普乐沙福有关物质的合成

赵利枝[1]，田　博[2]，崔　强[2]，邓　容[1]，张贵民[1]*

（1. 鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 276005；
2. 北京沣瑞医药科技有限公司，北京 100176）

摘要：为控制普乐沙福原料药的质量，设计合成了 3 个工艺杂质，分别是 1,11- 双［4-［(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基）甲基］苯甲基］-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷盐酸盐（有关物质 A 盐酸盐）、1,4- 双［4-［(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基）甲基］-苯甲基］-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷盐酸盐（有关物质 B 盐酸盐）和 1,8- 双［4-［(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基）甲基］苯甲基］-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷盐酸盐（有关物质 C 盐酸盐），结构经 ^{1}H NMR 和 MS 确证，纯度均≥ 99%。该研究为普乐沙福的质量研究提供了参照品，其中有关物质 A 盐酸盐和 B 盐酸盐的合成路线为首次报道。

关键词：普乐沙福；有关物质；合成

中图分类号：TQ460.6；R979.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)05-0658-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.009

Synthesis of the Related Substances of Plerixafor

ZHAO Lizhi[1], TIAN Bo[2], CUI Qiang[2], DENG Rong[2], ZHANG Guimin[1]*

(*1. National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276005; 2. Beijing Fengrui Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Beijing 100176*)

ABSTRACT: Three impurities of plerixafor were synthesized with the purity more than 99 % , which named 1,11-*bis*[4-[(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-1-yl)methyl]benzyl]-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane hydrochloride (related substance A hydrochloride), 1,4-*bis*[4-[(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-1-yl)methyl]benzyl]-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane hydrochloride (related substance B hydrochloride) and 1,8-*bis*[4-[(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-1-yl)methyl]benzyl]-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane hydrochloride (related substance C hydrochloride), and their chemical structure were confirmed by ^{1}H NMR and ESI-MS. The synthesis routes of the related substances A hydrochloride and B hydrochloride had been reported at the first time. They can be used as the references for the quality study of plerixafor.

Key Words: plerixafor; related substance; synthesis

普乐沙福（plerixafor，**1**）是由美国健赞公司研发的一款造血干细胞激活剂，同时也是趋化因子受体（chemokine receptor，CXCR4）拮抗药[1—2]，可与粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）联合应用，将造血干细胞（hematopoietic stem cells，HSC）释放入至周围血液中，以便于完成非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤患者的 HSC 采集与自体移植[3]。2008 年 12 月，其注射液经美国 FDA 批准上市，商品名为 Mozobil®，2018 年在国内获批上市[4]。

文献[5—6]报道了 **1** 的多种合成路线，但工业生产中仍以原研公司的方法为主，具体如图 1 所示。以 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷（**2**）为起始物料，经三氟乙酸乙酯酰化得 1,1',1''-(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,4,8- 三基）三（2,2,2- 三氟乙酮）(**3**)，**3** 与 1,4- 对二氯苄在碳酸钾的碱性条件下，经取代反应生成六 - 三氟乙酰基普乐沙福（**4**），最后在碱性条件下水

收稿日期：2023-12-13

作者简介：赵利枝（1972—），女，主任药师，从事药物合成工艺研发。
通信作者：张贵民（1969—），男，研究员，从事药物研发及工程化研究。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

解，得到目标产品 **1**。该路线的总收率为 44.20%（以 **2** 计），产品纯度为 99.88%。

上述 **1** 的合成工艺中，存在 3 个潜在的工艺杂质，即有关物质 A、有关物质 B 和有关物质 C[7—8]，如图 2 所示。

在碱性条件下，**3** 与对二氯苄发生取代反应，酰胺键可能断裂，生成 1,1'-(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,11- 二基）双（2,2,2- 三氟乙酮）(**5**)、1,1'-(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,4- 二基）双（2,2,2- 三氟乙酮）(**6**) 或 1,1'-(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,8- 二基）双（2,2,2- 三氟乙酮）(**7**)；随后与对二氯苄和中间体 **3** 发生取代反应，生成相应的 4,8- 双 [4-[(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -4,8,11- 三氟乙酰基)-1- 基] 甲基] 苄基 -1,11- 二氟乙酰基 -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 (**5'**)，1,4- 双 [4-[(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -4,8,11- 三氟乙酰基)-1- 基] 甲基] 苄基 -8,11- 二氟乙酰基 -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 (**6'**)，1,8- 双 [4-[(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -4,8,11- 三氟乙酰基)-1- 基] 甲基] 苄基 -4,11- 二氟乙酰基 -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 (**7'**)，最后在碱性条件下水解，分别生成有关物质 A、有关物质 B 和有关物质 C。

