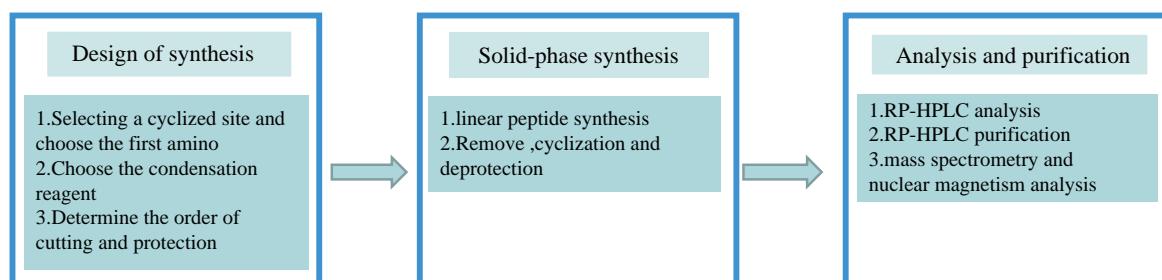
- 1256** 类沸石咪唑酯骨架 (ZIFs) 及其复合物在药物递送系统中的应用·····赵悦竹, 张薇薇, 付庆辉, 杨亚妮, 何军*
 Application of Zeolitic Imidazolate Frameworks (ZIFs) and Their Complexes in Drug Delivery Systems·····ZHAO Y Z, ZHANG W W, FU Q H, YANG Y N, HE J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.003





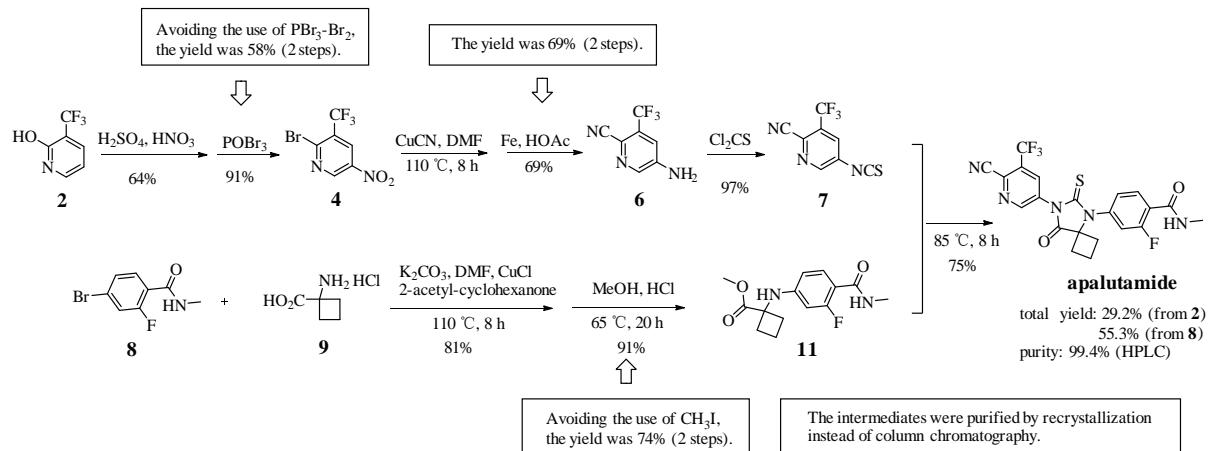
· 研究论文 (Paper) ·

- 1268 抗肿瘤环八肽 Reniochalistatin E 的固相合成....刘泰容, 莫金秋, 李长兵, 姜和, 廖洪利*
 Solid-phase Synthesis of Antitumor Cyclic Octapeptide Reniochalistatin E.....LIU T R, MO J Q, LI C B, JIANG H, LIAO H L*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.005

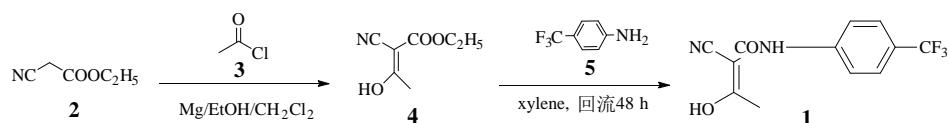


This process technology has several advantages such as cheap material and high yield in the industrial production.

- 1273 阿帕鲁胺的合成方法改进.....林楠, 马骥驰, 范松华
 Improved Synthesis of Apalutamide.....LIN N, MA J C, FAN S H
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.006



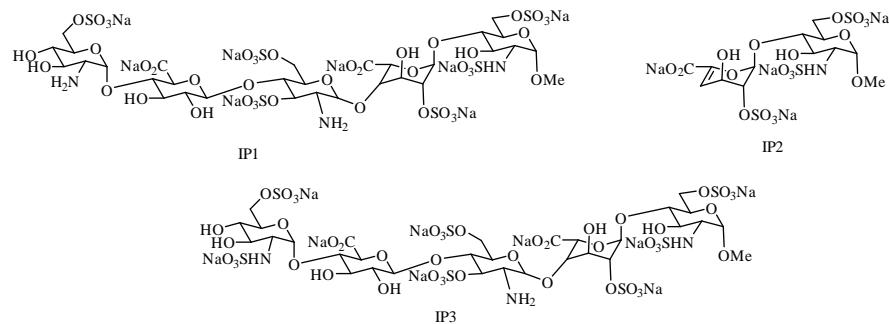
- 1278 特立氟胺的新合成方法.....邱月
 A New Method for the Synthesis of Teriflunomide.....QIU Y
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.007



A new synthetic route of trifluoromide was reported, and the total yield was 63.9%.

