研究论文

司巴生坦的合成工艺改进

刘海波，李 明，闫美含，何 军，王哲烽*

（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：对司巴生坦（**1**）的合成方法进行优化。4-溴-3-甲基苯甲腈（**2**）经自由基反应、亲核取代、氰基还原和 Miyaura 硼化反应后，得 3-（乙氧基甲基）-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂戊烷-2-基）苯甲醛（**6**）；2-溴苯磺酰氯（**7**）与 3-氨基-4,5-二甲基异噁唑（**8**）缩合，再保护仲胺得到 2-溴-*N*-（4,5-二甲基异噁唑-3-基）-*N*-[（2-甲氧基乙氧基）甲基]苯磺酰胺（**11**）；**6** 与 **11** 经 Suzuki 偶联反应得 *N*-（4,5-二甲基异噁唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-4'-甲酰基-*N*-[（2-甲氧基乙氧基）甲基][1,1'-联苯]-2-磺酰胺（**12**）；**12** 再经过还原、溴化、缩合和脱保护反应，得目标产物（**1**）。总收率约 43.25%（以 **2** 计），纯度 99.5%。优化后的路线避免了危险、有毒试剂（正丁基锂、四溴化碳）的使用，简化了纯化方式。

关键词：司巴生坦；合成；工艺改进；Suzuki 偶联

中图分类号：TQ460.6；R983 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)06-0777-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.005

Improved Synthetic Process of Sparsentan

LIU Haibo, LI Ming, YAN Meihan, HE Jun, WANG Zhefeng*

(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: In this study, the synthetic method of sparsentan (**1**) was improved. With 4-bromo-3-methylbenzonitrile (**2**) as the starting material, 3-(ethoxymethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzaldehyde (**6**) was obtained via free radical substitution, nucleophilic substitution, cyano reduction, Miyaura borylation. In another way, the condensation of 2-bromobenzenesulfonyl chloride (**7**) with 3-amino-4,5-dimethylisoxazole (**8**) was conducted, followed by the amino-protection to give 2-bromo-*N*-(4,5-dimethylisoxazol-3-yl)-*N*-[(2-methoxyethoxy) methyl]benzenesulfonamide (**11**). Intermediates **6** and **11** reacted via Suzuki coupling reaction to get *N*-(4,5-dimethylisoxazol-3-yl)-2'-(ethoxymethyl)-4'-formyl-*N*-[(2-methoxyethoxy) methyl]-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide (**12**), then the target compound **1** was obtained from compound **12** via reduction, bromination, condensation and deprotection. The total yield was about 43.25% (based on **2**) with the purity of 99.5% . The optimized route avoided the usage of the dangerous and toxic reagents such as *n*-butyl lithium and carbon tetrabromoide, and simplified some purifications.

Key Words: sparsentan; synthesis; process improvement; Suzuki coupling

司巴生坦（sparsentan，**1**），化学名为 2-[4-[(2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)-甲基]-2-(乙氧基甲基)苯基]-*N*-(4,5-二甲基-1,2-噁唑基-3-基)苯甲酰胺，由美国百时美施宝贵公司研发，具有内皮素 A 和血管紧张素Ⅱ双重受体拮抗作用。2023 年经 FDA 批准上市，商品名为 Filspari®，适应证为原发性免疫球蛋白 A（immunoglobulin A，IgA）肾病[1]，是目前减少 IgA 肾病患者蛋白尿的唯一非免疫抑制疗法药物。