本研究设计并制备有关物质 A、有关物质 B 和有关物质 C，期望为 **1** 的工艺合成提供一定的参考。

结合上述中 **1** 的合成路线，设计了有关物质 A 的合成路线（图 3）。以 **3** 为起始物，与对二溴苄发生烷基化反应，得 11-(4- 溴甲基）苄基 -1,4,8- 三（三氟乙酰基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 (**8**)；另外以 **2** 为起始物，与 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA)、二碳酸二叔丁酯 [(Boc)$_2$O] 经缩合、酰胺化和水解反应，得 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,11- 二羧酸二叔丁酯 (**11**)；最后，**8** 与 **11** 未保护的氨基发生烷基化反应，得 4,8- 双 [4-[(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -4,8,11- 三氟乙酰基)-1- 基] 甲基] 苄基 -1,11- 二羧酸二叔丁酯基 -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 (**12**)，**12** 在碱性条件下水解生成 4,8- 双 [4-[1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基] 甲基] 苄基 -1,11- 二羧酸二叔丁酯基 -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 (**13**)，然后经脱保护，得有关物质 A 盐酸盐。总收率 48.27%（以 **2** 计），纯度 99.24%。

2 与草酸二乙酯经酰胺化反应，得 1,5,8,12- 四氮杂双环 [10.2.2] 十六烷 -13,14- 二酮 (**14**)，**14** 未保护的氮与 **8** 经烷基化反应得 5,8- 双 [4-[[4,8,11- 三 (2,2,2- 三氟乙酰基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基]- 甲基] 苄基]-1,5,8,12- 四氮杂双环 [10.2.2] 十六烷 -13,14- 二酮 (**15**)，在碱性条件下脱去三氟乙酰基，得 5,8- 双 [4-[(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基)- 甲基] 苄基]-1,5,8,12- 四氮杂双环 [10.2.2] 十六烷 -13,14- 二酮 (**16**)，**16** 经水解反应得有关物质 B

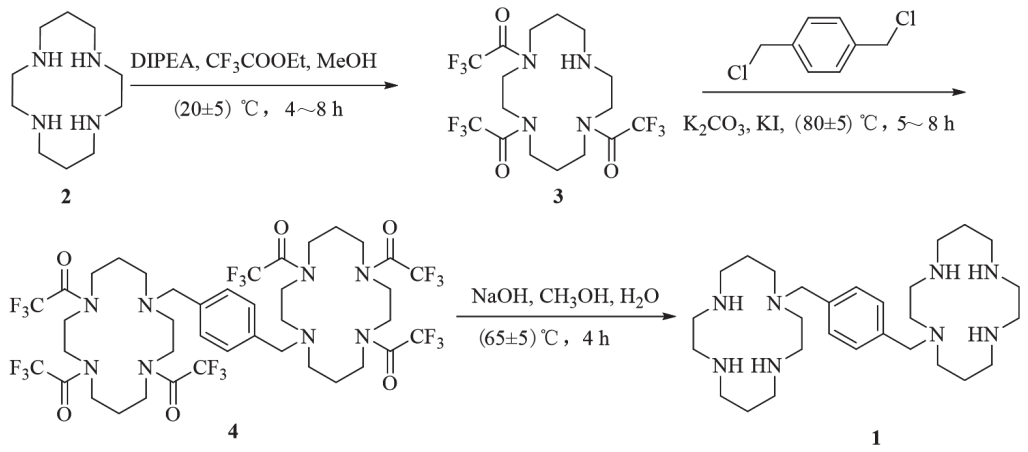


图 1　1 的原研合成路线

Fig.1　Original Synthetic Route of **1**

盐酸盐（图 4）。总收率 53.32％（以 **2** 计），纯度 99.11％。

专利 CN 107586280A[9] 报道了有关物质 C 的合成路线（图 5）。以 **2** 为起始物，与对甲苯磺酰氯发生酰胺化反应，得 1,8- 二甲苯磺酰基 -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷（**24**），**24** 与 **8** 经烷基化、水解反应，得 1,1'-[[[(4,11- 二甲苯磺酰基 -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,8- 二基）双（亚甲基）] 双 (4,1- 亚苯基）] 双（亚甲基）] 双 (1,4,8,11- 四氮杂环十四烷）(**26**），**26** 与萘经取代反应，得有关物质 C 盐酸盐。该路线有

