

基于对照品从头合成策略确证保健食品中非法添加物丙氧基去碳去甲基卡巴地那非

夏金涛^{1,2,3}, 朱松松^{1,2,3}, 吴婉琴^{1,2,3}, 江丰^{1,2,3} [1.湖北省食品质量与安全监督检验研究院, 武汉 430075; 2.湖北省食品质量安全检测工程技术研究中心, 武汉 430075; 3.国家市场监管重点实验室(动物源性食品中重点化学危害物检测技术), 武汉 430075]

摘要: 目的 采用对照品从头合成策略确证保健食品中一种新型非法添加卡巴地那非。方法 样品经甲醇提取注入超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱进行非靶向筛查分析, 获得分析物的精确分子量和二级碎片离子; 经硅胶柱层析分离后, 进行核磁共振波谱解析, 并与从头合成对照品进行比对, 最终确定分析物的结构。结果 分析物被确证为丙氧基去碳去甲基卡巴地那非。结论 丙氧基去碳去甲基卡巴地那非未被列入补充检验方法中, 作为一种新型添加物首次在保健食品中被检出。

关键词: 超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱; 核磁共振波谱; 从头合成; 保健食品; 5 型磷酸二酯酶抑制剂

中图分类号: R914.5 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2025)02-0249-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230972

引用本文: 夏金涛, 朱松松, 吴婉琴, 等. 基于对照品从头合成策略确证保健食品中非法添加物丙氧基去碳去甲基卡巴地那非[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(2): 249-254.

Identification of Illegal Additive Propoxydescarbon Desmethyl Carbodenafil in Health Food Based on *De Novo* Synthesis Strategy of Reference Substance

XIA Jintao^{1,2,3}, ZHU Songsong^{1,2,3}, WU Wanqin^{1,2,3}, JIANG Feng^{1,2,3} (1.Hubei Provincial Institute for Food Supervision and Test, Wuhan 430075, China; 2.Hubei Provincial Engineering and Technology Research Center for Food Quality and Safety Test, Wuhan 430075, China; 3.Key Laboratory of Detection Technology of Focus Chemical Hazards in Animal-derived Food for State Market Regulation, Wuhan 430075, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine a new carbodenafil derivative illegally added in health foods by the *de novo* synthesis strategy of reference substance. **METHODS** The samples were extracted by methanol and injected to ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time of flight mass spectrometry for non-targeted screening, the accurate molecular weight and secondary fragment ions of the analyte was then obtained. After separation by silica gel column chromatography, the structure of the analyte was determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy, and compared with the reference substance from *de novo* synthesis strategy. **RESULTS** The analyte was identified as propoxydescarbon desmethyl carbodenafil. **CONCLUSION** Propoxydescarbon desmethyl carbodenafil is not included in the additional testing methods and is detected as a novel additive in the dietary supplement for the first time.

KEYWORDS: ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time of flight mass spectrometry; nuclear magnetic resonance spectroscopy; *de novo* synthesis; dietary supplement; phosphodiesterase type 5 inhibitor

5 型磷酸二酯酶抑制剂 (phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE-5) 是一种首选用于治疗男性勃起功能障碍的药物。自 2003 年第 1 个合成西地那非类似物豪莫西地那非^[1]在饮料中被确证后, 在宣称具有特殊功效的食品中非法添加未经批准使用的合成 PDE-5 药物^[2-10]的案件层出不穷。《食品中那非类物质的测定》(BJS 201805) 补充检验方法^[11]的发布有效遏制了 90 种那非类衍生物在食品中违法添加的行为。但化学合成技术的发展使得

新型那非衍生物持续增加。不法分子为逃避法律监管, 开始尝试向保健食品中添加补充检验方法以外的, 药效与批准使用药物药效相似的衍生物, 从而达到非法盈利的目的^[12]。因此为维护公共卫生安全, 加强对保健食品中非法添加化合物的筛查和检测意义重大。

本研究采用高分辨质谱非靶向筛查方法确定了分析物的精确分子量和二级碎片离子分子量, 经提纯纯化, 利用核磁共振一维和二维波谱对化

基金项目: 国家市场监督管理总局科技计划项目 (2022MK085)

