非奈利酮的新合成路线

于均超[1]，孟 玲[1]，王 婧[1]，吴庆昆[2]，钱思甜[1]

（1. 连云港职业技术学院，江苏省药物递送载体材料工程技术研究开发中心，江苏连云港 222000；
2. 江苏海洋大学药学院，江苏省海洋药物活性分子筛选重点实验室，江苏连云港 222005）

摘要：以二乙烯酮和对甲氧基苄胺为起始原料，经胺解、缩合、Hantzsch 关环、乙基化和手性拆分等步骤，得到非奈利酮（**1**），并优化了反应条件。该工艺总收率 11.4%，纯度 99.7%。该路线的新颖之处是首次引入对甲氧基苄基保护基，适合工业化生产。

关键词：非奈利酮；合成；糖尿病肾病；选择性盐皮质激素受体拮抗药

中图分类号：R983；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)12-1641-05

引用：于均超，孟 玲，王 婧，等．非奈利酮的新合成路线［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(12)：1641-1645．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.12.006

New Synthetic Route of Finerenone

YU Junchao[1], MENG Ling[1], WANG Jing[1], WU Qingkun[2], QIAN Sitian[1]

(*1. Engineering Technology Development Center of Jiangsu Province for Drug Delivery Carrier Materials, Lianyungang Technical College, Lianyungang 222000; 2. Jiangsu Key Lab. of Marine Pharmaceutical Compound Screening, College of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005*)

ABSTRACT: Finerenone (**1**) was synthesized from diketene and 4-methoxybenzylamine as the starting materials, through the aminolysis, condensation, Hantzsch cyclization, ethylation, and chiral resolution steps. After optimizing the reaction conditions, the overall yield of this process was 11.4% with the purity of 99.7% . The usage of 4-methoxybenzyl group as the protection group was reported at the first time in this route, which was suitable for industrial production.

Key Words: finerenone; synthesis; diabetic nephropathy; selective mineralocorticoid receptor antagonist

非奈利酮（finerenone，BAY94-8862，**1**），化学名为（*S*）-4-（4- 氰基 -2- 甲氧基苯基）-5- 乙氧基 -1,4- 二氢 -2,8- 二甲基 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺，是拜耳制药公司开发的第 3 代高选择性非甾体类盐皮质激素受体拮抗药[1]。2021 年 7 月，**1** 经 FDA 批准上市，商品名为 Kerendia®。2022 年 6 月，**1** 在中国上市，商品名为可申达®，临床上主要用于治疗与 2 型糖尿病相关的成人慢性肾病，可显著降低患者尿白蛋白与肌酐比值，减小肾功能下降、肾衰竭、心血管死亡等风险，推迟透析或肾移植[2—3]。

目前，已报道 **1** 的合成路线主要有 2 条。

路线一[4—8]：先通过非手性合成路线制备消旋体，再对消旋体进行拆分。2008 年，拜耳公司于化合物专利中报道了 **1** 的首条合成路线，经优化后将手性色谱柱分离改为手性试剂拆分，具体如图 1 所示。以 4- 氰基 -2- 甲氧基苯甲醛（**2**）和 2- 氰乙基 3- 氧代丁酸酯（**3**）为起始原料，经 Knoevenagel 缩合和 Hantzsch 环化反应得到中间产物 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- 氰乙酯（**6**），后经过乙基化、酰胺

收稿日期：2024-07-31

基金项目：江苏省高等学校基础科学（自然科学）研究面上项目（22KJD350002）、2024 年江苏省高校“青蓝工程”优秀青年骨干教师项目、江苏省可见光催化材料工程研究中心开放课题项目（JECVCM202202）、连云港职业技术学院基础应用研究重点项目（XZD202402）

作者简介：于均超（1989—），男，讲师，从事药物中间体合成和药理活性的研究。

E-mail：985370540@qq.com

化等步骤得 **1** 消旋体，最后经过手性试剂拆分得目标产物 **1**。总收率 32.6%（以 **2** 计），纯度 99.4%。目前，该路线仍是工业生产中主要采用的路线，文献已报道的其他类似路线仅从避开原研专利的角度，对原料或拆分试剂进行替换，在生产成本上并无明显优势。