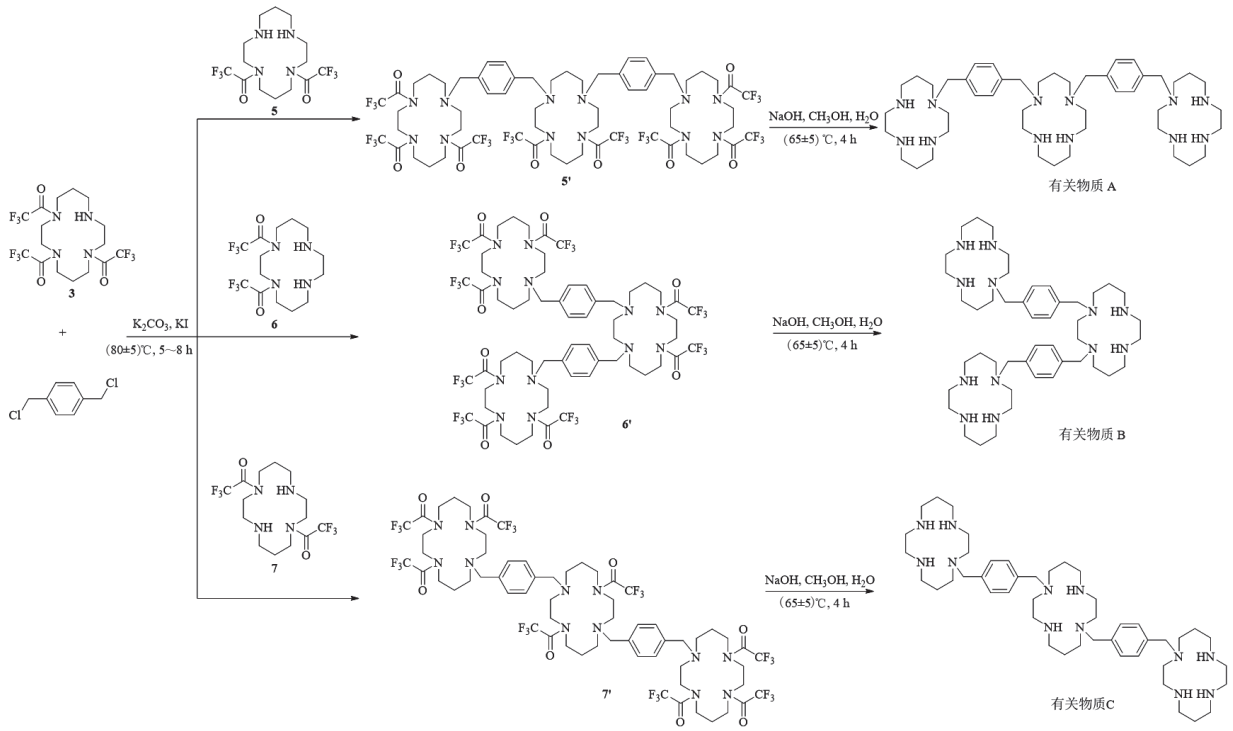


图 2　有关物质 A、B 和 C 的可能路径

Fig.2　The Possible Paths of Related Substances A, B and C

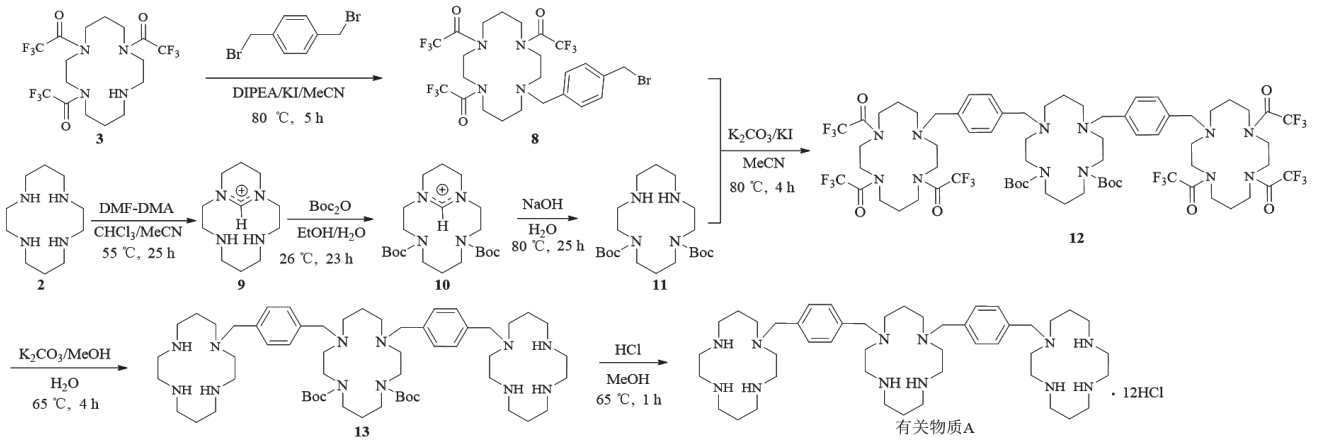


图 3　有关物质 A 盐酸盐的合成路线

Fig.3　Synthetic Route of the Related Substance A Hydrochloride

以下缺点：①制备 **24** 时，反应位点选择性差，副产物较多，且极性相近，难以通过柱色谱法除去；②涉及吡啶、钠等高毒性、高活性物料，安全性较差。

结合上述 **1** 的合成路线和专利 CN 107586280A，设计了有关物质 C 的合成路线（图 6）。以 **2** 为起始物，与甲醛经成环反应，再用溴化苄保护 1 位 -N 和 8 位 -N，然后脱缩醛保护，得 1,8- 二苄基 -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷（**19**）。用 $(Boc)_2O$ 保护 **19** 的 4 位 -N 和 11 位 -N，经氢气还原得 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,8- 二羧酸二叔丁酯（**21**）。化合物 **21** 和 **8** 经烷基化反应、脱保护得有关物质 C 盐酸盐。总收率 27.99%（以 **2** 计），纯度 99.76%。该路线在上保护基团时选择性高，副产物少；且操作简单，未涉及高毒性、高危性试剂，安全性高。

实验部分

1,11- 双［4-［(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基)- 甲基］苯甲基］-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷盐酸（有关物质 A 盐酸盐）

将 **3**（33.75 g，0.069 mol，北京沣瑞医药科技有限公司）、二溴对二甲苯（36.51 g，0.138 mol）、碘化钾（2.52 g，0.015 mol）、*N*,*N*- 二异丙基乙基胺（9.00 g，0.070 mol）和乙腈（448 mL）加至 1 L 反应瓶中，控温于 80 ℃，反应 25 h。反应液减压浓缩，经柱色谱［洗脱液：石油醚和乙酸乙酯（体积比 4 ∶ 1）］分离纯化，浓缩得浅黄色油状物 **8**（37.06 g，79.87%）。ESI-MS（*m*/*z*）：671.12［M+H］$^+$。

将 **2**（20.00 g，0.10 mol，武汉绿合医药科技有限公司）、DMF-DMA（11.90 g，0.10 mol）和氯仿（133 mL）加至 500 mL 反应瓶中，控温于 55 ℃，反