作者简介: 夏金涛, 男, 博士, 工程师 E-mail: 2501820896@qq.com

合物的结构进行了鉴定。并通过对照品从头合成策略对分析物进行了制备比对, 确认了该新型非法添加物的精细结构。

1 仪器与试剂

Triple TOF™ 5600+高分辨质谱仪(上海SCIEX分析仪器贸易有限公司); Dionex Ultimate 3000 超高效液相色谱仪(美国 Thermo 公司); AVANCE III 600 MHz 全数字化超导核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司); e2695 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); MS-H280-Pro 套装加热型磁力搅拌器(北京大龙兴创实验仪器有限公司); Hei-Vap Expert ML 旋转蒸发仪(德国 Heidolph GmbH); S 180 H 超声辅助萃取仪(德国艾尔玛公司); ME 204 电子天平(精度 0.000 1 g, 瑞士 Mettler Toledo 公司); Milli-Q 去离子水发生器(美国 Millipore 公司)。

薄层层析硅胶板(TLC Silica gel 60 F254)、核磁管(5 mm)均购自德国默克公司; 柱层层析硅胶(300~400 目, 青岛海洋化工厂)。

氘代氯仿 CDCl_3 (纯度: 99.8%; 批号: I-26213E)、氘代二甲亚砜 $\text{DMSO}-d_6$ (纯度: 99.8%; 批号: PR-33539/06112DM1) 均购自美国 CIL 公司; 乙腈、甲醇均为色谱纯, 均购自德国默克公司; 甲酸(质谱纯, 美国 Fisher Scientific 公司, 批号: A11750); 1-甲基-4-(2-丙基苯甲酰胺基)-3-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(纯度: 99.86%; 批号: CQL026)、卡巴地那非对照品(纯度: 98%; 批号: BD227974) 均购自上海毕得医药科技股份有限公司; 乙醇钠(纯度: 96%; 批号: C12585416)、无水三氯化铝(纯度: 99%; 批号: C12334258)、氯乙酰氯(纯度: 98%; 批号: C13022939)、次氯酸钠水溶液(活性氯成分 6%~14%, 批号: S817439)、二氯亚砜(纯度: 99%; 批号: C12646620)、1-苯基哌嗪(纯度: 97%; 批号: C11169133) 均购自上海麦克林生化科技有限公司; 其他试剂均为分析纯, 购于国药集团化学试剂公司。

2 方法与结果

2.1 高分辨质谱分析

2.1.1 供试品溶液制备 精密称取 1.0 g 供试样品, 置于 50 mL 比色管中, 加入 30 mL 甲醇, 超声辅助萃取 15 min, 冷至室温, 用甲醇定容至 50 mL, 1342×g 离心 5 min, 取上清液过 0.45 μm 滤膜, 备用。精密称取卡巴地那非 5.0 mg, 同法制备卡

巴地那非待测液, 备用。

2.1.2 色谱及质谱条件 色谱条件: C_{18} (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱; 流动相 A 为含 0.1% 甲酸的水溶液, 流动相 B 为乙腈, 梯度洗脱 (0.0~1.5 min, 5%B; 1.5~8.0 min, 5%→95%B; 8.0~12.0 min, 95%B; 12.0~12.1 min, 95%→5%B; 12.1~15.0 min, 5%B); 流速 0.3 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 进样体积 5 μL ; 柱温 40 $^{\circ}\text{C}$ 。

质谱条件: 采用电喷雾离子源 (ESI 源) 正离子扫描模式采集数据; 离子源温度 550 $^{\circ}\text{C}$; 电喷雾电压 5 500 V; 雾化气压力和辅助气压力均为 344 738 Pa; 气帘气压力 241 316 Pa; 去簇电压 60 V; 碰撞能量 10 V; 扫描范围为一级质谱 50~1 100 Da, 二级质谱 50~1 100 Da。