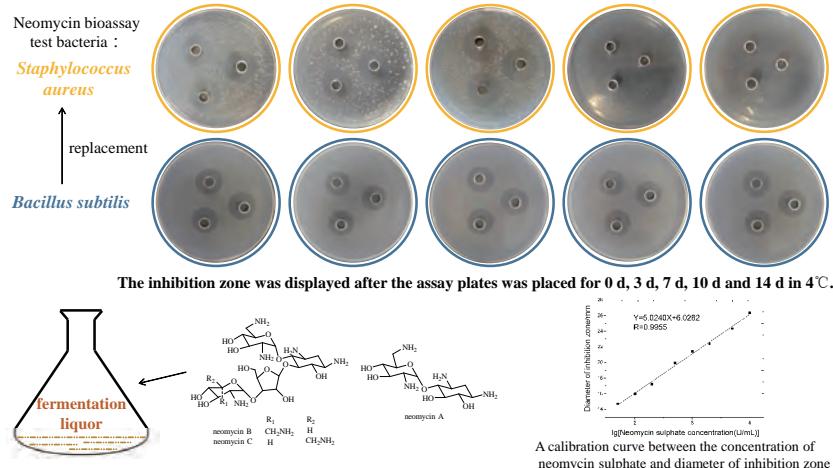
It provided a better choice for industrial production.

1280 矿达肝癸钠注射液有关物质的合成.....千浩，徐珊珊，周喜泽，李振重
Synthesis of the Related Substances of Fondaparinux Sodium Injection.....GAN H, XU S S, ZHOU X Z, LI Z Z
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.008

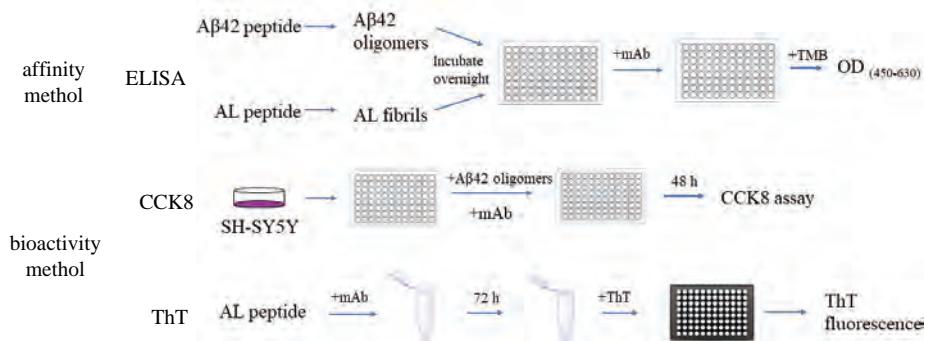


Chemical Structures of the Related Substances of Fondaparinux Sodium

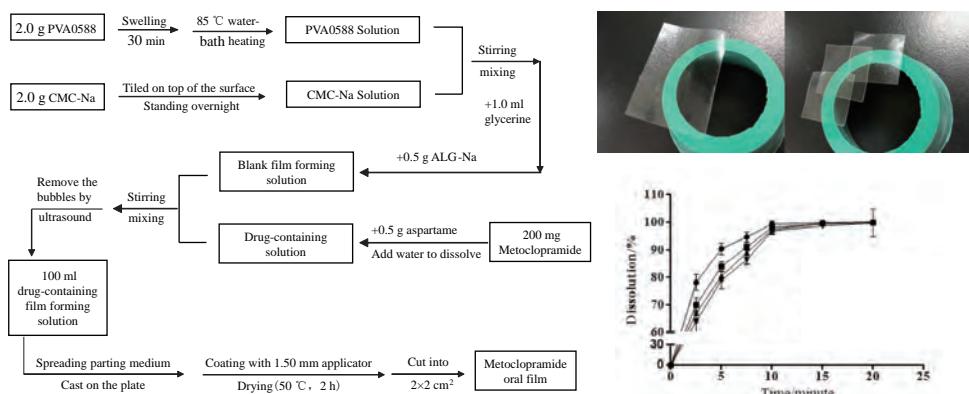
1285 新霉素微生物检定法的改进.....张晶，岳荣，关莹，程绍国，张会图*
Improved Microbial Assay of Neomycin.....ZHANG J, YUE R, GUAN Y, CHENG S G, ZHANG H T*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.009



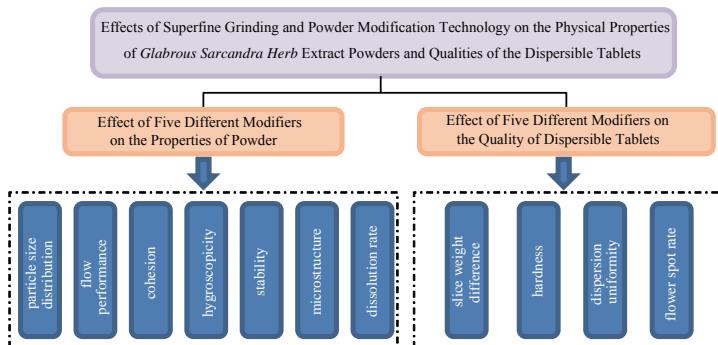
1290 抗 Aβ 和 AL 双抗原的单克隆抗体亲和力与活性检测方法的建立.....白婧怡，边延林，马步勇，张宝红，朱建伟*
Establishment of Affinity and Bioactivity Analysis Methods for Monoclonal Antibody Targeting Aβ and AL.....BAI J Y, BIAN Y L, MA B Y, ZHANG B H, ZHU J W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.010