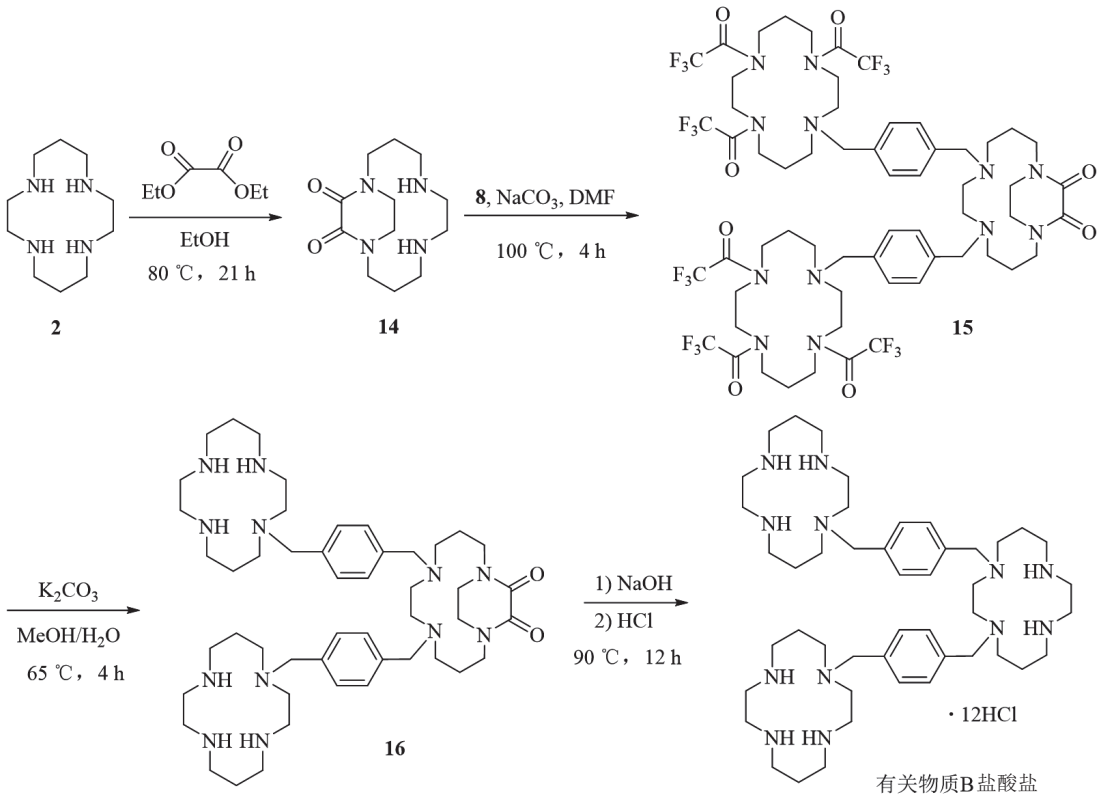


图 4　有关物质 B 盐酸盐的合成路线

Fig.4　Synthetic Route of the Related Substance B Hydrochloride

应 25 h。反应液减压浓缩，得红棕色油状物 **9**(25.30 g，119.92 %)。ESI-MS(*m*/*z*)：212.19[M+H]$^+$。直接用于下一步。

将 **9**(25.30 g，0.1197 mol) 和水 (100 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，搅拌混匀后加入 $(Boc)_2O$(43.58 g，0.20 mol) 的乙醇 (200 mL) 溶液，控温于 26 ℃，反应 23 h。反应液减压浓缩得黄色油状物 **10**(41.11 g，83.44%)。ESI-MS(*m*/*z*)：412.29[M+H]$^+$。

将 **10**(41.11 g，0.10 mol) 和乙醇 (150 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，搅拌混匀后加入氢氧化钠 (59.93 g，1.50 mol) 的水 (150 mL) 溶液，控温于 80 ℃，反应 25 h。反应液减压浓缩，用二氯甲烷 (500 mL) 萃取，有机相减压浓缩，经柱色谱 [洗脱液：石油醚和乙酸乙酯 (体积比 10 ： 1)] 分离纯化，得