2.1.3 结果分析 取“2.1.1”项下供试品溶液, 按照“2.1.2”项下的进样条件进行检测。供试品中分析物的高分辨质谱二级扫描数据表明该物质的准分子离子峰为 m/z 441.260 4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 见图 1, 经拟合确定分子式为 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ (质量偏差为 1.13 ppm)。从二级质谱图中还可看出该物质含有卡巴地那非类似物特征碎片离子 m/z 311.113 9, 283.119 4, 255.124 0, 166.097 7, 见图 1~2。二级碎片离子 m/z 311.113 9 比 m/z 283.119 4 相对分子质量多 27.994 5, 结合文献 [3] 推测应为多 1 个羰基, 该碎片疑似为卡巴地那非特征碎片离子峰; m/z 353.160 6 比 m/z 311.113 9 相差 42.046 7, 结合文献 [3] 推测应存在 1 个丙基取代。结合碎片离子峰 m/z 396.203 0 和 72.081 3, 推测该物质可能具有图 3A 或 3B 所示结构。但酚氧基侧链的取代结构及取代基在苯环上的取代位置不明确, 需要借助核磁一维和二维谱进行解析佐证。

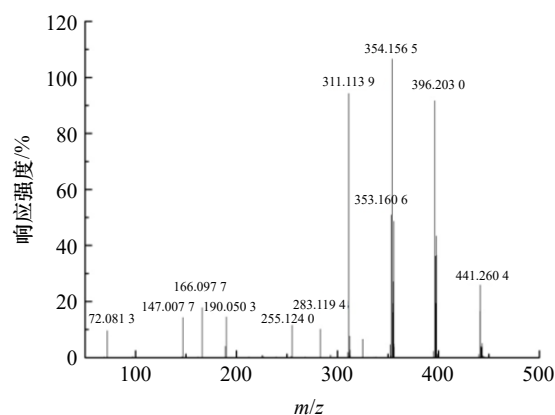


图 1 分析物的二级质谱图

Fig. 1 Secondary mass spectrum of the analyte

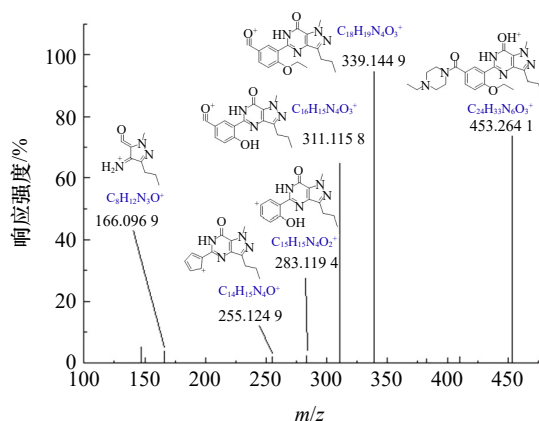


图2 卡巴地那非的二级质谱图

Fig. 2 Secondary mass spectrum of fondenafil

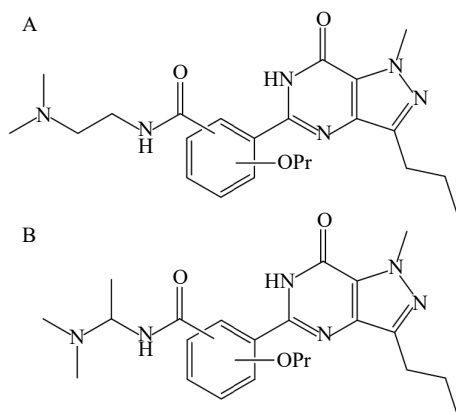


图3 疑似物的可能结构

A-直链取代物；B-支链取代物。

Fig. 3 Possible structure of the suspected compound

A-straight-chain substituent; B-branched-chain substituent.