路线二[9—10]：直接通过不对称合成法制备 **1**。然而，立体选择无法达到原料药质量要求，且无法放大生产。2016 年，拜耳公司报道了路线二（图 2）。起始原料中的 **3** 替换为 3- 氧代丁酰胺（**9**），即将起始物结构中的酯基换成酰胺基团，可省去水解和酰胺化步骤。**2** 和 **9** 经 Knoevenagel 缩合、Hantzsch 环化和乙基化步骤，得到 **1** 消旋体，后经过手性分离得到目标产物 **1**。总收率 31.5%（以 **2** 计），纯度 99.8%。在重复该路线时发现，第 2 步 Hantzsch 关环反应的底物由酯变为酰胺后，收率比文献报道低很多，且有大量副产物生成。由于路线一的拆分专利保护期较长，因此在路线二的基础上开发新路线，以避开原研专利，同时开发适合工业化生产的新合成路线。

1 的合成新路线如图 3 所示。以二乙烯酮（**12**）和对甲氧基苄胺（**13**）为起始原料，经胺解反应得 *N*-（4- 甲氧基苄基）-3- 氧代丁酰胺（**14**），该产物可从反应液中析出，直接过滤即得。**14** 和 **2** 经 Knoevenagel 缩合反应，得到 2-（4- 氰基 -2- 甲氧基亚苄基）-*N*-（4- 甲氧基苄基）-3- 氧代丁酰胺（**15**），