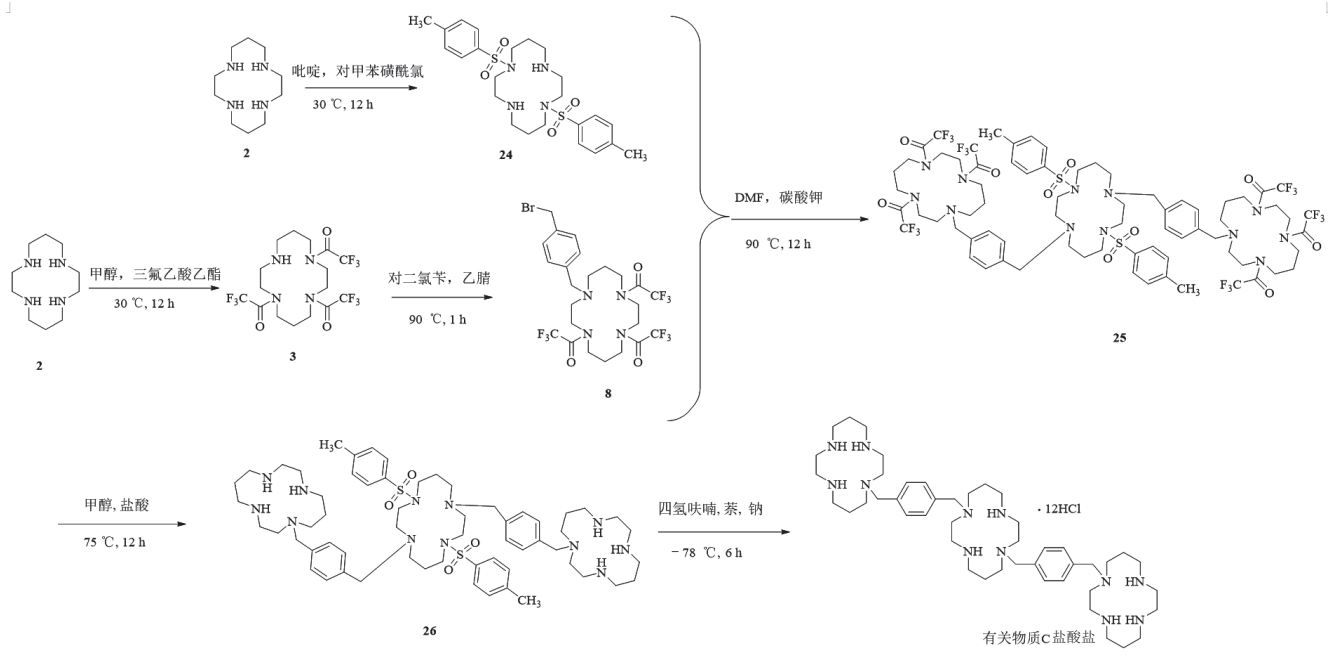


图 5　有关物质 C 盐酸盐的文献合成路线

Fig.5　Synthetic Route of the Related Substance C Hydrochloride in Literature

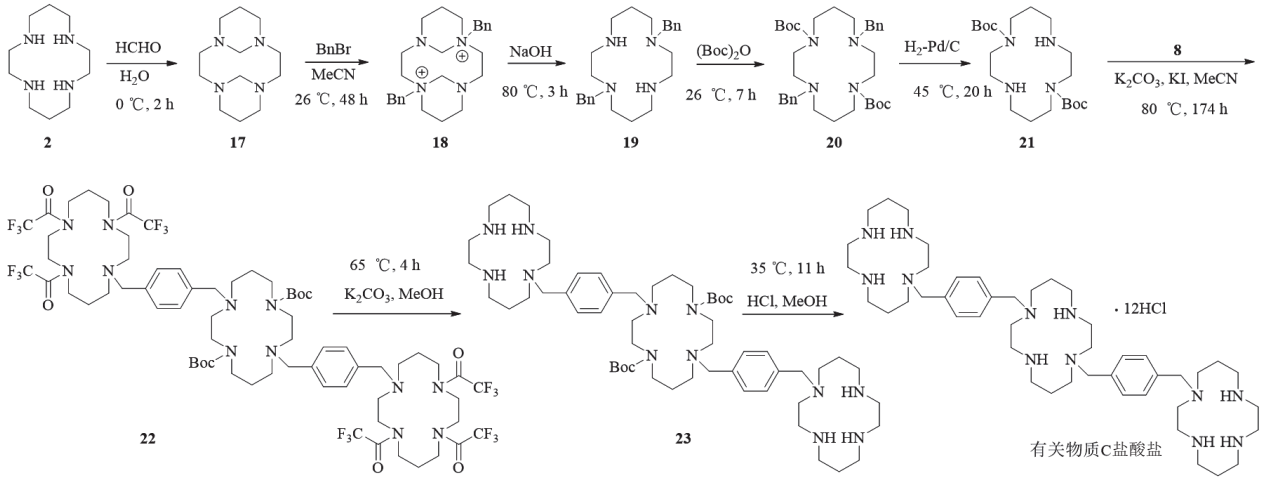


图 6　有关物质 C 盐酸盐的合成路线

Fig.6　Synthetic Route of the Related Substance C Hydrochloride

黄色油状物 **11**(29.30 g，73.23％)。ESI-MS(*m*/*z*)：401.30[M+H]$^+$。

将 **11**(3.00 g，0.007 5 mol)、**8**(14.06 g，0.021 mol)、碳酸钾(2.27 g，0.016 mol)、碘化钾(0.62 g，0.003 7 mol)和 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(75 mL)加至 250 mL 反应瓶中，控温于 80 ℃，反应 4 h。反应液减压浓缩，经柱色谱[洗脱液：石油醚和乙酸乙酯(体积比 1 ∶ 1)]分离纯化，浓缩洗脱液得浅黄色油状物 **12**(9.03 g，76.26％)。ESI-MS(*m*/*z*)：1 581.69[M+H]$^+$。

将 **12**(3.01 g，0.001 9 mol)、碳酸钾(2.70 g，0.019 5 mol)、甲醇(75 mL)和水(9 mL)加至 250 mL 反应瓶中，混合溶清，控温于 65 ℃，反应 4 h。反应液减压浓缩得黄色油状物 **13**(2.04 g，106.81％)，ESI-MS(*m*/*z*)：1 005.79[M+H]$^+$。