2.2 核磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR) 结构分析

2.2.1 供试品制备 取 50.0 g 样品于 500 mL 圆底烧瓶中，分 3 次用 300 mL 甲醇超声辅助提取 10 min，抽滤。萃取液经浓缩后，经柱层析纯化（乙酸乙酯：石油醚 = 30 : 70）得到分析物。经 HPLC 测试得到样品的纯度 > 99%，符合测试要求。

2.2.2 核磁测试条件 锁场温度：298 K；¹H-NMR 脉冲序列：zg30；谱宽 (SW)：12 ppm，观察道中心频率偏置 (O1P)：6.0 ppm；¹³C-NMR 脉冲序列：zgpg30；谱宽 (SW)：200 ppm，观察道中心频率偏置 (O1P)：100 ppm。

2.2.3 结果分析 取“2.2.1”项所得分析物约 20 mg，以 CDCl₃ 溶解后加入核磁管测试。结合分析物的 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 数据，从芳香区 8.83(d, *J*=2.4 Hz, 1H)、8.01 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H)、7.10 (d, *J*=8.7 Hz, 1H) 和烷基区 4.23(t, *J*=6.5 Hz, 2H)、2.05~1.99(m, 2H)、1.17(t, *J*=

7.4 Hz, 3H) 的耦合裂分形式及氢原子个数，可以推测该分析物应具有图 3A 的结构骨架，且苯环上的取代应是 1,2,4-三取代模式。但结构片段在苯环上的连接方式还有待确证。

2.3 对照品从头合成

2.3.1 对照品制备技术路线 对分析物的制备包括五步四锅的合成流程，具体制备流程见图 4。参考邢兴龙等^[13]的方法制备 5-(2-丙氧基) 苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并 [4,3-*d*] 吡啶-7-酮 (I)；参考 Piazza 等^[14]的方法制备 5-[(2-丙氧基)-5-(氯甲基-1-基羰基)] 苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并 [4,3-*d*] 吡啶-7-酮 (II)；参考胡海军等^[15]的方法制备 5-(2-丙氧基-5-羧基) 苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并 [4,3-*d*] 吡啶-7-酮 (III)；参考王靖林等^[16]的方法制备 5-[2-丙氧基-5-(*N*-2-(二甲氨基) 乙基胺-1-基羰基)] 苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并 [4,3-*d*] 吡啶-7-酮 (IV)。

2.3.2 合成对照品的关键中间体表征 化合物 (I)、白色固体，产量 3.56 g，产率 91%。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 11.16(s, 1H)、8.48(dd, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1H)、7.52~7.38(m, 1H)、7.14(t, *J*=7.6 Hz, 1H)、7.04(d, *J*=8.4 Hz, 1H)、4.28(s, 3H)、4.18(s, 2H)、2.98~2.92(m, 2H)、2.01(d, *J*=7.3 Hz, 2H)、1.89(d, *J*=7.6 Hz, 2H)、1.18(t, *J*=7.4 Hz, 3H)、1.05(t, *J*=7.4 Hz, 3H)；¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 156.7、153.9、148.4、146.6、138.6、132.4、131.0、124.5、121.8、120.0、112.8、71.2、38.2、27.8、22.5、22.4、114.1、10.7。TOF-MS(ESI) 计算 C₁₈H₂₃N₄O₂ [M+H]⁺：327.181 6，实测值为 327.180 1。化合物 (II)、淡黄色固体，产量 1.80 g，产率 56%。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.06(d, *J*=2.4 Hz, 1H)、8.15(dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1H)、7.17(d, *J*=8.8 Hz, 1H)、4.80(s, 2H)、4.32~4.27(m, 5H)、2.99(t, *J*=7.6 Hz, 2H)、2.09~2.02(m, 2H)、1.94~1.87(m, 2H)、1.20(t, *J*=7.4 Hz, 3H)、1.07(t, *J*=7.4 Hz, 3H)；¹³C-NMR(151 MHz, CDCl₃) δ 189.5、160.5、153.5、147.3、146.7、137.7、133.1、132.5、128.1、124.5、119.9、113.1、71.8、45.8、38.3、27.8、22.4、22.3、14.0、10.6。TOF-MS(ESI) 计算 C₂₀H₂₄ClN₄O₃ [M+H]⁺：403.153 1，实测值为 403.153 5。化合物 (III)、白色固体，产量 1.48 g，产率 80%。¹H-NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ

