非奈利酮有关物质的合成

张自豪[1]，张 晶[2]，杨健国[2]，黄国波[1,2]*

（1. 浙江理工大学化学与化工学院，浙江杭州 310018；2. 台州学院医药化工学院，浙江台州 318000）

摘要：为了更好对非奈利酮进行质量控制，合成了 5 个有关物质，分别是 4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-6- 乙基 -2,8- 二甲基 -5- 氧代 -1,4,5,6- 四氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺（有关物质 A）、4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,6- 萘啶（有关物质 B）、3- 羟基 -4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,6- 萘啶（有关物质 C）、4-(4- 氨基甲酰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,4- 二氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺（有关物质 D）和 4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺（有关物质 E）。上述有关物质均经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 结构确证。

关键词：非奈利酮；有关物质；质量控制；合成工艺

中图分类号：TQ460.6；R971^{+}.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)11-1505-06

引用：张自豪，张 晶，杨健国，等. 非奈利酮有关物质的合成 [J]. 中国医药工业杂志，2024, 55(11): 1505-1510.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.11.007

Synthesis of the Related Substances of Finerenone

ZHANG Zihao[1], ZHANG Jing[2], YANG Jianguo[2], HUANG Guobo[1,2]*

(*1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018; 2. School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Taizhou University, Taizhou 318000*)

ABSTRACT: In order to control the quality of finerenone, this study synthesized five related substances, namely 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-6-ethyl-2,8-dimethyl-5-oxy-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamide (related substance A), 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,6-naphthyridine (related substance B), 3-hydroxy-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,6-naphthyridine (related substance C), 4-(4-aminocarbonyl-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamide (related substance D), and 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,6-naphthyridin-3-carboxamide (related substance E). The chemical structures of these substances were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and HRMS.

Key Words: finerenone; related substance; quality control; synthetic process

非奈利酮 (finerenone)，化学名为 (*S*)-4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,4- 二氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺 [1]，是一种新型盐皮质激素受体拮抗药，具有预防心血管疾病和治疗肾脏疾病的作用 [2—3]。2021 年，非奈利酮经 FDA 批准上市，商品名为 Kerendia®。2022 年 6 月，非奈利酮在中国获批上市，商品名为可申达 ®，主要治疗 2 型糖尿病导致的成人慢性肾病 [4]，为患者提供了新的治疗选择。

目前，文献报道的非奈利酮的合成路线如图 1 所示 [5—6]。

以 4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-2,8- 二甲基 -5- 氧代 -1,4,5,6- 四氢 -1,6- 萘啶 -3- 羧酸 2- 氰乙基酯 (**1**) 为起始原料，与原甲酸三乙酯 (**2**) 进行烷基化反应，得到 4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,4- 二氢 -1,6- 萘啶 -3- 羧酸 -2- 氰乙基酯 (**3**)，

收稿日期：2024-05-30

基金项目：浙江“省高层次人才特殊支持计划”科技创新领军人才项目 (2021R52028)