将 **13**(2.04 g，0.002 0 mol)、12 mol/L 浓盐酸(20 mL)和甲醇(75 mL)加至 250 mL 反应瓶中，控温于 65 ℃，反应 1 h。反应液减压浓缩，过滤，经无水硫酸钠干燥后，得白色固体，即有关物质 A 盐酸盐(2.24 g，88.88％)。mp 281.9 ～ 283.7 ℃。纯度 99.24％[HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent Infinity Lab Poroshell 120 PFP 柱(4.6 mm×250 mm，4.0 μm)；流动相 A 为 0.01 mol/L 磷酸氢二钠溶液(用磷酸调至 pH 3.0)，B 为甲醇，梯度洗脱(0—37 min，A 45％；37—50 min，A 45％—20％；50—60 min，A 20 ％ —45 ％；60—80 min，A 45 ％；80.01—85 min，A 45％—55％)；柱温 40 ℃；检测波长 215 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。有关物质 A 保留时间为 12.57 min，**1** 的保留时间为 10.43 min]。^{1}H NMR(400 MHz, D_2O)δ: 7.61(s, 8H), 4.39 ～ 4.45(m, 8H), 3.55 ～ 3.59(m, 24H), 3.31 ～ 3.36(m, 24H), 2.15(s, 12H)；ESI-MS(*m*/*z*)：403.40[1/2M+H]$^+$。