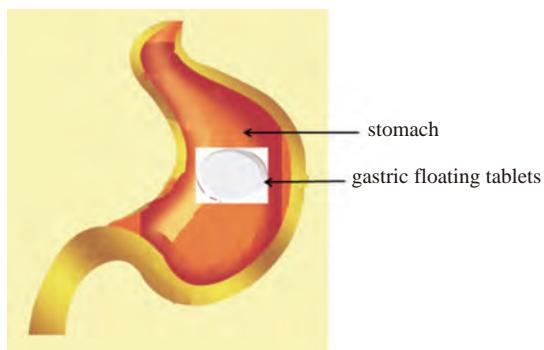
1296 甲氧氯普胺口腔速溶膜剂的制备与体外评价···尚 悅, 赵 焰, 李昊天, 周建平*, 丁 楠
 Preparation and *in vitro* Evaluation of Metoclopramide Oral Fast Dissolving Films···
 ······SHANG Y, ZHAO J, LI H T, ZHOU J P*, DING Y
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.011



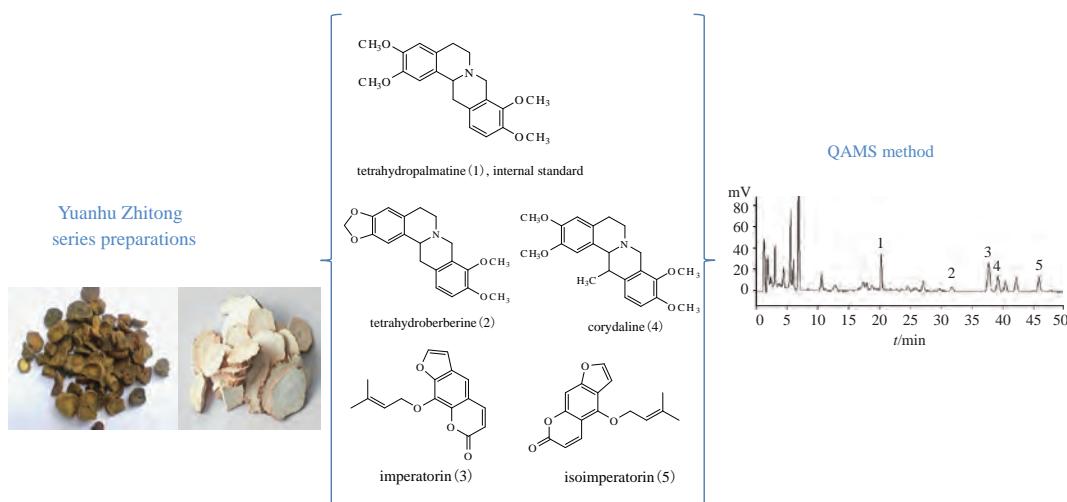
1304 超微粉碎粉体改性技术对肿节风浸膏粉物性及其分散片质量的影响···李 菁, 钟 钰, 胡鹏翼*, 戴德雄, 杨 明
 Effects of Ultrafine Grinding and Powder Modification Technology on the Physical Properties of Glabrous Sarcandra Herb Extract Powders and Qualities of the Dispersible Tablets···
 ······LI J, ZHONG Y, HU P Y*, DAI D X, YANG M
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.012



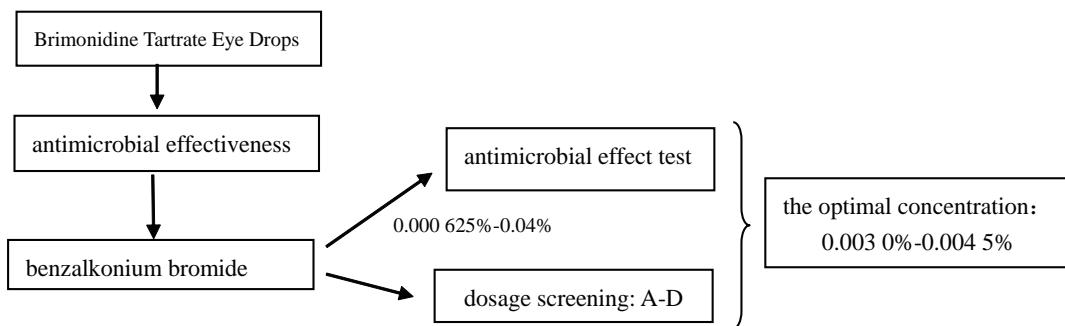
1312 桦褐孔菌三萜胃滞留片的研制···李 鑫, 陈 旭, 李钰璐, 汤茗瑞, 王柳婷
 Preparation of Gastric Floating Tablets Loaded with Triterpenoids from *Inonotus obliquus*···
 ······LI X, CHEN X, LI Y L, TANG M R, WANG L T
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.013