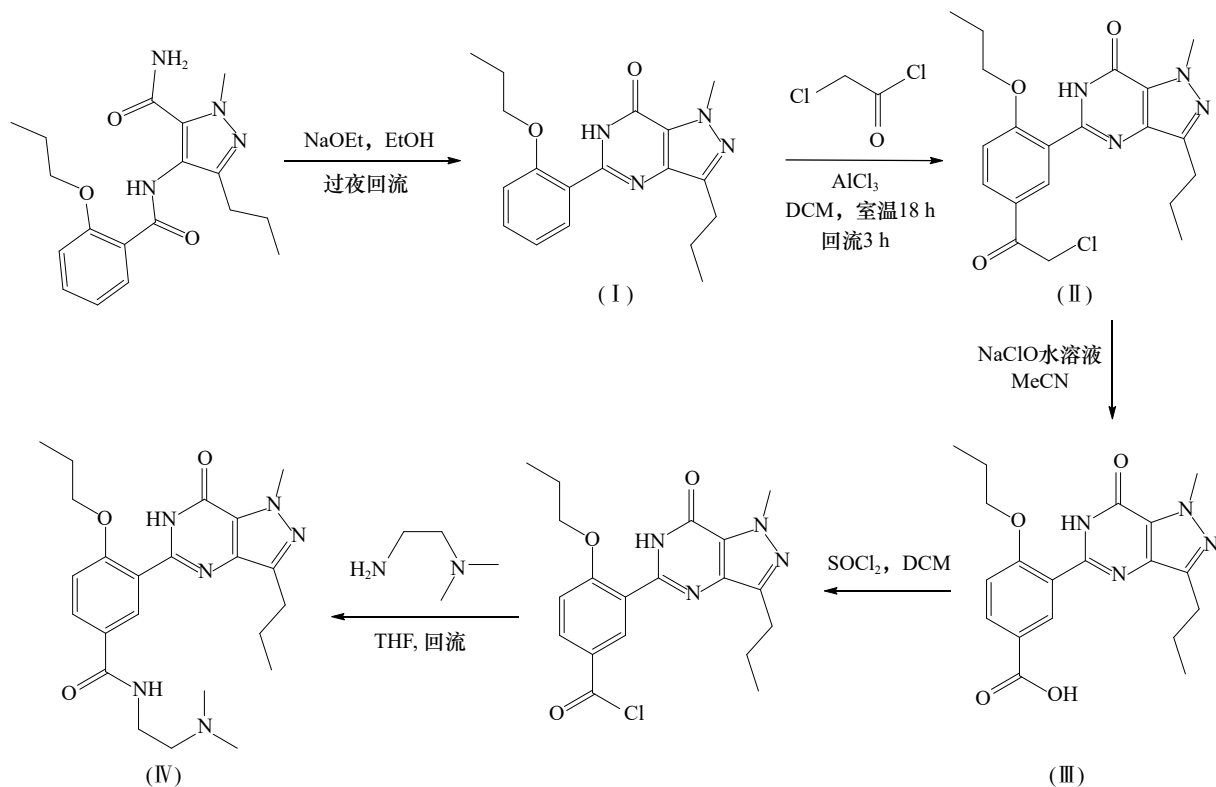


图4 疑似物的制备流程图

Fig. 4 Prepare chart of the suspected compound

12.06(s, 1H)、8.17(d, $J=2.2$ Hz, 1H)、8.06(dd, $J=8.7$, 2.2 Hz, 1H)、7.25(d, $J=8.8$ Hz, 1H)、4.17(s, 3H)、4.10(s, 2H)、2.79(t, $J=7.5$ Hz, 2H)、1.83~1.66(m, 4H)、0.96(dt, $J=12.0$, 7.4 Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 167.1、160.5、154.1、149.3、145.4、138.4、133.6、132.3、124.8、123.4、123.2、113.0、70.6、38.3、27.6、22.3、22.2、14.3、10.8。TOF-MS(ESI) 计算 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.171 4, 实测值为 371.170 1。化合物 (IV)、白色固体, 产量 1.31 g, 产率 85%。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.02 (s, 1H)、7.73(d, $J=2.2$ Hz, 1H)、7.60(dd, $J=8.5$, 2.2 Hz, 1H)、7.28~7.17(m, 3H)、6.97(d, $J=8.0$ Hz, 2H)、6.81(t, $J=7.3$ Hz, 1H)、4.16(s, 3H)、4.08(t, $J=6.3$ Hz, 2H)、3.67(brs, 4H)、3.19(brs, 4H)、2.77(t, $J=7.5$ Hz, 2H)、1.79~1.68(m, 4H)、0.97(t, $J=7.4$ Hz, 3H)、0.92(t, $J=7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 168.8、158.0、154.1、151.3、149.3、145.4、138.4、131.5、130.3、129.5、127.9、124.7、123.1、119.9、116.4、113.0、70.5 (重叠)、49.0、38.3、27.6、22.4、22.2、14.3、10.9。TOF-MS(ESI) 计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.260 9,