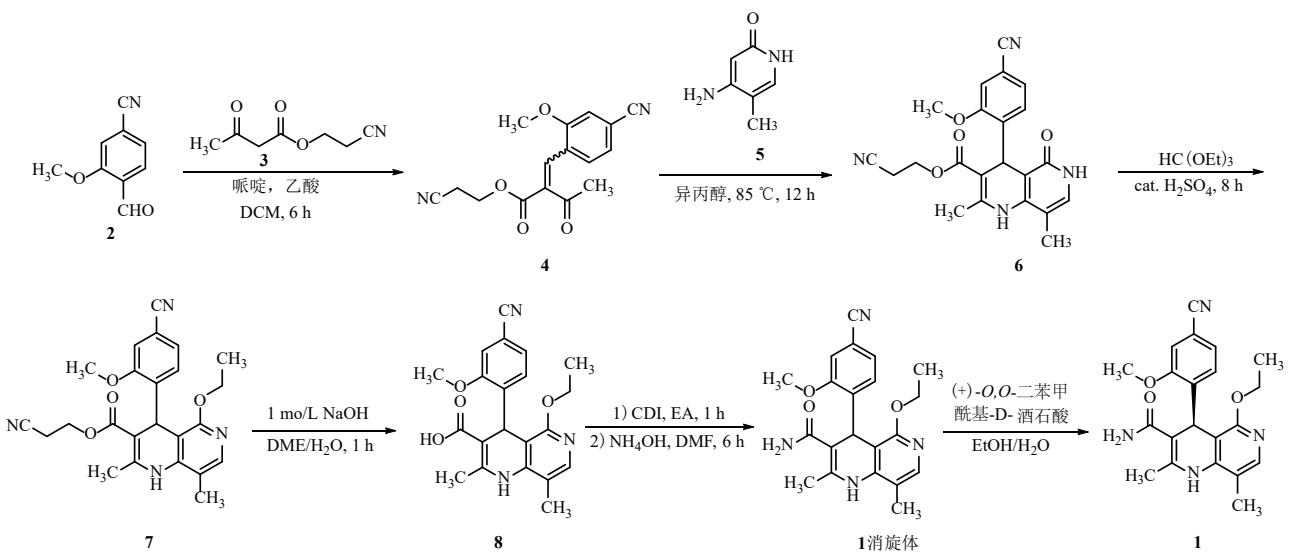


图 1　1 的合成路线一

Fig.1　The Synthetic Route One of **1**

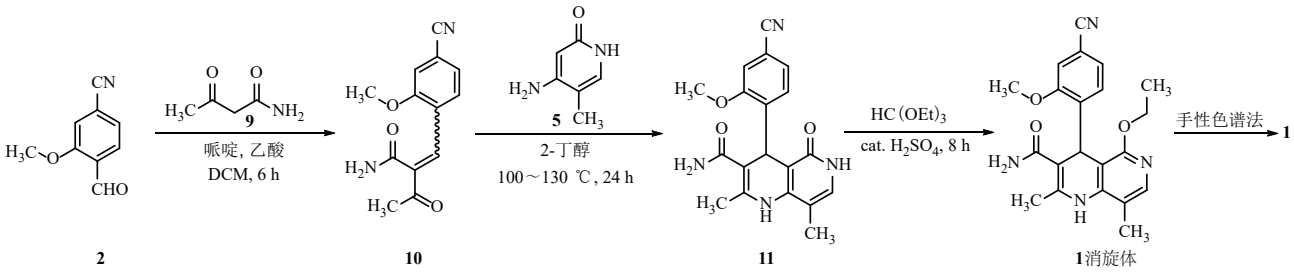


图 2　1 的合成路线二

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

反应结束降温后，产物从反应体系中析出，经过滤、干燥即得。**15** 和 4- 氨基 -5- 甲基吡啶 -2- 酮（**5**）经 Hantzsch 关环反应，得 4-（4- 氰基 -2- 甲氧基苯基）-*N*-（4- 甲氧基苄基）-2,8- 二甲基 -5- 氧代 -1,4,5,6- 四氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺（**16**）。因 **5** 的溶解性问题，该反应只能选用极性非质子溶剂，经过筛选发现以 DMSO 为溶剂、反应温度为 110 ℃时，收率最高（61%）。**16** 在浓硫酸的催化下与原甲酸三乙酯反应，得 4-（4- 氰基 -2- 甲氧基苯基）-5- 乙氧基 -*N*-（4- 甲氧基苄基）-2,8- 二甲基 -1,4- 二氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺（**17**），经过筛选发现以 *N*,*N*- 二甲基乙酰胺（DMAc）作溶剂时，收率最高（81%），且反应结束后加水可直接析出产物。**17** 在三氟乙酸条件下脱除对甲氧基苄基（4-methoxybenzyl，PMB）保护基，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- 甲酰胺（**1** 消旋体）。

1 结构中酰胺部分的羰基具有特殊性，用甲酯、乙酯等代替原研路线中的氰乙基酯后在碱性条件下无法实现酯基水解[11]。本研究在脱除保护基时也同样遇到了该问题，经典的脱除 PMB 反应均失败了。随后发现，三氟乙酸和对甲苯磺酸可以实现保护基的脱除。其中，三氟乙酸条件下收率较高（67%）；且反应体系干净，仅含产物和未反应的原料，因此未反应的原料可进行回收利用，提高该步骤收率。最后，以（+）-*O*,*O*- 二苯甲酰基 -D- 酒石酸为拆分剂，得目标产物 **1**。总收率 11.4%（以 **2** 计），纯度 99.7%。

新路线通过引入 PMB 保护基，并经过条件优化，提高收率。该路线操作简单，适合工业化生产。但第 3 步 Hantzsch 关环反应和第 5 步脱除 PMB 保护基，收率相对较低，可进一步优化。

实验部分

_N_-（4- 甲氧基苄基）-3- 氧代丁酰胺（14）

将 **12**[2.00 g，23.0 mmol，阿达玛斯贝塔（上海）化学试剂有限公司] 和 THF（5 mL）加至 25 mL 反应瓶中，溶清，冰浴条件下滴加 **13**[3.90 g，27.6 mmol，阿达玛斯贝塔（上海）化学试剂有限公司]，室温反应 6 h，有固体析出，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液抽滤，于 60 ℃减压干燥得橙色固体 **14**（4.70 g，92.5%）。mp 98℃。^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.19 ～ 7.24（m, 2H), 6.83 ～ 6.90（m, 2H), 4.39（d, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.80（s, 3H), 3.42（s, 2H), 2.26（s, 3H)。

2-（4- 氰基 -2- 甲氧基亚苄基）-_N_-（4- 甲氧基苄基）-3- 氧代丁酰胺（15）

将 **2**（1.61 g，10.0 mmol，湖北中隆康盛精细化工有限公司）、**14**（2.65 g，12.0 mmol）、乙酸（0.06 g，1.0 mmol）、哌啶（0.09 g，1.0 mmol）和异丙醇（5 mL）