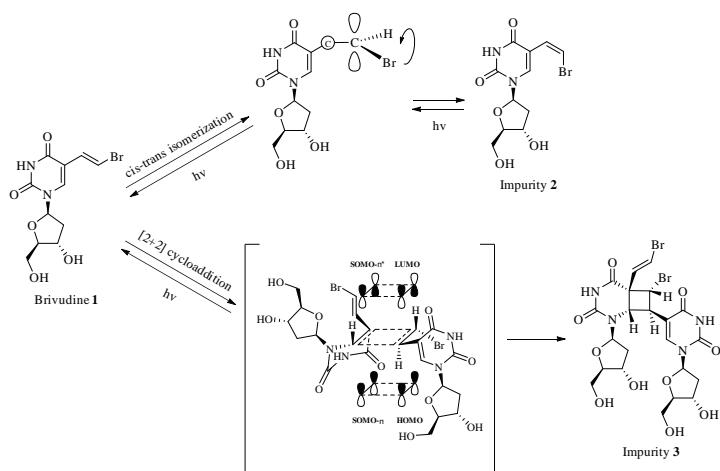
1318 一测多评法测定元胡止痛系列制剂中5种成分的含量……刘瑞洁，张 雪，叶晓霞，乐 健*
 Simultaneous Determination of Five Components in Yuanhu Zhitong Series Preparations by QAMS LIU R J, ZHANG X, YE X X, LE J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.014



1324 酒石酸溴莫尼定滴眼液抑菌剂苯扎溴铵剂量筛选研究……李伟栋，苑艳飞，王维欣，王兰兰
 Dosage Screening of Benzalkonium Bromide in Brimonidine Tartrate Eye Drops..... LI W D, YUAN Y F, WANG W X, WANG L L
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.015



1329 溴夫定光降解杂质的结构鉴定与机理分析……吴旭锋，钱秀萍*，刘 涣
 Structure Identification and Mechanism Analysis of Photodegradation Impurities from Brivudine WU X F, QIAN X P*, LIU L
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.016



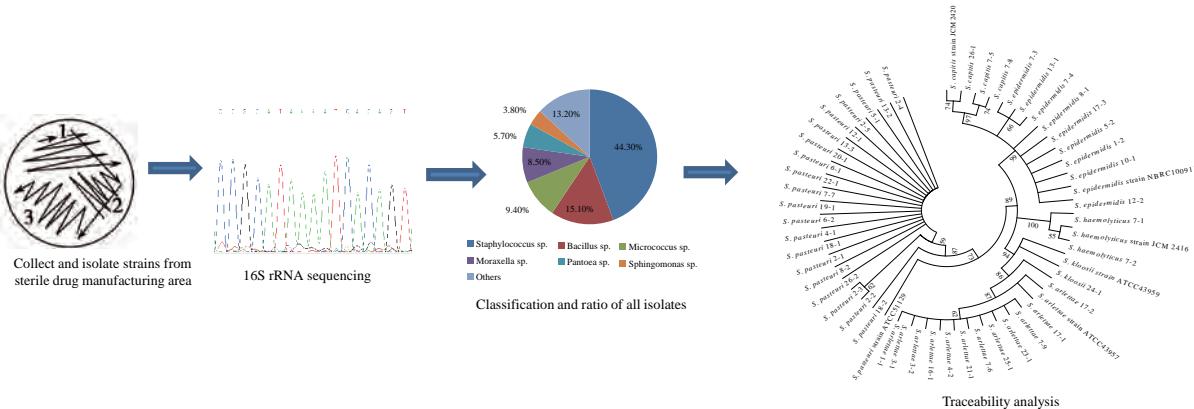
1335 无菌药品生产洁净车间环境菌鉴定与溯源分析

刘卫德, 刘绪平*, 熊骏, 李彦霖, 章瑛

Identification and Traceability Analysis of Environmental Bacteria in Clean Room of Sterile Drug Manufacturing

LIU W D, LIU X P*, XIONG J, LI Y L, ZHANG Y

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.017

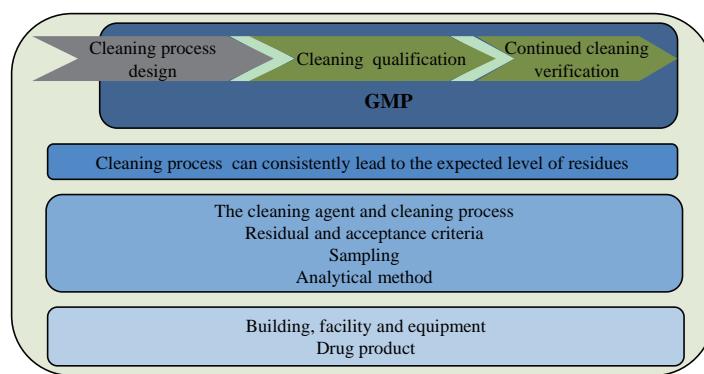


1341 药品生产中清洁验证的生命周期探讨

Comment to the Life Cycle of Cleaning Validation

ZHAI T W

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.018



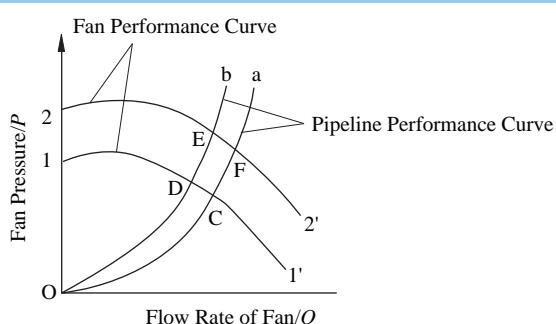
1348 抖袋过程对流化床稳定运行影响的研究与分析

马少栋, 孙健, 方策, 吴国桥

Research and Analysis on Effect of Shaking Bag System on Stable Operation of Fluid Bed

MA S D, SUN J, FANG C, WU G Q

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.019



1352 无菌药品包装完整性研究

Research of Sterile Products Packaging Integrity

FENG E F

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.020

- 1358 关于推动互联网+药品监管的思考·····袁 林
Perspective on Facilitating Internet + Drug Post-marketing Regulation·····YUAN L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.021