收稿日期：2024-03-13

作者简介：刘海波（1998—），男，硕士研究生，专业方向：新药合成。

通信作者：王哲烽（1975—），男，研究员，硕士生导师，从事新药及仿制药的研究。

E-mail：wangzhefeng168@163.com

目前，文献[1—4]报道的**1**合成路线主要有3条，如图1所示。

路线一：以4-溴-3-甲基苯甲腈（**2**）为起始物料，经溴化、烷氧基化、还原反应后，得4-溴-3-（乙氧基甲基）苯甲醛（**5**）。以2-溴苯磺酰氯（**7**）为另一起始物料，与3-氨基-4,5-二甲基异噁唑（**8**）经亲核取代反应，得2-溴-*N*-（4,5-二甲基-3-异噁唑基）苯磺酰胺（**9**），用氯甲基甲醚保护仲胺，得2-溴-*N*-（4,5-二甲基异唑-3-基）-*N*-（甲氧基甲基）-苯磺酰胺（**15**）。**15**经Miyaura反应后，得[2-[*N*-（4,5-二甲基异噁唑-3-基）-*N*-（甲氧基甲基）氨基磺酰基]苯基]硼酸（**16**）。**16**与**5**经Suzuki偶联反应，得*N*-（4,5-二甲基异噁唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-4'-甲酰基-*N*-（甲氧基甲基）-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺（**17**）。**17**经硼氢化钠还原、溴化反应，再与2-丁基-1,3-二氮杂螺环-[4,4]壬-1-烯-4酮（**14**）经亲核取代、脱保护后，得目标产物**1**[2—3]。总收率达35.9%（以**2**计）。该路线收率较高，原料**2**价廉、易得，但涉及使用四氯化碳、正丁基锂、甲氧基甲基氯等有毒试剂，且反应条件苛刻、安全性差。

路线二：以4-溴-3-甲基苯甲酸乙酯（**19**）为起始物料，经溴化、烷氧基化、还原反应后得4-溴-3-（乙氧基甲基）苯甲醇（**22**）；**22**经甲磺酰氯活化后与**14**经亲核取代，得3-[4-溴-3-（乙氧基甲基）苯基]-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮（**23**）。**23**与**16**经Suzuki偶联、脱保护后，得目标产物**1**[4—5]。该路线与路线一相似，涉及使用甲磺酰氯、四氯化碳、正丁基锂等试剂，毒性强、安全性差。

路线三：以2-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂戊烷-2-基）苯磺酸异丙酯（**25**）和2,4-二甲基溴苯（**26**）为起始物料，经Suzuki偶联构建联苯结构，用三氟乙酸脱除异丙酯结构，得2',4'-二甲基-[1,1'-联苯]-2-磺酸（**28**）。**28**再经*N*-溴代丁二酰亚胺（*N*-bromosuccinimide，NBS）溴化。该步反应不仅使甲基溴化，同时磺酸基团和临近的甲基可以形成七元环，得（1-溴甲基苯并[3,4-*d*]）苯并[1,2-*f*]-2-氧杂-1,1-二氧代-1-硫代环庚烷（**29**）。**29**经乙醇开环，同时烷氧基化，得化合物**30**。然后，**30**与**14**、**8**依次经亲核取代反应，得目标产物**1**[4]。此路线虽然反应步骤较短，但原料**25**价格昂贵且难以获得，草酰氯有毒性且不易购买，不适合工业化生产。

本研究在路线一的基础上进行优化[6—10]，使用毒性较小、安全性较高的试剂代替高毒性试剂，并简化实验操作、优化反应条件。反应路线如图2所示。

以**2**为起始物料，经自由基反应将甲基溴化，得3-（溴甲基）-4-溴苯甲腈（**3**），再与乙醇钠进行烷氧基化，得4-溴-3-（乙氧基甲基）苯甲腈（**4**）。**4**经二异丁基氢化铝（DIBAL-H）还原氰基为醛基，得**5**。**5**与联硼酸频那醇（B_2Pin_2）酯经Miyaura硼化反应，得化合物3-（乙氧基甲基）-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂戊烷-2-基）苯甲醛（**6**）。**7**和**8**经亲核取代，得化合物**9**。用甲氧基乙氧基甲基氯保护**9**的仲胺结构，得化合物2-溴-*N*-（4,5-二甲基异噁唑-3-基）-*N*-[（2-甲氧基乙氧基）甲基]苯磺酰胺（**11**）；然后，**11**与**6**经Suzuki偶联，得关键中间体*N*-（4,5-二甲基异噁唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-4'-甲酰基-*N*-[（2-甲氧基乙氧基）甲基][1,1'-联苯]-2-磺酰胺（**12**）。**12**经硼氢化钠还原，醛基还原为羟基，再经Appel反应溴化，得4'-（溴甲基）-*N*-（4,5-二甲基异噁唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-*N*-[（2-甲氧基乙氧基）甲基]-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺（**13**）。**13**与**14**经亲核取代、脱保护后得到**1**。优化后的路线总收率43.25%（以**2**计），纯度99.5%。