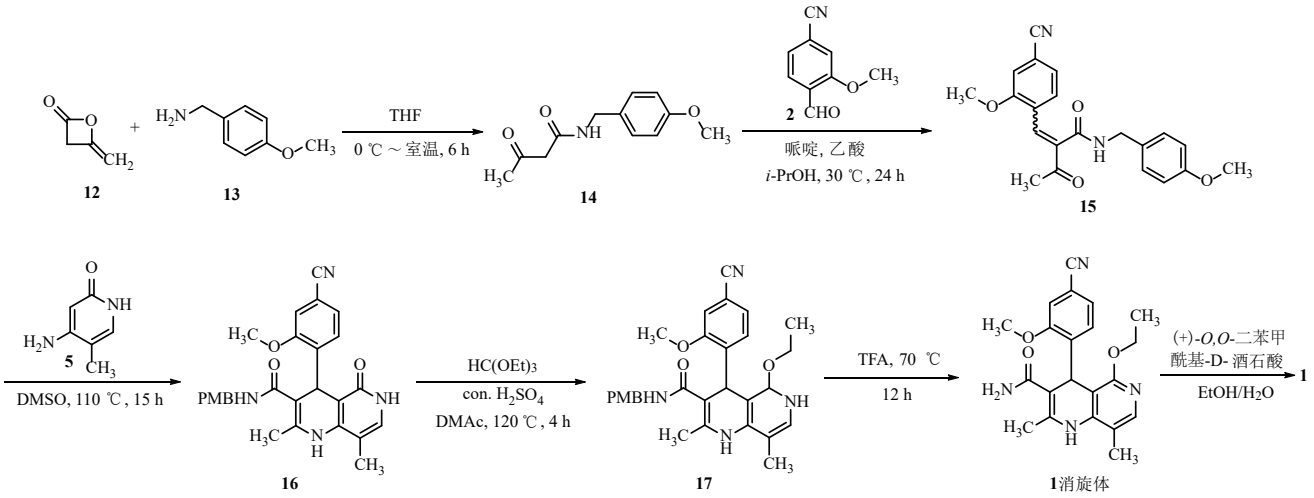


图 3　1 的合成新路线

Fig.3　Novel Synthetic Route of **1**

加至50 mL反应瓶中，30 ℃下反应24 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比1 ∶ 1）］跟踪反应。反应液降至0 ℃，搅拌0.5 h后过滤；滤饼用饱和亚硫酸氢钠水溶液（10 mL×2）洗涤，于60 ℃减压干燥得白色固体**15**（3.31g，90.9％）。mp 123 ℃。^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.80（s, 1H），7.53（d, *J*=7.8 Hz, 1H），7.01 ～ 7.16（m, 4H），6.82（d, *J*=8.6 Hz, 2H），6.20（s, 1H），4.41（d, *J*=5.9 Hz, 2H），3.89（s, 3H），3.82（s, 3H），2.47（s, 3H）。

4-（4- 氰基 -2- 甲氧基苯基）-*N*-（4- 甲氧基苄基）-2,8- 二甲基 -5- 氧代 -1,4,5,6- 四氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺（16）

将**15**（3.64 g，10.0 mmol）和DMSO（20 mL）加至250 mL反应瓶中，再加入**15**（1.24 g，10.0 mmol，浙江宏元药业股份有限公司），升至110 ℃反应15 h，TLC［展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比20 ∶ 1）］跟踪反应。反应液降至室温，滴加0 ～ 5 ℃的纯净水（100 mL）中，析出大量黄色固体，抽滤；滤饼分别用1 mol/L盐酸（20 mL×3）和乙酸乙酯（10 mL×3）淋洗，于60 ℃减压干燥，得淡黄色固体**16**（2.87 g，61.1％）。mp 240 ℃。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.67（s, 1H），7.88（s, 1H），7.54（s, 1H），7.29（t, 2H），7.09（d, *J*=7.8 Hz, 1H），7.03（d, *J*=8.1 Hz, 2H），6.94（s, 1H），6.83（d, *J*=8.1 Hz, 2H），5.29（s, 1H），4.19（dd, *J*=8.6、5.8 Hz, 2H），3.74（s, 3H），3.65（s, 3H），2.05（s, 3H），2.01（s, 3H）。