- 1361 欧盟地区生物类似药可互换性政策与管理实践研究·····
·····里扎·阿德列提别克, 蒋 蓉, 邵 蓉*
Interchangeability Policy and Management Practice of Biosimilars in the EU·····
·····LIZHA A, JIANG R, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.022

- 1367 我国体外诊断试剂产业发展现状、问题及对策·····徐芳萍, 黄慧媛, 褚淑贞*
Development Status and Problems of IVD Reagent Industry in China·····
·····XU F P, HUANG H Y, CHU S Z*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.023

- 1374 2019年上半年我国医药工业经济运行情况分析·····郭 文, 钟一鸣, 周 斌*
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry from January to June 2019·····
·····GUO W, ZHONG Y M, ZHOU B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.024

· 其他 ·

广告索引(1284)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.11 November 10, 2019

©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
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
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	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
出 版 单 位	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor 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 件	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
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	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		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
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		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*146*zh*P*20.00* *24*2019-11

2019年版权归《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

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

磺达肝癸钠注射液有关物质的合成

干 浩^{1,2}, 徐珊珊¹, 周喜泽¹, 李振重¹

(1. 天津红日药业股份有限公司, 天津 301700; 2. 湖北亿诺瑞生物制药有限公司, 湖北黄梅 435501)

摘要: 为了控制磺达肝癸钠注射液的质量, 合成了磺达肝癸钠注射液的3个有关物质。分别为甲基-O-(2-脱氧-6-O-磺酸基-2-氨基- α -D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(β -D-吡喃葡萄糖醛酸)-(1→4)-O-(2-脱氧-3,6-O-二磺酸基-2-氨基- α -D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(2-O-磺酸基- α -L-吡喃艾杜糖醛酸)-(1→4)-2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖昔八钠盐(IP1)、甲基-O-(4-脱氧-2-磺酰基- α -L-吡喃-己-4-烯糖酸)-(1→4)-2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖昔四钠盐(IP2)、甲基-O-(2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(β -D-吡喃葡萄糖醛酸)-(1→4)-O-(2-脱氧-3,6-O-二磺酸基-2-氨基- α -D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(2-O-磺酸基- α -L-吡喃艾杜糖醛酸)-(1→4)-2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖昔九钠盐(IP3)。所得的产物经¹H NMR、¹³C NMR和HRMS等确证了结构, 可以作为质量研究的对照物。

关键词: 磺达肝癸钠; 有关物质; 杂质合成; 抗血栓药物; 质量控制

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)11-1280-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.008

Synthesis of the Related Substances of Fondaparinux Sodium Injection

GAN Hao^{1,2}, XU Shanshan¹, ZHOU Xize¹, LI Zhenzhong¹

(1. Tianjin Chase Sun Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 301700; 2. Hubei Enoray Biopharmaceutical Co., Ltd., Huangmei 435501)

ABSTRACT: To conduct the quality control of fondaparinux sodium injection, three related substances were synthesized, including methyl O-(2-deoxy-6-O-sulfo-2-amino- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-O-(β -D-glucopyranosyluronate)-(1→4)-O-(2-deoxy-3,6-di-O-sulfo-2-amino- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-O-(2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-deoxy-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranoside), octasodium salt (IP1), methyl-O-(4-deoxy-2-O-sulfo- α -L-threo-hex-4-enopyranosyluronate)-(1→4)-O-(2-deoxy-6-O-sulfo-2-sulfamino- α -D-glucopyranoside), tetrasodium salt (IP2), methyl-O-(2-deoxy-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-O-(β -D-glucopyranosyluronate)-(1→4)-O-(2-deoxy-3,6-di-O-sulfo-2-amino- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-O-(2-O-sulfo- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-deoxy-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- α -D-glucopyranoside), nonasodium salt (IP3). Their structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS.

Key Words: fondaparinux sodium; related substances; synthesis of impurities; anticoagulant; quality control

磺达肝癸钠(fondaparinux sodium, 1), 化学名为甲基-O-(2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(β -D-吡喃葡萄糖醛酸)-(1→4)-O-(2-脱氧-3,6-O-二磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(2-O-磺酸基- α -L-

吡喃艾杜糖醛酸)-(1→4)-2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖昔十钠盐, 是第一个选择性抑制Xa因子的化学合成抗血栓药物, 由法国赛诺菲公司研发, 后授权给GSK, 2001年、2002年分别在欧洲、美国上市, 2008年在中国上市, 临床用于治疗和预防深部静脉血栓的药物。**1**是一个完全化学合成的药物, 与传统的由生物物质获取的抗血栓制剂相比更加优越^[1-2]。

有关物质研究是新药开发的重要内容, 不但

收稿日期: 2019-05-22

作者简介: 干 浩(1981—), 男, 高级工程师, 从事药物合成研究。

Tel: 18698060687

E-mail: create_0730@163.com

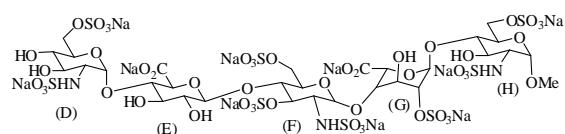


图 1 磺达肝癸钠 (1) 的化学结构式

Fig.1 Chemical Structure of Fondaparinux Sodium (1)