实测值为 441.260 4。

2.3.3 结果分析 通过将从头合成产物与样品中的提取的分析物进行一维和二维核磁比对, 最终确定该分析物为丙氧基去碳去甲基卡巴地那非。其谱峰归属结果见表 1, 分子结构式见图 5。

表 1 丙氧基去碳去甲基卡巴地那非在 CDCl_3 中的 NMR 数据

Tab. 1 NMR data of propoxy-descarbon desmethyl carbodenafil in CDCl_3

丙氧基去碳去甲基卡巴地那非					
序号	$^1\text{H}(\delta_{\text{H}})$	$^{13}\text{C}(\delta_{\text{C}})$	DEPT135*	HMBC	COSY
1	—	146.7	0	H-11/ H-12	—
4	—	153.7	0	—	—
5	11.01(brs, 1H)	—	—	—	—
6	—	147.6	0	H-15	—
8	—	138.5	0	H-11	—
9	—	124.5	0	H-10	—
10	4.27(s, 3H)	38.2	3	—	—
11	2.94(t, $J=6.3$ Hz, 2H)	27.7	2	H-12/ H-13	H-12
12	1.92~1.83(m, 2H)	22.4	2	H-11/ H-13	H-11/H-13
13	1.03(t, 3H)	14.0	3	H-11/ H-12	—
14	—	119.8	0	H-18	—
15	8.83(d, 1H, $J=2.4$ Hz)	129.5	1	H-17	—

续表 1

丙氧基去碳去甲基卡巴地那非					
序号	$^1\text{H}(\delta_{\text{H}})$	$^{13}\text{C}(\delta_{\text{C}})$	DEPT135°	HMBC	COSY
16	—	128.1	0	H-18	—
17	8.01(dd, $J=8.7$, 2.40 Hz, 1H)	131.9	1	H-18	H-18
18	7.10(d, $J=8.7$ Hz, 1H)	112.8	1	—	H-17
19	—	158.7	0	H-15/ H-17/ H-20	—
20	4.23(t, $J=6.5$ Hz, 2H)	71.5	2	H-21/ H-22	H-21
21	2.05~1.99(m, 2H)	22.4	2	H-20/ H-22	H-20/H-22
22	1.17(t, $J=7.4$ Hz, 3H)	10.6	3	H-20/ H-21	H-21
23	—	166.1	0	H-21/ H-15/ H-17	—
24	7.03(brs, 1H)	—	—	—	H-25
25	3.55(q, $J=6.0$ Hz, 2H)	37.2	2	H-26	H-24/H26
26	2.57(t, $J=5.8$ Hz, 2H)	57.7	2	H-28/ H-25	H-25
28	2.32(s, 6H)	45.1	3	H-26/ H-28	—

注: *DEPT中的数字是连接在碳原子上的氢原子个数。

Note: *Number in DEPT was the number of attached protons.