4-（4- 氰基 -2- 甲氧基苯基）-5- 乙氧基 -*N*-（4- 甲氧基苄基）-2,8- 二甲基 -1,4- 二氢 -1,6- 萘啶 -3- 甲酰胺（17）

将**16**（4.70 g，10.0 mmol）、原甲酸三乙酯（2.20 g，15.0 mmol，浙江宏元药业股份有限公司）和DMAc（25 mL）依次加至250 mL反应瓶中，后缓慢滴加18.4 mol/L硫酸（0.54 mL，10.0 mmol），升至120 ℃，反应4 h，TLC（条件同化合物**16**）跟踪反应。反应液降至室温，慢慢滴加纯净水（100 mL），过滤；滤饼于60 ℃减压干燥，得淡黄色固体**17**（4.05g，80.9 ％）。mp 160 ℃。^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.66（s, 1H），7.32（d, *J*=7.8 Hz, 1H），7.16（d, *J*=7.8 Hz, 1H），7.03（d, *J*=8.6 Hz, 2H），6.84（m, 2H），6.77（t, *J*=7.8 Hz, 1H），5.75（s, 1H），5.44（s, 1H），4.47（m, 1H），4.21（m, 1H），4.04 ～ 4.15（m, 2H），3.84（s, 3H），3.37（s, 3H），2.57（s, 3H），2.17（s, 3H），1.12（t, *J*=7.0 Hz, 3H）。

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 消旋体）

将**17**（5.00 g，10.0 mmol）和三氟乙酸（10 mL）加至100 mL反应瓶中，升至70 ℃搅拌反应12 h，TLC［展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比40 ∶ 1）］跟踪反应。反应液用饱和碳酸氢钠溶液调至pH 7.0 ～ 8.0，后用乙酸乙酯（50 mL×3）萃取；有机相合并后经无水硫酸钠干燥、过滤，滤液蒸除溶剂，剩余物经柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比20 ∶ 1）］分离、纯化，于60 ℃减压干燥，得白色固体**1** 消旋体（2.53 g，66.9％）。mp 132 ～ 134 ℃（文献[11]：134 ℃）。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.69（s, 1H），7.55（s, 1H），7.37（d, *J*=1.6 Hz, 1H），7.28（dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H），7.15（d, *J*=7.8 Hz, 1H），6.55 ～ 6.90（m, 2H），5.38（s, 1H），4.01（m, 2H），3.82（s, 3H），2.19（s, 3H），2.12（s, 3H），1.05（t, *J*=7.0 Hz, 3H）。

非奈利酮（1）

①拆分：将**1** 消旋体（2.00 g，5.27 mmol）和75％乙醇水溶液（28 mL）加至100 mL反应瓶中，加热至75 ℃，再加（+）-*O*,*O*- 二苯甲酰基 -D- 酒石酸（1.89 g，5.27 mmol，武汉卡布达化工有限公司），加热至78 ℃回流反应3 h，再降至23 ℃，搅拌16 h，有大量白色固体析出，抽滤；滤饼用75％乙醇水溶液（10 mL×2）洗涤，于50 ℃减压干燥，得白色粉末状固体（1.85 g，92.5％），待用。

②碱处理：将上步所得白色固体（1.85 g）和20％乙醇水溶液（18.5 mL）加至250 mL的圆底烧瓶中，用10％磷酸钠水溶液调至pH 7.2，于23 ℃搅拌50 min，然后用10％磷酸钠水溶液调至pH 7.5，加热至50 ℃并保温搅拌3 h。后降温至22 ℃并保温搅拌1 h，抽滤，滤饼用20％乙醇水溶液（2 mL×3）洗涤，于50 ℃减压干燥，得白色粉末状固体（0.93 g），待用。