为原料药与制剂工艺过程的质量控制提供依据, 更符合质量源于设计 (QbD) 指导原则。**1** 注射液采用的是终端灭菌工艺 (121 °C, 15 min), 高温条件下**1** 降解产生 3 个杂质: IP1、IP2、IP3, 美国药典 40 版 (USP 40) 的检测方法相对于主峰**1** 的保留时间 (RRT) 分别是 0.35、0.48、0.76 (USP 40, 2016: 4324-4327); 可接受的标准分别为不超过 1.0%、0.15% 和 1.0% (USP 40, 2016: 4327-4330)。根据**1** 的结构特点, 初步分析酸性条件下能够较为方便地获得有关物质 IP1 和 IP3; 参考依诺肝素钠制备工艺能较为方便地获得有关物质 IP2。本研究对 IP1、IP2 和 IP3 进行了合成 (图 2)。

我们以**1** 为起始原料, 用盐酸调至 pH 2.0 ~ 2.5, 控制反应时间, **1** 选择性脱除 D 单糖与 F 单糖 2- 位氨基上的磺酸基而生成甲基 -O-(2- 脱氧 -6-O- 磺酸基 -2- 氨基 - α -D- 吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(β -D- 吡喃葡萄糖醛酸)-(1→4)-O-(2- 脱氧 -3,6-O- 二磺酸基 -2- 氨基 - α -D- 吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(2-O- 磺酸基 - α -L- 吡喃艾杜糖醛酸)-(1→4)-2- 脱氧 -6-O- 磺酸基 -2- 磺酰胺基 - α -D- 吡喃葡萄糖昔八钠盐 (IP1)。该反应条件温和, 易于操作, 尽管有其他降解杂质产生, 可通过制备液相纯化, 总收率 45% (图 2)。

考虑到**1** 是肝素钠关键戊糖结构, 参考文献中依诺肝素钠的制备工艺^[6], 以**1** 与苄索氯胺反应生产磺达苄索氯胺盐**2**, 后与氯苄生产磺达苄酯**3**, **3** 在氢氧化钠作用下发生降解反应生成甲基 -O-(4- 脱氧 -2- 磺酰基 - α -L- 吡喃 - 己 -4- 烯糖酸)-(1→4)-2- 脱氧 -6-O- 磺酸基 -2- 磺酰胺基 - α -D- 吡喃葡萄糖四钠盐 (IP2), 该反应条件温和, 易于操作, 仅最终产品需要纯化, 总收率 27% (图 2)。

以**1** 为起始原料, 严格控制 pH 3.4 ~ 3.6 和反

应时间制得甲基 -O-(2- 脱氧 -6-O- 磺酸基 -2- 磺酰胺基 - α -D- 吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(β -D- 吡喃葡萄糖醛酸)-(1→4)-O-(2- 脱氧 -3,6-O- 二磺酸基 -2- 氨基 - α -D- 吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(2-O- 磺酸基 - α -L- 吡喃艾杜糖醛酸)-(1→4)-2- 脱氧 -6-O- 磺酸基 -2- 磺酰胺基 - α -D- 吡喃葡萄糖昔九钠盐 (IP3)。该反应条件温和, 易于操作, 总收率 30% (图 2)

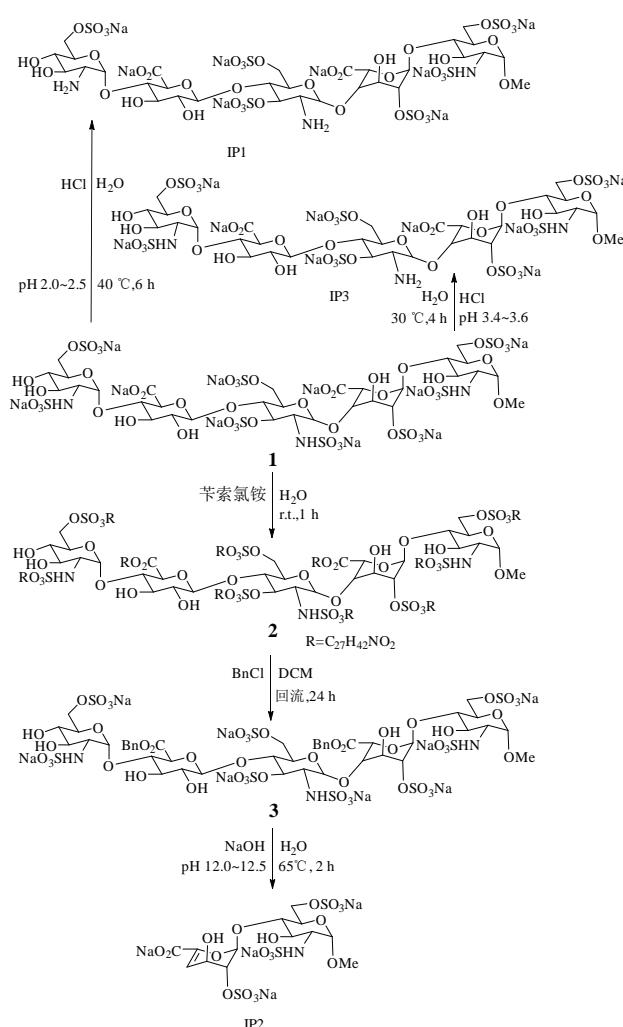
图 2 **1** 注射液有关物质的合成路线

Fig.2 Synthetic Routes of Related Substances of Fondaparinux Sodium Injection

实验部分

e2695 型高效液相色谱仪、2489 型半制备液相色谱仪 (美国 Waters 公司); 6520 Q-TOF 型高分辨质谱仪 (美国 Agilent 公司); AM 400 NMR 型核磁共振仪 (德国 Bruker