1,4-双[4-[(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)-甲基]苯甲基]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷盐酸盐(有关物质 B 盐酸盐)

将 **2**(18.00 g，0.090 mol)和乙醇(270 mL)加至 500 mL 反应瓶中，搅拌混匀后，加草酸二乙酯(13.14 g，0.090 mol)，控温于 80 ℃，反应 21 h。反应液减压浓缩至干，得淡黄色油状物 **14**(24.04 g，105.20％)；ESI-MS(*m*/*z*)：255.17[M+H]$^+$。

将 **14**(4.10 g，0.016 mol)、**8**(21.91 g，0.033 mol)、碳酸钾(3.69 g，0.027 mol)和 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(160 mL)加至 500 mL 反应瓶中，控温于 100 ℃，反应 4 h。反应液减压浓缩，然后加入二氯甲烷(50 mL)、水(50 mL)，萃取分液，有机相减压浓缩得浅黄色油状物 **15**(17.50 g，76.16％)；ESI-MS(*m*/*z*)：1 435.56[M+H]$^+$。

将 **15**(15.00 g，0.0279 mol)、碳酸钾(8.60 g，0.06 mol)、甲醇(250 mL)和水(20 mL)加至 1 000 mL 反应瓶中，控温于 65 ℃，反应 4 h，。反应液减压浓缩得黄色油状物 **16**(24.00 g，267.56％)。ESI-MS(*m*/*z*)：859.66[M+H]$^+$。

将 **16**(24.00 g，0.0279 mol)和 5 mol/L 氢氧化钠溶液(200 mL)加至 1 000 mL 反应瓶中，控温于 90 ℃，反应 12 h，降温至 －10 ℃，用 12 mol/L 盐酸调至 pH 13。反应液用二氯甲烷(300 mL)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液用 12mol/L 盐酸调至 pH 2，减压浓缩至干得白色固体，用乙醇和水(体积比 3 ∶ 1)的混合溶液(30 mL)重结晶，得白色固体，即有关物质 B 盐酸盐(8.7 g，25.05％)。mp 241.2 ～ 243.3 ℃。纯度 99.11％(HPLC 条件同有关物质 A。有关物质 B 保留时间为 30.07 min)。^{1}H NMR(400 MHz, D_2O)δ: 7.58(s, 8H), 4.34(s, 4H), 4.28(s, 4H), 3.62(s, 8H), 3.48 ～ 3.54(m, 12H), 3.32 ～ 3.41(m, 24H), 3.17(s, 4H), 2.13 ～ 2.20(m, 12H)；ESI-MS(*m*/*z*)：805.85[M+H]$^+$。

1,8-双[4-[(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)-甲基]苯甲基]-1,4,8,11-四氮杂环十四烷盐酸盐(有关物质 C 盐酸盐)

将 **2**(20.00 g，0.10 mol)和 水(200 mL)加至 500 mL 反应瓶中，搅拌混匀后，控温 0 ℃，滴加 37％甲醛水溶液(17.9 mL)，反应 2 h。反应液过滤，于 60 ℃减压干燥得白色固体 **17**(20.15 g，89.98 ％)。mp 132.5 ～ 135.8 ℃；ESI-MS(*m*/*z*)：225.21[M+H]$^+$。

将 **17**(20.15 g，0.0898 mol)、溴苄 (30.20 g，0.176 mol) 和乙腈 (200 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，控温 26 ℃，反应 48 h。反应液过滤，滤饼用乙腈 (50 mL) 洗涤，于 50 ℃减压干燥后得白色固体 **18**(45.50 g，124.59%)。mp 176.5 ～ 178.8 ℃；ESI-MS(*m*/*z*): 407.30[M+H]$^+$。

将 **18**(45.50 g，0.117 9 mol)、氢氧化钠 (20.00 g，0.5 mol) 和水 (200 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，控温于 80 ℃，反应 3 h 后，降至 26 ℃继续反应 16 h。将反应液降至 －5 ℃，用二氯甲烷 (150 mL×2) 萃取，有机相合并后用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩至干，得黄色油状物 **19**(47.65 g，111.88%)；ESI-MS(*m*/*z*): 381.29[M+H]$^+$。