作者简介：张自豪 (1997—)，男，硕士研究生，专业方向：化学工程。

通信作者：黄国波 (1976—)，男，教授，从事药物合成工艺的研究。

E-mail：gbhuang973@163.com

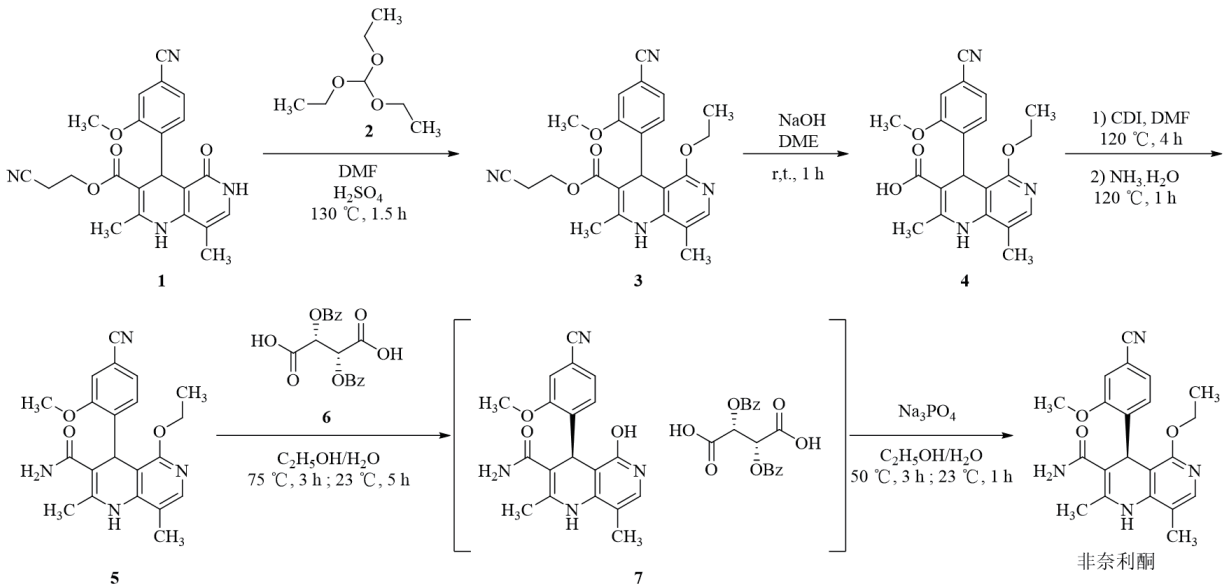


图 1　非奈利酮的文献合成路线 [5—6]

Fig.1　Synthetic Route of Finerenone in the Literature[5—6]

3 经水解反应得 4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,4- 二氢 -1,6- 萘啶 -3- 羧酸 (**4**)，随后 **4** 经氨化反应得到 4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,4- 二氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺 (**5**)，经 L- 二苯甲酰基酒石酸拆分后，再经游离、精制得到非奈利酮 [7—8]。

本研究根据非奈利酮的合成工艺，分析其杂质的可能来源 (图 2)，并制备了 5 个有关物质 (A、B、C、D 和 E)，为非奈利酮质量控制提供了关键的对照品。经检索表明，这 5 个有关物质均为首次报道，且未被 USP 47 版、EP 11.2 版收录。

有关物质 A，化学名为 4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-6- 乙基 -2,8- 二甲基 -5- 氧代 -1,4,5,6- 四氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺。推测是由 **1** 制备 **3** 时，烷基化过程中发生了部分 *N*- 烷基化反应，生成了 4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-6- 乙基 -2,8- 二甲基 -5- 氧代 -1,4,5,6- 四氢 -1,6- 萘啶 -3- 羧酸 2- 氰乙基酯 (**F-1**)，**F-1** 经水解、氨化得到有关物质 A。因此，设计了有关物质 A 的合成路线，如图 3 所示。目标产物结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 确证 。总收率 29.9%（以 **1** 计），纯度 96.84%。

有关物质 B，化学名为 4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,6- 萘啶，推测是化合物 **4** 在烘料过程中受到温度影响发生脱羧产生的。因此，设计了有关物质 B 的合成路线，如图 4 所示。目标产物结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 确证。总收率 37.0%（以 **4** 计），纯度 97.48%。

有关物质 C，化学名为 3- 羟基 -4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,6- 萘啶，推测是化合物 **4** 经加热脱羧后，又与水发生反应，得到含羟基的有关物质 C，具体合成路线如图 4 所示。目标化合物的结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 确证。总收率 30.0%（以 **4** 计），纯度 98.68%。

有关物质 D，化学名为 4-(4- 氨基甲酰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,4- 二氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺，推测是化合物 **5** 在碱性条件下发生水解反应产生的，具体合成路线如图 5 所示。目标产物结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 确证。总收率 63.0%（以 **5** 计），纯度 98.34%。

有关物质 E，化学名 4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺，推测是化合物 **3** 的水解过程中，在氢氧化钠强碱环境下发生芳构化反应，并进一步发生羧酸的氨化反应得到，具体合成路线如图 6 所示。目标化合物的