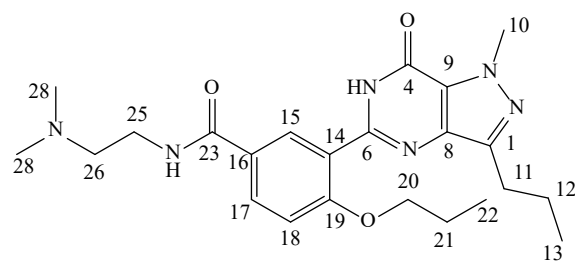


图 5 分析物的分子结构式

Fig. 5 Structural formula of the analyte

2.4 分析物的质谱裂解规律

经与已发布的补充检验方法进行比对,发现该物质不在靶向检测范围内。在确定该化合物的精细结构以后,该化合物的质谱裂解途径见图 6。

3 讨论

丙氧基去碳去甲基卡巴地那非是卡巴地那非的类似物,未见有国内外文献报道其合成制备方法,同时也未见其相关毒理和药理方面的研究评述。将该非法添加物加入保健食品中将对公众的

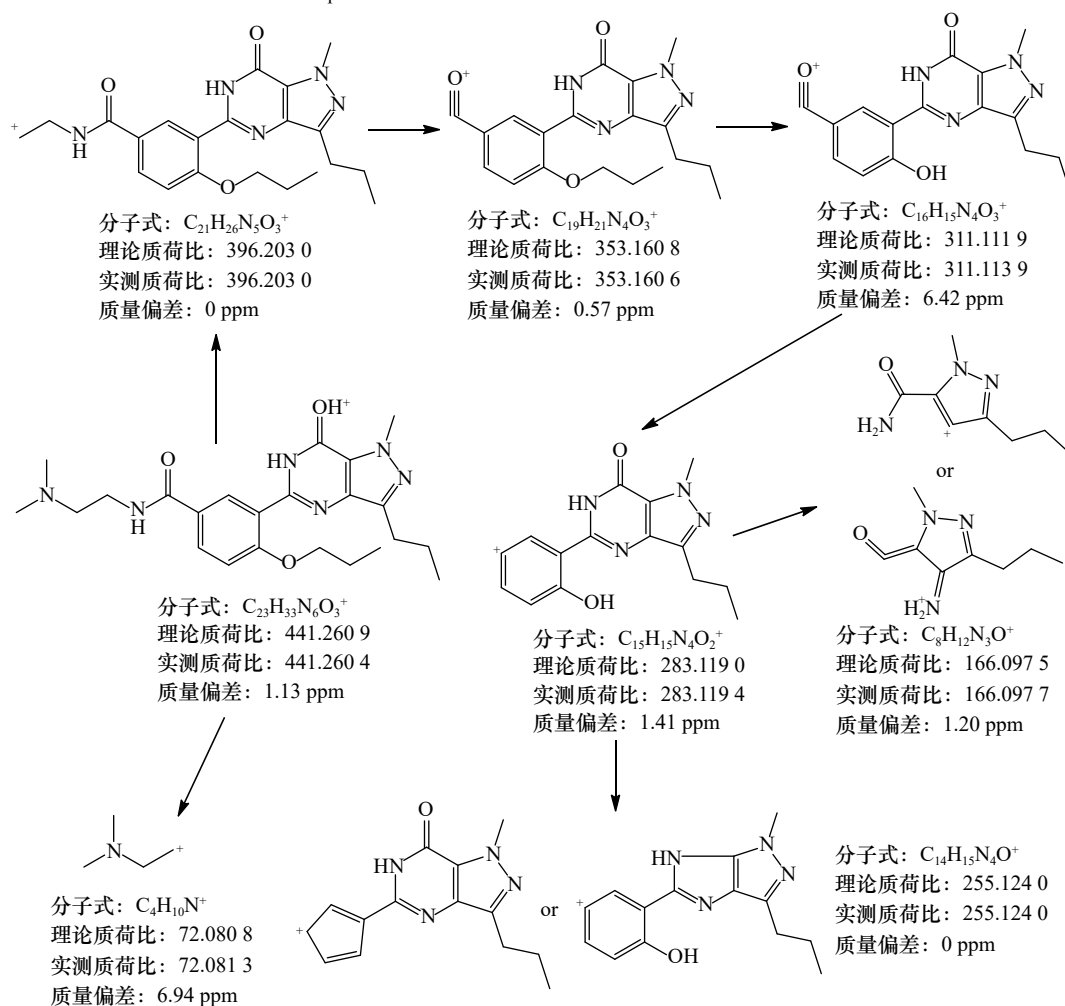


图 6 分析物的质谱裂解途径

Fig. 6 MS fragment pathways of the analyte

身体健康造成较大的隐患。对此,申请了该化合物的 CAS 号 (CAS No: 2711006-62-9), 便于工作人员在后续研究中快速确定该物质的准确结构及分子特征。