改进后的路线有以下优点。①在制备**3**时，用乙腈代替四氯化碳作为反应溶剂，并用重结晶代替柱色谱分离，简化了纯化方式。②在制备**5**时，增大DIBAL-H至2.2当量，使反应进行完全，产率提高15.8%。③在制备**12**时，**5**与B_2P_{in2}反应合成**6**，再进行Suzuki偶联，规避了正丁基锂的使用；并通过筛选反应条件，使产率提高4.1%。④在制备**13**时，使用NBS和三苯基膦，避免了四溴化碳或液溴的使用；并用氯化镁络合除去三苯基膦，简化了操作。

实验部分

3-（溴甲基）-4-溴苯甲腈（3）

将**2**（30 g，153 mmol，上海毕得医药科技股份有限公司）、NBS（29 g，163 mmol，上海毕得医药科技股份有限公司）和过氧化二苯甲酰（BPO，2.42 g，

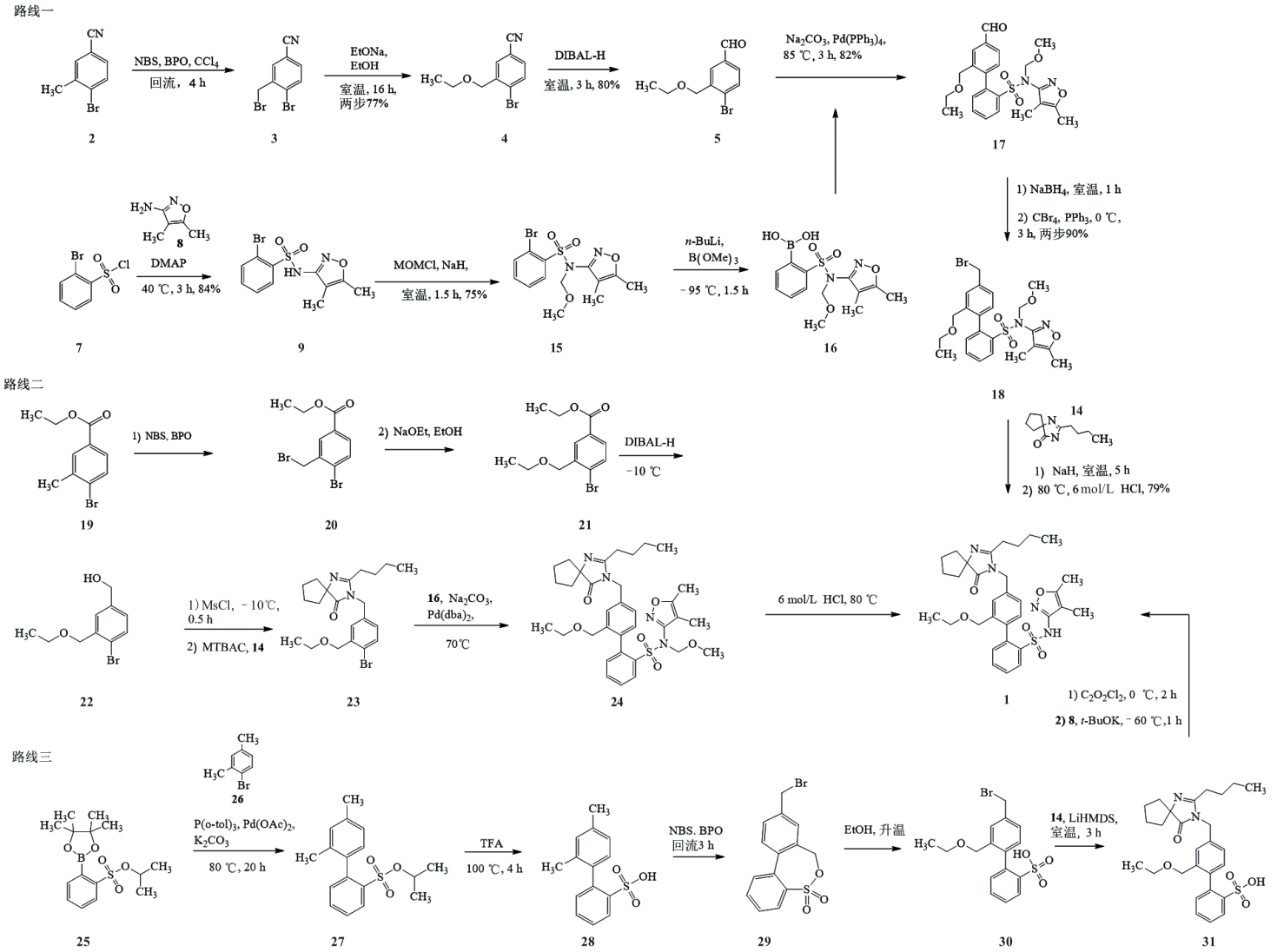


图 1　1 的合成路线图解

Fig.1　Graphical Synthetic Routes of **1**

7.5 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）加至 1 000 mL 反应瓶中，加入乙腈（600 mL），加热至 80 ℃，回流反应 7 h。反应液冷却至室温，减压浓缩至干后，加入乙酸乙酯（300 mL），溶清，依次用水（150 mL×2）、饱和氯化钠水溶液（150 mL）洗涤。静置分层，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，得淡黄色固体，用正庚烷和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1）重结晶，得白色固体。母液回收利用，再次溴化、结晶，合并产物，得白色固体 **3**（33.07 g，78.57 %）。mp 92.5 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.42 ～ 7.75（m, 3H）, 4.50（s, 2H）。