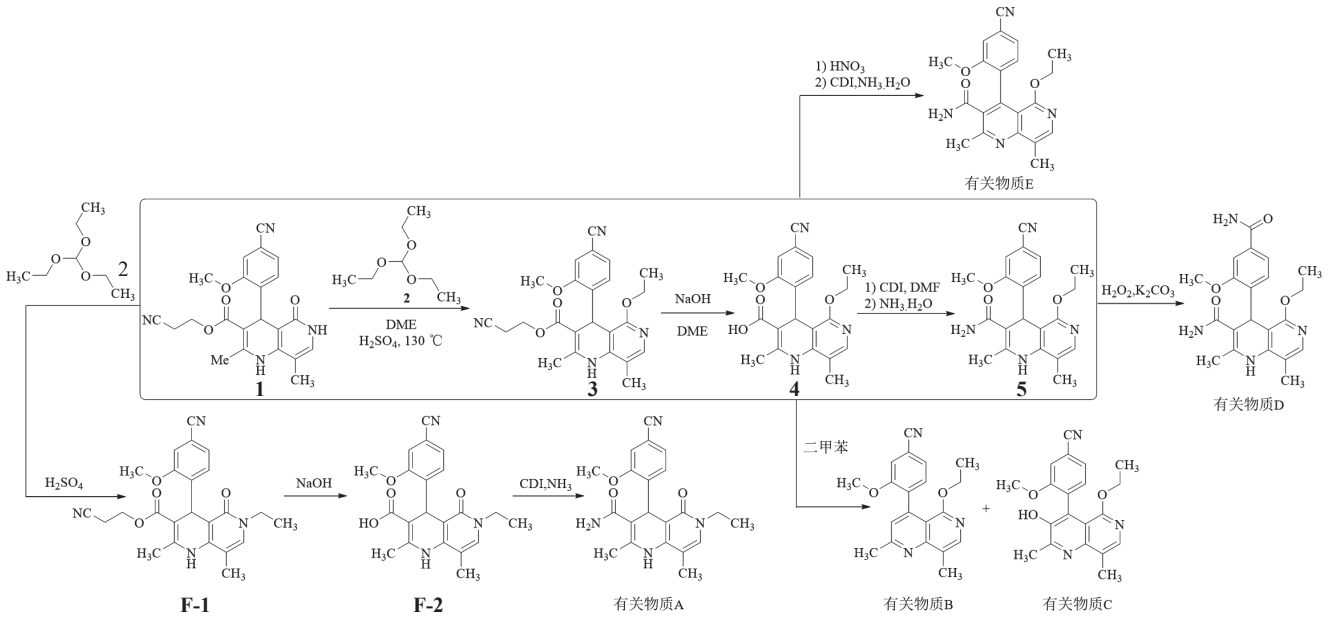


图 2　5 个有关物质的可能来源

Fig.2　Possible Sources of the Five Related Substances

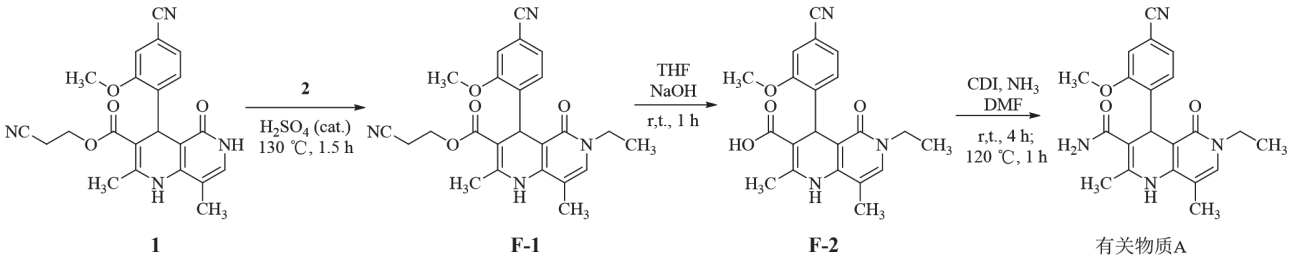


图 3　有关物质 A 的合成路线

Fig.3　Synthetic Route of Related Substance A

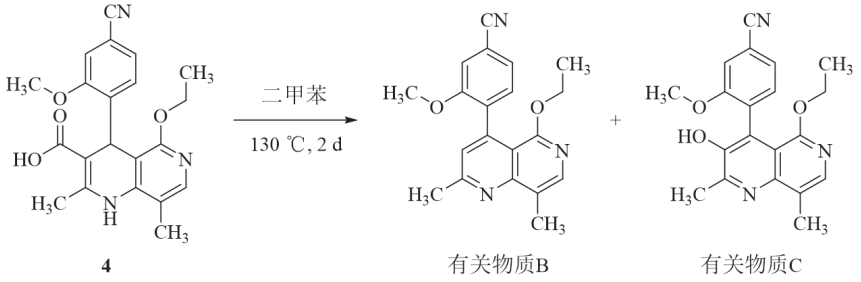
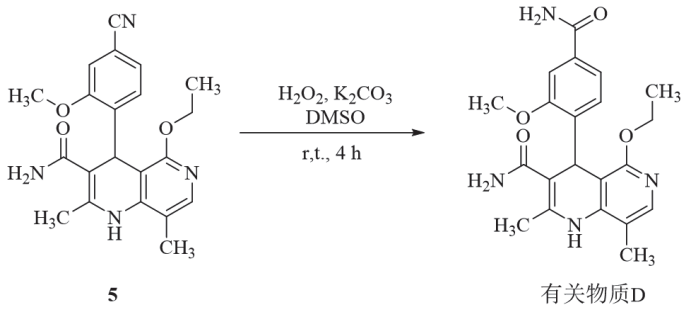