通过 UPLC-Q-TOF-MS 和 NMR 联用技术及对照品从头合成策略对保健食品中的新型非法添加物丙氧基去碳去甲基卡巴地那非进行了精细结构确证,并通过二级质谱扫描和二维核磁共振实验对其质谱裂解规律和谱峰归属进行了详细分析研究。在实际样品中检测出该物质的非法添加,表明该化合物在保健食品市场存在潜在的添加风险。与前人研究工作相比,研究增加了对照品从头合成策略实现对化合物的精准确证,降低了新型化合物误判的风险。由于 BJS 201805《食品中那非类物质的测定》补充检验方法仅适用于 90 种那非类物质的检测,本研究将为保健食品中新型非法添加那非类化合物的确证和补充检验方法的扩项研究提供有力的技术支持。

REFERENCES

- [1] COCCI A, ROMANO A, MORELLI G, et al. Erectile disfunction medical treatment with phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5i) in patients with retinitis pigmentosa and side effects[J]. Arch Ital Urol Androl, 2020, 92(4): 326-327.
- [2] GU Y F, HU Q, SUN J, et al. Isolation and identification of a new sildenafil analogue, hydroxycarbodenafil, found as an adulterant in a health supplement[J]. J Pharm Biomed Anal, 2020(185): 113222.
- [3] XIA J T, WU W Q, ZHU S S, et al. Qualitative and quantitative identification of a new carbodenafil analogue in solid beverages[J]. J Instrum Anal(分析测试学报), 2022, 41(5): 754-760.
- [4] KEE C L, LOW M Y, GE X W. Isolation and characterization of N-phenyl propoxyphenyl carbodenafil from an illegal coffee powder product[J]. J Pharm Biomed Anal, 2022(209): 114481.
- [5] WANG Y, ZHANG X, YANG L R, et al. Determination of a novel tadalafil derivative in food and health food by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Food Saf Qual(食品安全质量检测学报), 2020, 11(20): 7576-7581.
- [6] DONG P Z, LIU X P, ZHANG L, et al. Isolation and characterisation of N-benzyl tadalafil as a novel adulterant in a coffee-based dietary supplement[J]. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess, 2020, 37(12): 2033-2039.
- [7] WANG Z L, LIU X P, ZHANG L, et al. Structure confirmation of illegal additive N-benzyltadalafil in Chinese patent medicine[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(1): 68-71.
- [8] LIN Y T, HUANG Y C, LEE H C, et al. Isolation and identification of a novel sildenafil analogue adulterant in herbal products[J]. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess, 2017, 34(3): 330-334.
- [9] HUANG Z H, CAI D D, ZHUO K H. Analysis and identification of a new dithio-carbodenafil analogue in health foods[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(7): 991-994.
- [10] XIA J, HUANG (C /Z)H, XI S D. Structural identification of new carbazide analogues illegally added to health food[J]. China Pharm(中国药师), 2022, 25(10): 1833-1836.
- [11] BJS201805, 食品中那非类物质的测定[S]. 2018.
- [12] KEE C L, GE X W, GILARD V, et al. A review of synthetic phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i) found as adulterants in dietary supplements[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018(147): 250-277.
- [13] XING X L, HE C J, ZHAO F L, et al. Method for preparing udenafil and its derivatives: China, 201710685387.2[P]. 2018-03-06.
- [14] PIAZZA G A, PAMUKCU R. Method of treating a patient having precancerous lesions with phenyl purinone derivatives: US6200980[P]. 2001-03-13.
- [15] HU H J, WU J, TAN Y D, et al. Oxime ester compound, synthetic method, and application: China, 201610109031. X[P]. 2017-09-05.
- [16] WANG J L, YU R M, LIAN Q Q. Methanesulfonate polymorph of 5-type phosphodiesterase inhibitor and preparation method and applications thereof: US10654859[P]. 2020-05-19.

收稿日期: 2023-04-11

(本文责编: 陈怡心)