4- 溴 -3-（乙氧基甲基）苯甲腈（4）

控温于 0 ℃，将 **3**（9 g，32.7 mmol）加至 250 mL 反应瓶中，加入新制备的乙醇钠（2.23 g，32.8 mmol）DMF 溶液（100 mL），升至 25 ℃搅拌反应 5 h。反应完毕加入乙酸乙酯（200 mL），然后依次用水（100 mL×2）、饱和氯化钠水溶液（150 mL）洗涤。静置分层，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得白色固体 **4**（7.42 g，94.56 %）。mp 45.8 ～ 47.7 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.34 ～ 7.80（m, 3H），4.47（s, 2H）, 3.59（q, *J*=7.0 Hz, 2H）, 1.25（t, *J*=7.0 Hz, 3H）。

4- 溴 -3-（乙氧基甲基）苯甲醛（5）

控温于 0 ℃，将 **4**（10 g，41.6 mmol）的 THF 溶液（300 mL）加至 250 mL 反应瓶中，慢慢加入 DIBAL-H（90 mL，90 mmol，安徽泽升科技有限公司），于 25 ℃搅拌反应 3 h。反应液冷却至 0 ℃，用甲醇（50 mL）淬灭反应，加入 0.5 mol/L 盐酸（300 mL）后，用乙酸乙酯（500 mL）萃取。静置分层，有机相依次用水（250 mL×2）、0.5 mol/L 盐酸（250 mL×2）、饱和氯化钠水溶液（250 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得无色油状物 **5**（9.69 g，95.87 %）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 10.01（s, 1H）, 7.76 ～ 8.14（m, 3H）, 4.61（s, 2H）, 3.68（q, *J*=7.0 Hz, 2H）, 1.30（dt, *J*=25.8、7.0 Hz, 3H）。