图 4　有关物质 B 和 C 的合成路线

Fig.4　Synthetic Route of Related Substances B and C



5　　有关物质D

图 5　有关物质 D 的合成路线

Fig.5　Synthetic Route of Related Substance D

结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 确证。总收率 56.9%（以 **4** 计），纯度 95.84%。

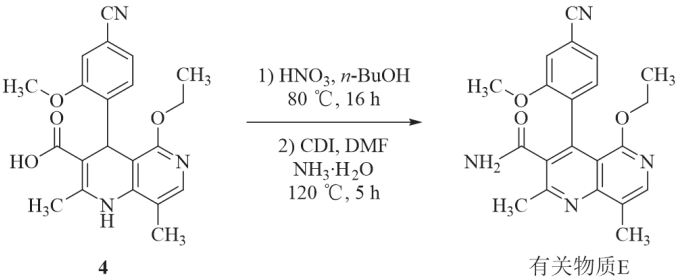
实验部分

4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-6- 乙基 -2,8- 二甲基 -5- 氧代 -1,4,5,6- 四氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺（有关物质 A）

将 **1**（1.6 g，4.0 mmol，参考文献[5]自制）、DMF（10 mL）加至 100 mL 反应瓶中，加热至 130 ℃，加入原甲酸三乙酯（10 mL）搅拌均匀，再分批加入 98% 浓硫酸（0.08 g，0.8 mmol），继续反应约 5 h，TLC［展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 4 ∶ 1）］跟踪反应。将反应液冷却至 50 ℃，加入纯净水（100 mL），用乙酸乙酯（50 mL）萃取，静置分层，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，滤液减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱液：二氯甲烷和甲醇（体积比 4 ∶ 1）］分离、纯化，得浅黄色固体 **F-1**（1.1 g）。mp 210.4 ～ 211.9 ℃。直接用于下步反应。

将中间体 **F-1**（1.1 g）全部加至 50 mL 反应瓶中，再加 THF（5.0 mL），搅拌溶清后，加 1.0 mol/L 氢氧化钠水溶液（4.0 mL），常温搅拌反应 1 h，TLC［展开剂：DCM 和甲醇（体积比 5 ∶ 1）］跟踪反应。反应液用 36% 浓盐酸调至约 pH 7.0，快速搅拌，析出大量黄色固体，再向体系中加入饱和氯化铵溶液（10 mL），继续搅拌 2 h，过滤，于 50 ℃减压干燥，得浅黄色固体 **F-2**（516.3 mg，34.4%）。mp 188.1 ～ 189.6 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.46（s, 1H）, 8.00（s, 1H）, 7.23 ～ 7.32（m, 4H）, 5.23（s, 1H）, 3.80（dd, *J*=13.0、7.0 Hz, 1H）, 3.72（s, 3H）, 3.54（dd, *J*=13.1、7.1 Hz, 1H）, 2.31（s, 3H）, 2.04（s, 3H）, 1.07（t, *J*=7.1 Hz, 3H）; ^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 169.2, 160.0, 158.4, 146.4, 144.6, 141.0, 134.6, 132.3, 124.2, 119.6, 115.4, 109.7, 105.6, 104.3, 100.3, 56.4, 43.1, 36.1, 18.9, 15.2, 14.1；HRMS（*m/z*）: 402.142 4［M+Na］$^{+}$。