公司)。

1 原料药 (天津红日药业股份有限公司, 纯度>99.0%), 苷索氯胺(迪氏曼国际贸易(上海)有限公司, 纯度99.3%), 氯苄(国药集团, 纯度98.5%), 甲醇、二氯甲烷、氯化钠、氢氧化钠、盐酸均为分析纯。

甲基-O-(2-脱氧-6-O-磺酸基-2-氨基- α -D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(β -D-吡喃葡萄糖醛酸)-(1→4)-O-(2-脱氧-3,6-O-二磺酸基-2-氨基- α -D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(2-O-磺酸基- α -L-吡喃艾杜糖醛酸)-(1→4)-2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖苷八钠盐 (IP1)

将**1**(1.5 g, 0.87 mmol)溶于水(30 ml)中, 加入6 mol/L盐酸(约2.5 ml)调至pH 2.0~2.5, 40 °C反应6 h。反应完毕加4 mol/L氢氧化钠溶液(约10 ml)调至中性, 减压浓缩得白色固体IP1粗品(2 g), 加水(30 ml)溶解, 分15次上样于离子色谱制备柱(色谱柱 DIONEX CarboPac柱, 15 mm×250 mm, 5 μm);流动相117 g/L氯化钠溶液-水, 梯度洗脱, 表1), 收集6.0~8.5 min流分, 浓缩脱盐得白色固体IP1(0.59 g, 45%), 纯度96.3%[HPLC归一化法: 色谱柱以季铵阴离子薄壳树脂为填充剂的聚合阴离子交换柱(预柱 Dionex CarboPacTM PA 1, 4 mm×50 mm, 10 μm; 色谱柱 Dionex CarboPacTM PA 1, 4 mm×250 mm10 μm; 流动相A水(1 L超纯水中加入约10 μl二甲亚砜, 0.22 μm滤膜过滤, 如基线产生正相漂移, 则增加二甲亚砜的用量, 反之则减少, 实际用量10~25 μl不等), 流动相B 11.69%氯化钠溶液(取优级纯氯化钠116.9 g, 加超纯水溶解并稀释至1 L, 0.22 μm滤膜过滤), 梯度洗脱见表2; 流速1 ml/min; 检测波长 210 nm; 柱温 25 °C; 相对保留时间0.35]。mp 234.6~236.4 °C。ESI-HRMS(*m/z*): 738.453 1[M-2Na]²⁻, 727.462 2[M-3Na+H]²⁻; ¹H NMR(400 MHz, D₂O)和¹³C NMR(100 MHz, D₂O)见表3。

甲基-O-(4-脱氧-2-磺酰基- α -L-吡喃-己-4-烯糖酸)-(1→4)-2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖苷四钠盐 (IP2)

将**1**(3 g, 1.74 mmol)溶于水(60 ml)中, 缓

慢加入溶于水(90 ml)的苄索氯胺(纯度99.3%, 9 g, 20.08 mmol), 室温反应1 h, 过滤, 滤饼用水洗涤后烘干, 得白色固体**2**(8.5 g)。溶于二氯甲烷(110 ml)中, 室温加入氯化苄(纯度98.5%, 5 g, 39.68 mmol), 加热回流反应24 h, 得澄清液体, 倒入无水甲醇(220 ml)中, 过滤, 滤饼用无水甲醇洗涤后烘干, 得白色固体**3**(1.9 g), 溶于水(60 ml)中, 加4 mol/L氢氧化钠溶液(约6 ml)调至pH 12.0~12.5, 65 °C反应2 h, 冷却至室温, 反应液倒入无水甲醇(240 ml)中, 过滤, 滤饼用无水甲醇洗涤后烘干, 所得IP2粗品(1.2 g)溶于水(18 ml)中, 分9次上样于DIONEX CarboPac柱(15 mm×250 mm, 5 μm), 以117 g/L氯化钠溶液-水梯度洗脱(表1), 收集11~14.5 min流份, 浓缩脱盐得白色固体IP2(0.32 g, 27%), 纯度99.4%[HPLC归一化法, 条件同IP1, 相对保留时间0.48]。mp 127.6~129.2 °C。ESI-HRMS(*m/z*): 655.921 1[M-Na]⁺, 633.940 7[M-2Na+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, D₂O)和¹³C NMR(100 MHz, D₂O)见表3。

甲基-O-(2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(β -D-吡喃葡萄糖醛酸)-(1→4)-O-(2-脱氧-3,6-O-二磺酸基-2-氨基- α -D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(2-O-磺酸基- α -L-吡喃艾杜糖醛酸)-(1→4)-2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基- α -D-吡喃葡萄糖苷九钠盐 (IP3)

将**1**(1.5 g, 0.87 mmol)溶于水(30 ml)中, 加入6 mol/L盐酸(2 ml)调至pH 3.4~3.6, 30 °C反应4 h。反应完毕加4 mol/L氢氧化钠溶液(6 ml)调至中性, 减压浓缩得白色固体物IP3粗品(1.9 g), 加水(30 ml)溶解, 分15次上样于DIONEX CarboPac柱(15 mm×250 mm, 5 μm), 以117 g/L氯化钠溶液-水梯度洗脱(表1), 收集14~16.5 min流份, 浓缩脱盐得白色固体IP3(0.42 g, 30%)。纯度100.0%[HPLC归一化法, 条件同IP1, 相对保留时间0.76]。mp 218.5~220.3 °C。ESI-HRMS(*m/z*): 1479.942 5[M-SO₃Na-2Na+4H]⁺, 672.509 2[M-SO₃Na-8Na+7H]²⁻; ¹H NMR(400 MHz, D₂O)和¹³C NMR(100 MHz, D₂O)见表3。