2- 溴 -*N*-（4,5- 二甲基 -3- 异噁唑基）苯磺酰胺（9）

将 **8**（15.95 g，142.4 mmol，上海毕得医药科技股份有限公司）和 4- 二甲基氨基吡啶（1.68 g，

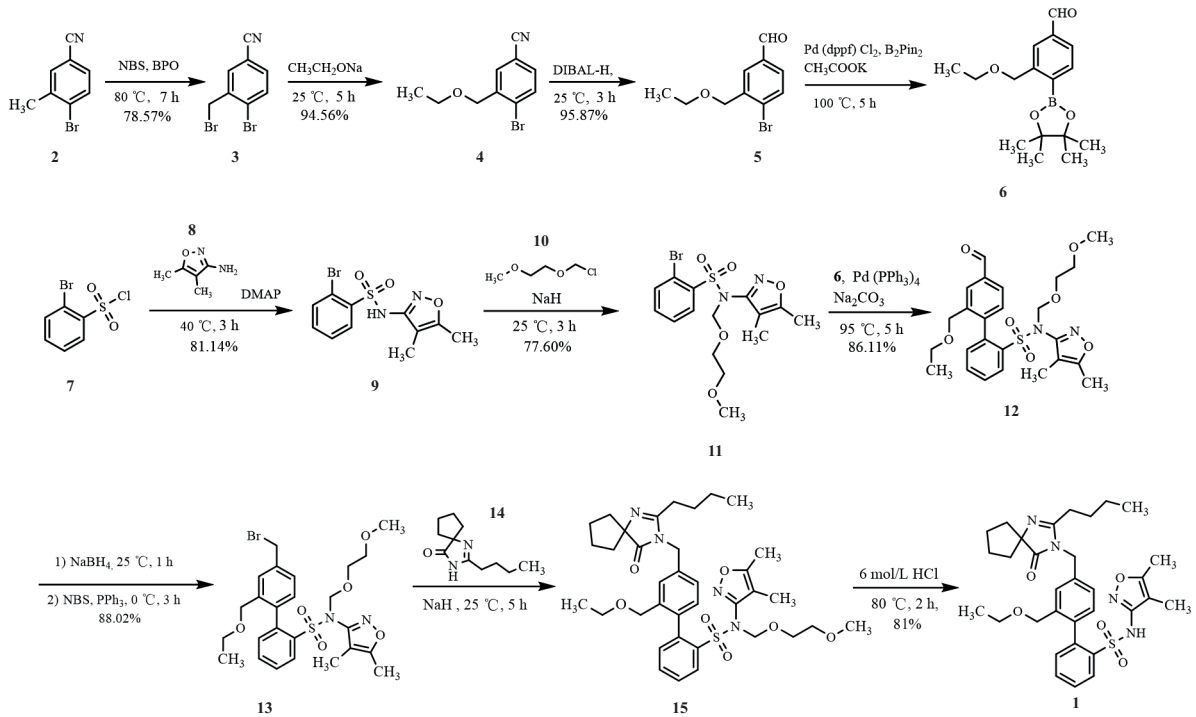


图 2　1 的改进合成路线

Fig.2　The Improved Synthetic Route of **1**

13.78 mmol，北京百灵威科技有限公司）的吡啶溶液（200 mL）加至 500 mL 反应瓶中，控温于 0 ℃，缓慢加入 **7**（36.39 g，142.4 mmol，安徽泽升科技有限公司），于 40 ℃搅拌反应 3 h。反应毕加入甲醇（200 mL）和 3％碳酸氢钠溶液（200 mL），减压浓缩。浓缩液控温于 0 ℃，用 1 mol/L 盐酸调至 pH 1 左右，用乙酸乙酯（200 mL）萃取；静置分层，有机相依次用水（100 mL×2）、饱和氯化钠水溶液（100 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得棕色固体粗品，经柱色谱［洗脱剂：乙酸乙酯和石油醚（体积比 1 ∶ 5）］分离、纯化，得棕色固体 **9**（38.25 g，81.14％）。mp 139.6 ～ 140.8 ℃。^{1}HNMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.43 ～ 8.23（m, 4H），2.26（s, 3H），1.96（s, 3H）；ESI/MS（*m*/*z*）: 354.97［M+H］$^+$。

2-溴-*N*-（4,5-二甲基异噁唑-3-基）-*N*-［（2-甲氧基乙氧基）甲基］苯磺酰胺（11）

将 **9**（20 g，60.39 mmol）的 DMF 溶液（200 mL）加至 500 mL 反应瓶中，控温于 0 ℃，分批次加入氢化钠（60％分散于矿物油）（3.14 g，78.51 mmol），室温下搅拌反应 0.5 h；然后降至 －15 ℃，滴加甲氧基乙氧基甲基氯（**10**，11.28 g，90.58 mmol，上海泰坦科技股份有限公司），保温搅拌 20 min；再升至 25 ℃，在氮气保护下反应 3 h。反应液中加入水（100 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（400 mL）萃取。静置分层，有机相依次用水（400 mL×3）、饱和氯化钠水溶液（400 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得黄色油状粗品，经柱色谱（条件同化合物 **9**）分离、纯化，得无色油状物 **11**（20.57 g，77.60％）。^{1}HNMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.23 ～ 8.11（m, 4H），5.36（s, 2H），3.87 ～ 3.99（m, 2H），3.53 ～ 3.59（m, 2H），3.39（s, 3H），2.26（s, 3H），2.00（s, 3H）；ESI/MS（*m*/*z*）: 441.03［M+H］$^+$。