将 **19**(47.65 g，0.125 2 mol) 和二氯甲烷 (300 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，控温于 5 ℃，滴加 $(Boc)_2O$(61.20 g，0.28 mol)，继续反应 7 h。反应液减压浓缩至干，得浅黄色油状物 **20**(59.62 g，82.00%)。ESI-MS(*m*/*z*): 581.39[M+H]$^+$。

将 **20**(11.50 g，0.020 mol)、钯炭 (10%，5.60 g) 和甲醇 (200 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，控温于 45 ℃，反应 20 h。反应液过滤，滤液减压浓缩，经柱色谱 (条件同化合物 **11**) 分离纯化，得无色油状物 **21**(5.97 g，75.28 %)；ESI-MS(*m*/*z*): 401.30[M+H]$^+$。

将 **21**(5.97 g，0.015 mol)、**8**(20.00 g，0.03 mol)、碳酸钾 (4.50g，0.033 mol)、碘化钾 (1.12 g，0.006 7 mol) 和乙腈 (150 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，控温于 80 ℃，反应 174 h。反应液减压浓缩，用乙酸乙酯 (150 mL) 和水 (150 mL) 萃取，静置分层，有机相减压浓缩，得浅黄色油状物 **22**(15.00 g，63.64%)，ESI-MS(*m*/*z*): 1581.69[M+H]$^+$。

将 **22**(9.00 g，0.0057 mol)、碳酸钾 (4.80 g，0.035 mol)、甲醇 (300 mL) 和水 (50 mL) 加至 1 000 mL 反应瓶中，控温于 65 ℃，反应 4 h。反应液减压浓缩至干，用二氯甲烷 (200 mL×2) 萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩至干，得黄色油状物 **23**(5.70 g，99.65 %)。ESI-MS(*m*/*z*): 1 005.79[M+H]$^+$。直接用于下一步。

将 **23**(5.70 g，0.005 7 mol)、3 mol/L 盐酸 (60 mL) 和甲醇 (300 mL) 加至 1 000 mL 反应瓶中，控温于 35 ℃，反应 11 h，反应液过滤，滤饼用甲醇 (500 mL) 洗涤，于 50 ℃减压干燥后得白色固体，即有关物质 C 盐酸盐 (4.00 g，56.73 %)。mp 231.5 ～ 233.2 ℃。纯度 97.76 %(HPLC 条件同有关物质 A。有关物质 C 保留时间 13.10 min)。^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ: 7.62(s, 8H), 4.33(s, 8H), 3.26 ～ 3.57(m, 48H), 2.18(s, 12H)。ESI-MS(*m*/*z*): 805.79[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] CLERCQ E D. The bicyclam AMD3100 story [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, **2**(7): 581-587.

[2] KIM J K, RAWLS S. CXCR4 antagonist plerixafor attenuates cue and cue/drug induced relapse to cocaine seeking and expression and development of cocaine-induced conditioned place preference [J]. *Drug Alcohol Depen*, 2017, **171**: e102.

[3] 蔡继兰, 宗在伟. 趋化因子受体拮抗剂普乐沙福研究进展 [J]. 世界临床药物, 2013, **34**(6): 374-376.

[4] 张素香, 白秋江, 雷兵团. 干细胞动员药普乐沙福 [J]. 中国药师, 2009, **12**(12): 1820-1821.

[5] ACHMATOWICZ M, HEGEDUS L S. Direct synthesis of 1,1'-[1,4-phenylenebis(methylene)]-bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane octahydrochloride(AMD3100) without the use of protecting groups [J]. *J Org Chem*, 2003, **68**(16): 6435-6436.

[6] GIANDOMENICO CHRISTEN M, YANG WEN. Process for preparation of *N*-1 protected N ring nitrogen containing cyclic polyamines and products thereof: US, 6489472B2 [P]. 2002-12-13.

[7] BAPATU H R, MARAM R K, MURTHY R S. Robust and rugged stability-indicating HPLC method for the determination of plerixafor and its related impurities in drug substances [J]. *J Chromatogr Sci*, 2015, **53**(9): 1432-1442.

[8] RAO G, RAVI B, KUMAR M S, *et al*. Ultra performance liquid chromatographic method for simultaneous quantification of plerixafor and related substances in an injection formulation [J]. *Cogent Chem*, 2017, **3**(1): 1275955.

[9] 杨　石, 张海林, 张　池, 等. 一种普乐沙福杂质的制备方法: 中国, 107586280A [P]. 2018-01-16.