表 1 1 有关物质的制备液相洗脱条件

Tab.1 The Preparative Performance Liquid Chromatography Elution Condition of Related Substances of 1

t/min	IP1		IP2		IP3	
	流动相A/%	流动相B/%	流动相A/%	流动相B/%	流动相A/%	流动相B/%
0	50	50	50	50	60	40
4	50	50	50	50	60	40
20	85	15	85	15	90	10
25	85	15	85	15	90	10
30	20	80	20	80	20	80
35	20	80	20	80	20	80

表 2 1 有关物质的纯度检测洗脱条件

Tab.2 The Testing of Purity Elution Condition of Related Substances of 1

t/min	0	5	25	30	35	50
流动相A/%	50	50	10	10	50	50
流动相B/%	50	50	90	90	50	50

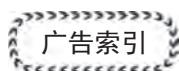
表 3 1 及其有关物质的氢谱与碳谱数据归属

Tab.3 The ¹H NMR and ¹³C NMR Assignment of 1 and Its Related Substances

位置	¹ H NMR δ				¹³ C NMR δ			
	1	IP1	IP2	IP3	1	IP1	IP2	IP3
D糖	1 5.58 (J=4.0 Hz)	5.65 (J=4.0 Hz)		5.63 (J=3.6 Hz)	100.22	99.34		99.8
	2 3.23	3.29		3.19	60.59	59.71		60.2
	3 3.57	3.58		3.53	71.20	70.91		71.3
	4 3.54	3.63		3.51	73.77	72.90		73.4
	5 3.85	3.90		3.79	72.42	71.78		72.2
	6 4.30, 4.09	4.36, 4.19		4.21, 4.10	69.35	68.16		68.6
E糖	1 4.58 (J=8.0 Hz)	4.60 (J=8.0 Hz)		4.55 (J=7.8 Hz)	103.80	103.80		103.8
	2 3.38	3.42		3.35	75.40	74.68		75.0
	3 3.78	3.82		3.73	78.89	77.66		78.2
	4 3.79	3.86		3.74	78.93	78.11		79.1
	5 3.80	3.89		3.75	79.49	78.16		79.2
	6				177.93	176.84		177.2
F糖	1 5.47 (J=3.2 Hz)	5.44 (J=3.6 Hz)		5.40 (J=3.2 Hz)	98.80	92.87		93.4
	2 3.40	3.45		3.66	59.29	55.55		55.5
	3 4.27	4.09		4.52	78.73	70.83		77.2
	4 3.94	3.79		3.98	75.58	78.40		74.4
	5 4.11	3.98		4.20	72.23	69.72		65.2
	6 4.46, 4.24	4.46, 4.28		4.44, 4.26	68.62	67.39		67.8
G糖	1 5.12 (J=3.6 Hz)	5.26 (J=3.2 Hz)	5.47 (J=3.2 Hz)	5.17 (J=2.8 Hz)	102.17	100.57	100.9	101.1
	2 4.25	4.34	4.53	4.26	79.65	74.68	81.35	75.2
	3 4.09	4.38	4.30	4.11	72.46	64.86	77.67	73.2
	4 4.10	4.20	5.94 (J=4.0 Hz)	4.13	72.78	72.38	109.1	71.6
	5 4.70	4.96		4.85	72.70	69.04	147.4	69.5
	6				176.80	177.01	171.7	177.2
H糖	1 4.97 (J=3.6 Hz)	5.03 (J=3.6 Hz)	5.00 (J=3.2 Hz)	4.93 (J=2.8 Hz)	100.94	100.04	99.58	100.5
	2 3.25	3.30	3.25	3.20	60.37	59.66	60.07	60.1
	3 3.62	3.70	3.68	3.60	71.64	71.61	69.17	71.2
	4 3.74	3.76	3.80	3.70	78.65	79.41	71.87	80.0
	5 3.92	4.02	3.96	3.92	72.23	70.33	70.67	70.8
	6 4.38, 4.33	4.36, 4.29	4.34, 4.24	4.28, 4.21	68.97	68.77	66.02	69.2
OMe	3.36	3.43	3.38	3.41	58.09	57.25	58.25	57.7

参考文献:

- [1] 干 浩, 李振重, 韩 健, 等. 磺达肝癸钠关键中间体异构体的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(10): 1229-1234.
- [2] 侯文锋, 韩芙蓉, 李振重, 等. 磺达肝癸钠合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(2): 233-240.
- [3] DSD. USP Monographs: fondaparinux sodium [EB/OL]. https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp38/data/v38s32/usp38nf33s2_m773.html.
- [4] DSD. USP Monographs: fondaparinux sodium injection [EB/OL]. <http://www.doc88.com/p-2129644922094.html>.
- [5] ZHANG G Q, JIN H Z, ZHAO Y Y, et al. An efficient anticoagulant candidate: Characterization, synthesis and *in vivo* study of a fondaparinux analogue Rrt1. 17 [J]. Eur J Med Chem, 2017, 131(47): 17394-17405.
- [6] 河北常山生化药业股份有限公司. 一种依诺肝素钠的制备方法: 中国, 102050888A [P]. 2011-05-11.



封二: 上海合全药物研发有限公司

封三: 天津市天大天发科技有限公司

封底: 罗迪格(北京)机械设备有限公司

中彩插 1: 上海欧洁洁净室技术股份有限公司

中彩插 2: 鲁南厚普制药有限公司