将 **F-2**（379.4 mg，1.0 mmol）加至 50 mL 反应瓶中，再加入无水 DMF（10 mL），搅拌溶清后，



4　　有关物质E

图 6　有关物质 E 的合成路线

Fig.6　Synthetic Route of Related Substance E

再加入 0.8 当量的 *N*,*N*′- 羰基二咪唑（130 mg，上海阿拉丁生化科技股份有限公司），室温搅拌反应 4 h。油浴控温 120 ℃，加 0.2 当量的 4- 二甲氨基吡啶（24 mg）搅拌 10 min 后，再缓慢滴加 25% 氨水（5.0 mL），反应 1 h 后加入水（30 mL），用乙酸乙酯（15 mL×3）萃取，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱液：二氯甲烷和甲醇（体积比 10 ∶ 1）］分离、纯化，得淡黄色固体有关物质 A（328.9 mg，86.9%）。mp 270.3 ～ 272.8 ℃。纯度 96.84%［HPLC 归一化法：色谱柱 Shimadzu C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为水，B 为乙腈，梯度洗脱（0 min，A 60%；0.1—10 min，A 65%—45%；10—10.5 min，A 45%—40%；10.5—65 min，A 40%）；柱温 25 ℃；检测波长 254 nm；流速 0.8 mL/min；进样量 10 μL。与非奈利酮的相对保留时间为 0.39］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.57（s, 1H）, 7.36（d, *J*=1.5 Hz, 1H）, 7.28（d, *J*=1.3 Hz, 2H）, 7.10（d, *J*=7.9 Hz, 1H）, 6.78（d, *J*=76.6 Hz, 2H）, 5.28（s, 1H）, 3.80（s, 4H）, 3.47 ～ 3. 59（m, 1H）, 2.11（s, 3H）, 2.03（s, 3H）, 1.07（t, *J*=7.1 Hz, 3H）; ^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 170.4, 160.0, 156.6, 145.4, 142.4, 137.4, 134.5, 130.8, 125.3, 119.5, 115.0, 109.8, 106.7, 105.3, 104.3, 56.7, 43.0, 34.1, 18.1, 15.2, 14.2；HRMS（*m*/*z*）: 401.158 4［M+Na］$^+$。

4-（4- 氰基 -2- 甲氧基苯基）-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,6- 萘啶（有关物质 B）

将 **4**（379.4 mg，1.0 mmol，参考文献[5]自制）加至 50 mL 反应瓶中，加入二甲苯（20 mL）搅拌溶清，油浴控温 130 ℃搅拌反应 2 d，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1）］跟踪反应。反应液减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱液：石油醚和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1）］分离、纯化，得白色固体有关物质 B（123.2 mg，37.0%）。mp 263.3 ～ 265.4 ℃。纯度 97.48%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与非奈利酮的相对保留时间为 3.76）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.02（s, 1H）, 7.55（s, 1H）, 7.52（d, *J*=7.6 Hz, 1H）, 7.36（d, *J*=7.6 Hz, 1H）, 7.27（s, 1H）, 3.84 ～ 4.22（m, 2H）, 3.68（s, 3H）, 2.70（s, 3H）, 2.50（s, 3H）, 0.77（t, *J*=7.0 Hz, 3H）; ^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 162.5, 159.4, 157.3, 152.1, 144.1, 142.4, 136.4, 129.9, 124.7, 124.3, 123.1, 119.4, 113.9, 111.8, 111.3, 61.7, 56.4, 25.6, 14.9, 13.8；HRMS（*m*/*z*）: 334.155 0［M+H］$^+$。

3- 羟基 -4-（4- 氰基 -2- 甲氧基苯基）-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,6- 萘啶（有关物质 C）

反应过程同有关物质 B。反应液减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱液：石油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）］分离、纯化，得到白色固体有关物质 C（104.7 mg，30.0%）。mp 256.5 ～ 257.9 ℃。纯度 98.68%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与非奈利酮的相对保留时间为 2.30）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 9.02（s, 1H）, 7.82（s, 1H）, 7.54（s, 1H）, 7.47（d, *J*=7.5 Hz, 1H）, 7.25（d, *J*=7.6 Hz, 1H）, 3.83 ～ 4.06（m, 2H）, 3.69（s, 3H）, 2.64（s, 3H）, 2.47（s, 3H）, 0.70（t, *J*=7.0 Hz, 3H）; ^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 158.8, 158.0, 155.7, 147.4, 146.1, 139.1, 132.4, 131.5, 125.2, 124.6, 122.9, 119.7, 114.2, 113.2, 111.5, 61.2, 56.4, 22.1, 14.8, 13.7；HRMS（*m*/*z*）: 350.149 9［M+H］$^+$。

4-（4- 氨基甲酰基 -2- 甲氧基苯基）-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,4- 二氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺（有关物质 D）