***N*-（4,5-二甲基异噁唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-4'-甲酰基-*N*-［（2-甲氧基乙氧基）甲基］［1,1'-联苯］-2-磺酰胺（12）**

将 **5**（7.3 g，30.03 mmol）、B_2Pin_2（15.25 g，60.06 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）、［1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁］二氯化钯（3.29 g，4.5 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）、乙酸钾（7.39 g，90.09 mmol，安徽泽升科技有限公司）和二噁烷（150 mL）加至 250 mL 反应瓶中，于 100 ℃、氮气保护下反应 5 h。反应液中加入水（150 mL）和乙酸乙酯（150 mL），然后用硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯（300 mL）萃取，静置分离，有机相依次用水（200 mL×2）、饱和氯化钠水溶液（200 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得黑色固体 **6**（22.13 g），直接进行下一步反应。

将上述黑色固体 **6**（22.13 g）、**11**（9.72 g，23.21 mmol）、碳酸钠（7.38 g，69.6 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）、四（三苯基膦）钯（5.31 g，4.6 mmol，上海皓鸿生物医药科技有限公司）、甲苯（120 mL）、乙醇（30 mL）和水（30 mL）加至 250 mL 反应瓶中，溶清，于 95 ℃在氮气保护下反应 5 h。反应液中加入水（100 mL）和乙酸乙酯（100 mL），用硅藻土过滤；滤液静置分层，有机相依次用水（200 mL×2）、饱和氯化钠水溶液（200 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得黑色膏状物，经柱色谱［洗脱剂：乙酸乙酯和石油醚（体积比 1 ∶ 3）］分离、纯化，得黄色油状物 **12**（12.98 g，86.11％）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 10.01（s, 1H），7.17 ～ 8.04（m, 7H），4.43 ～ 4.51（m, 1H），4.31 ～ 4.38（m, 2H），4.12（m, 1H），3.50 ～ 3.68（m, 2H），3.37 ～ 3.42（m, 1H），3.36（m, 2H），3.24 ～ 3.30（m, 1H），3.22（s, 3H），2.22（s, 3H），1.83（s, 3H），1.07（t, *J*=7.0 Hz, 3H）；ESI/MS（*m*/*z*）: 525.16［M+Na］$^+$。

4'-（溴甲基）-*N*-（4,5-二甲基异噁唑-3-基）-2'-（乙氧基甲基）-*N*-［（2-甲氧基乙氧基）甲基］［1,1'-联苯］-2-磺酰胺（13）

将 **12**（3 g，6 mmol）和甲醇（75 mL）加至 100 mL 反应瓶中，缓慢加入硼氢化钠（0.23 g，6 mmol，国药集团化学试剂有限公司），于 25 ℃反应 1 h。反应液中加入水（50 mL）淬灭后用乙酸乙酯（100 mL×3）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后，抽滤，滤液减压浓缩，得棕色油状物。将棕色油状物溶于二氯

甲烷（60 mL）中，加三苯基膦（3.11 g，12 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）和NBS（2.14 g，12 mmol），于0 ℃、氮气保护下反应3 h。然后分层，有机相依次用水（30 mL×2）、饱和氯化钠水溶液（30 mL×2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得深黄色油状粗品。粗品用乙酸乙酯（50 mL）溶解，加入氯化镁（5 g，52.6 mmol），于20 ℃搅拌12 h后过滤；滤液减压浓缩，得淡黄色油状物**13**（2.99 g，88.02%）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.25 ～ 8.00（m, 7H）, 4.57（s, 2H）, 4.07 ～ 4.46（m, 4H）, 3.57～3.83（m, 2H）, 3.37～3.51（m, 4H）, 3.33（s, 3H）, 2.28 ～ 2.33（s, 3H）, 1.92 ～ 1.96（s, 3H）, 1.15（t, *J*=7.0 Hz, 3H）；ESI/MS（*m*/*z*）: 591.09［M+Na］$^+$。