③重结晶：将上一步得到的白色粉末状固体（0.93 g）和无水乙醇（20 mL）加至50 mL的圆底烧瓶中，加热至75 ℃回流搅拌1 h后，趁热抽滤，用乙醇（1 mL×2）冲洗滤饼。滤液减压蒸除乙醇（10 mL）后，于23 ℃搅拌2 h，逐渐有固体析出。降温至3 ℃后搅拌2 h，抽滤；滤饼用无水乙醇（1 mL×2）洗涤，于50 ℃减压干燥，得白色粉末状固体（0.82 g，82.4%）。mp 251～252 ℃（文献[12]：252 ℃）。纯度99.7%［HPLC归一化法：色谱柱Agilent Eclipse XDB-C_{18}柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相A为0.02%三氟乙酸水溶液，B为甲醇，22% B等度洗脱；柱温30 ℃；检测波长254 nm；流速1.0 mL/min；进样量10 μL。保留时间为5.8 min］。*ee*值100%［HPLC归一化法：色谱柱CHIRALCEL OD-H柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相A为异丙醇，B为正己烷，80% B等度洗脱；柱温30 ℃；检测波长254 nm；流速1.0 mL/min；进样量10 μL］。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.68（s, 1H）, 7.55（s, 1H）, 7.38（d, *J*=1.6 Hz, 1H）, 7.28（dd, *J*=7.8、1.5 Hz, 1H）, 7.16（d, *J*=7.9 Hz, 1H）, 6.56～6.90（m, 2H）, 5.38（s, 1H）, 3.98～4.05（m, 2H）, 3.82（s, 3H）, 2.19（s, 3H）, 2.12（s, 3H）, 1.05（t, *J*=7.0 Hz, 3H）; ^{13}C NMR（125 MHz, DMSO-d_6）δ: 169.84, 159.53, 155.84, 144.38, 144.33, 141.84, 138.24, 131.05, 124.91, 119.13, 114.31, 111.60, 109.67, 105.52, 103.33, 60.69, 56.22, 32.59, 18.22, 14.45, 13.91。MS-ESI（*m*/*z*）: 379.176 5［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ 拜耳知识产权有限责任公司．取代的4-芳基-1,4-二氢-1,6-萘啶酰胺和其用途：中国，101641352B［P］．2013-11-20.

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

［3］ MARCATH L A. Finerenone［J］. *Clin Diabetes*, 2021, **39**(3): 331-332.

［4］ 拜耳医药股份有限公司．通过外消旋体拆分使用非对映体酒石酸酯制备（4*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-甲酰胺的方法：中国，112041318A［P］．2020-12-04.

［5］ BARFACKER 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］. *ChemMedChem*, 2012, **7**(8): 1385-1403.

［6］ 拜耳制药股份公司．借助电化学法制备（4*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-甲酰胺和回收（4*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-甲酰胺的方法：中国，108137587A［P］．2018-06-08.

［7］ 拜耳医药股份有限公司．制备（4*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-甲酰胺的方法及其纯化以用作活性药物活性成分：中国，106795155A［P］．2017-05-31.

［8］ 拜耳公司．通过非对映酒石酸酯拆分外消旋体制备2-氰基乙基（4*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-羧酸酯的方法：中国，114698375A［P］．2022-07-01.

［9］ ANDREAS L, JOHANNES J, VARINDER A, *et al*. Process for preparing（4*S*）-4-（4-cyano-2-methoxyphenyl）-5-ethoxy-2,8-dimethyl-l,4-dihydro-l,6-naphthyridine-3-carboxamide enabled by a catalytic asymmetric Hantzsch ester reduction: WO, 2021/254896A1［P］．2020-06-11.

［10］ LERCHEN A, GANDHAMSETTY N, FARRAR E H F, *et al*. Enantioselective total synthesis of（－）-finerenone using asymmetric transfer hydrogenation［J］. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59**(51): 23307-23311.

［11］ 曹 阳，崔文慧，李 前，等．一种非奈利酮消旋体的制备方法［J/OL］．精细化工，2024．https://doi．org/10．13550/j．jxhg．20230859.

［12］ 乐高化学生物科学股份有限公司．作为自分泌运动因子抑制剂的新型化合物和包含其的药物组合物：中国，109476664 A［P］．2019-03-15.