将 **5**（378 mg，1.0 mmol，参考文献[5—6]自制）加至 10 mL 反应瓶中，加入 DMSO（5 mL），搅拌溶清，向反应体系中加 1 当量的碳酸钾（138 mg）和 10% 过氧化氢水溶液（2.0 mL），室温搅拌反应 4 h 后，向反应液中加入水（40 mL），用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱液：DCM 和甲醇（体积比 20 ∶ 1）］分离、纯化，得白色固体有关物质 D（249.6 mg，63.0%）。mp 261.1 ～ 262.8 ℃。纯度 98.34%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与非奈利酮的相对保留时间为 0.44）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.87（s, 1H）, 7.71（s, 1H）, 7.55（s, 1H）, 7.37（s, 1H）, 7.30（d, *J*=8.0 Hz, 2H）,

7.05(d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.68(s, 2H), 5.32(s, 1H), 4.03(d, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.08(t, *J*=7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 170.1, 168.2, 159.8, 155.2, 144.4(d), 139.6(d), 133.9, 130.0, 120.4, 111.9, 110.3, 105.7, 104.5, 86.6, 61.0, 56.2, 18.8, 14.5(d, *J*=57.9 Hz); HRMS(*m*/*z*): 397.187 6[M+H]$^+$。

4-(4- 氰基 -2- 甲氧基苯基)-5- 乙氧基 -2,8- 二甲基 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺(有关物质 E)

将 **4**(379.4 mg，1.0 mmol，参考文献[5]自制)加至 50 mL 反应瓶中，加入正丁醇(10 mL)，搅拌溶清后，再加 68%浓硝酸(3.0 mL)，加热至 80 ℃搅拌反应 16 h，TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇(体积比 10 ∶ 1)]跟踪反应。向反应液中加饱和氯化铵溶液(30 mL)，有固体析出，过滤，滤饼用水(5 mL)洗涤，于 50 ℃减压干燥得浅黄色固体(315 mg)。直接用于下步反应。

将上述浅黄色固体(315mg)全部加至 50 mL 反应瓶，加入无水 DMF(10 mL)，搅拌溶解。向反应体系中再加 0.8 当量的 CDI(130 mg)后，搅拌反应 4 h。油浴控温于 120 ℃，加 0.2 当量的 4- 二甲氨基吡啶(24 mg)搅拌反应 10 min。接上气球，缓慢滴加 25%氨水(10 mL)，反应 1 h 后，降至 50 ℃并加水(30 mL)。溶液用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，柱色谱(洗脱条件同有关物质 D)分离、纯化，得淡黄色固体有关物质 E(214.3 mg，56.9%)。mp 218.1 ～ 221.3 ℃。纯度 95.84%(HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与非奈利酮的相对保留时间为 1.25)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.04(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.46(d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.32(d, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.81 ～ 4.10(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.50(s, 6H), 0.71(t, *J*=7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 168.6, 159.5, 158.5, 157.8, 151.2, 142.6, 139.9, 133.8, 133.3, 130.5, 124.1, 123.0, 119.5, 113.9, 111.9, 111.1, 61.7, 56.6, 24.1, 14.8, 13.6; HRMS(*m*/*z*): 377.161 3[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] BÄRFACKER L, KUHL A, HILLISCH A, *et al*. Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases[J]. *Chem Med Chem*, 2012, **7**(8): 1385-1403.

[2] PITT B, FILIPPATOS G, AGARWAL R, *et al*. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *New Engl J Med*, 2021, **385**(24): 2252-2263.

[3] BAKRIS G L, AGARWAL R, ANKER S D, *et al*. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *New Engl J Med*, 2020, **383**(23): 2219-2229.

[4] FILIPPATOS G, ANKER S D, AGARWAL R, *et al*. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes[J]. *Circulation*, 2021, **143**(6): 540-552

[5] AG B L, MUENTER K, SCHLEMMER K, *et al*. Substituted 4-aryl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridinamides and use thereof: WO, 2008104306A2[P]. 2008-09-04.

[6] LERCHEN A, GANDHAMSETTY N, FARRAR E H E, *et al*. Enantioselective total synthesis of (−)-finerenone using asymmetric transfer hydrogenation[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59**(51): 23107-23111.

[7] Bayer Pharma Aktiengesellschaft. Method for the preparation of (4*S*)-4-(4-cyano-2-meth oxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1-6-naphthyridine-3-carboxamide and recovery of (4*S*)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide by electrochemical methods: WO, 2017032678A1[P]. 2017-03-02.

[8] JOHANNES P, KAI L. Photochemical process for producing (4*R*,4*S*)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamide: WO, 2021074079A1[P]. 2021-04-22.