司巴生坦（**1**）

将**14**（0.73 g，3.16 mmol，上海毕得医药科技股份有限公司）和DMF（15 mL）加至50 mL反应瓶中，控温于0 ℃，加入氢化钠（0.27 g，6.67 mmol），然后室温搅拌30 min；再降至0 ℃，滴加**13**（1.67 g，2.94 mmol）的DMF（5 mL）溶液，于25 ℃搅拌反应5 h。反应液中加入水（5 mL）淬灭反应，加入乙酸乙酯（50 mL），依次用水（30 mL×2）、饱和氯化钠水溶液（30 mL×2）洗涤。静置分层，有机相经无水硫酸钠干燥后抽滤，滤液减压浓缩，得淡黄色油状物**15**，直接溶于乙醇（55 mL）中，加入6 mol/L盐酸（55 mL），加热至80 ℃回流反应2 h；反应液用碳酸氢钠溶液调至pH 7 ～ 8，再用乙酸调至pH 5 ～ 6；用乙酸乙酯（100 mL）萃取。静置分离，有机相依次用水（40 mL×2）、饱和氯化钠水溶液（40 mL×2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后抽滤，滤液减压浓缩，得淡黄色胶状物，经柱色谱［洗脱剂：乙酸乙酯和石油醚（体积比1 ∶ 1）］分离、纯化，得白色胶状物（1.41 g）。该粗品经异丙醇和水（体积比1 ∶ 1）重结晶，得白色固体**1**（0.81 g，81.00%），纯度99.5%。mp 148.9 ～ 150.1 ℃（文献[2]：148 ℃）。［HPLC归一化法：色谱柱YMC-Triart C_{18}柱（4.6 mm×150 mm，3 μm）；流动相A为磷酸、水和甲醇（体积比1 ∶ 450 ∶ 50），B为磷酸、水和甲醇（体积比1 ∶ 50 ∶ 450），梯度洗脱（0—30 min，A 40 % —100 %；30—35 min，A 0）；检测波长254 nm；柱温35 ℃；流速1.4 mL/min］。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.94 ～ 8.09（m, 7H）, 4.80（s, 2H）, 3.97 ～ 4.24（m, 2H）, 3.31（m, 2H）, 2.65（m, 1H）, 2.19（s, 3H）, 1.84 ～ 2.13（m, 8H）, 1.76（s, 3H）, 1.13 ～ 1.65（m, 5H）, 1.00（t, *J*=7.0 Hz, 3H）, 0.85（t, *J*=7.2 Hz, 3H）；ESI/MS（*m*/*z*）: 593.28［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ SYED Y Y. Sparsentan: first approval［J］. *Drugs*, 2023, **83**, (6): 563-568.

［2］ MURUGESAN N, GU Z X, FADNIS L, *et al*. Dual angiotensin Ⅱ and endothelin A receptor antagonists: synthesis of 2'-substituted *N*-3-isoxazolyl biphenyl sulfonamides with improved potency and pharmacokinetics［J］. *J Med Chem*, 2005, **48**(1): 171-179.

［3］ Ligand Pharmaceuticals Inc. Oral formulations of diphenyl sulfonamide endothelin and angiotensin Ⅱ receptor agonists to treat elevated blood pressure and diabetic nephropathy: WO, 2010114801A［P］. 2010-10-07.

［4］ Ligand Pharmaceuticals Inc. Biphenyl intermediate compounds and methods for the preparation of a dual angiotensin Ⅱ and endothelin a receptor antagonist: WO, 2010135350A［P］. 2010-11-25.

［5］ RADKO K, ALVIN S. Biphenyl sulfonamide compounds for the treatment of kidney diseases or disorders: WO, 2018071784A［P］. 2018-04-19.

［6］ 夏青青，江 涛，张 明，等. 一种RE-021中间体的制备方法：中国，110283136A［P］. 2019-09-27.

［7］ 李正涛，刘 彪，刘 宁，等. 血管紧张素Ⅱ受体及内皮素受体双重拮抗剂：中国，112876424A［P］. 2021-06-01.

［8］ 肖华玲，董加强，陆幸运，等. 含芳环类生物拮抗剂、其制备方法和应用：中国，2023025277A［P］. 2024-04-05.

［9］ MA J, GAO Y, LI C Y, *et al*. Dual antagonist and use thereof: WO, 2023066348A［P］. 2023-04-27.

［10］ PALANISWAMY C, SELVARAJ D R, PALANIAPPAN D. Dual-acting angiotensin and endothelin receptor antagonists［J］. *Am J Ther*, 2011, **18**(3): e67-e70.