非奈利酮的合成新工艺

陈子琦[1,2,3]，黄 雷[1,2,3]，付翠平[1,2,3]，罗 昆[1,2,3]，王 冠[1,2,3]*

（1. 上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203；2. 中国医药工业研究总院，上海 201203；3. 上海药物合成工艺过程工程技术研究中心，上海 201203）

摘要：该文报道了抗糖尿病肾病药非奈利酮（**1**）的合成新工艺。以 2- 羟乙基甲砜（**20**）和 2,2,6- 三甲基 -4*H*-1,3- 二噁英 -4- 酮（**21**）为起始原料，经醇解、Knoevenagel 缩合、Hantzsch 环合、醚化、手性拆分、*β*- 消除和氨解等步骤，得目标产物 **1**。总收率 19.9%（以 **20** 计），纯度 99.80%，*ee* 值 99.82%。新的合成工艺反应温和，质量可控，拆分后的中间体（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- 甲酸 2-（甲基磺酰基）乙基酯光学纯度高，适合工业化生产。

关键词：糖尿病肾病；非奈利酮；合成；手性拆分；*β*- 消除

中图分类号：TQ460.6；R587.2 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)09-1145-10

引用：陈子琦，黄 雷，付翠平，等. 非奈利酮的合成新工艺[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(9)：1145-1154. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.09.005

A Novel Synthetic Process of Finerenone

CHEN Ziqi[1,2,3], HUANG Lei[1,2,3], FU Cuiping[1,2,3], LUO Kun[1,2,3], WANG Guan[1,2,3]*

(*1. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203; 2. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 3. Shanghai Engineering Research Center of Pharmaceutical Process, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: In this study, a novel synthetic process of finerenone (**1**), an anti-diabetic nephropathy drug, was developed. Using 2-hydroxyethyl methyl sulfone (**20**) and 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**21**) as starting materials, the target product **1** was synthesized through sequential steps including alcoholysis, Knoevenagel condensation, Hantzsch cyclization, etherification, chiral resolution, *β*-elimination, and ammonolysis, with an overall yield of 19.9% (based on **20**), purity of 99.80%, and *ee* value of 99.82%. The novel process features mild reaction conditions and well-controlled quality, yielding intermediate 2-(methylsulfonyl) ethyl (4*S*)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylate with high optical purity following resolution, making it suitable for industrial production.

Key Words: diabetic nephropathy; finerenone; synthesis; chiral resolution; *β*-elimination

非奈利酮（finerenone，**1**），化学名为（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，由拜耳公司研发，于 2021 年 7 月经 FDA 批准上市，是全球首个用于 2 型糖尿病相关的慢性肾病治疗的盐皮质激素受体拮抗药；与甾体类药物相比，**1** 具有选择性高、疗效好、不良反应少等特点[1]。2022 年 6 月，**1** 在中国获批上市，商品名为可申达®。

2016 年，拜耳公司公布的原研专利[2]路线如图 1 所示。

以 2- 氰基乙酰乙酸乙酯（**3**）与 4- 氰基 -2- 甲氧基苯甲醛（**2**）为起始原料，经 Knoevenagel 缩合得 2- 氰乙基 2-（4- 氰基 -2- 甲氧基亚苄基）-3- 氧代丁酸酯（**4**），**4** 与 4- 氨基 -5- 甲基 -2(1*H*)- 吡啶酮（**5**）经 Hantzsch 环合反应，得 4-（4- 氰基 -2- 甲氧基苯基）-

收稿日期：2025-04-22

作者简介：陈子琦，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：王 冠，研究员，从事创新药物及合成工艺研究。

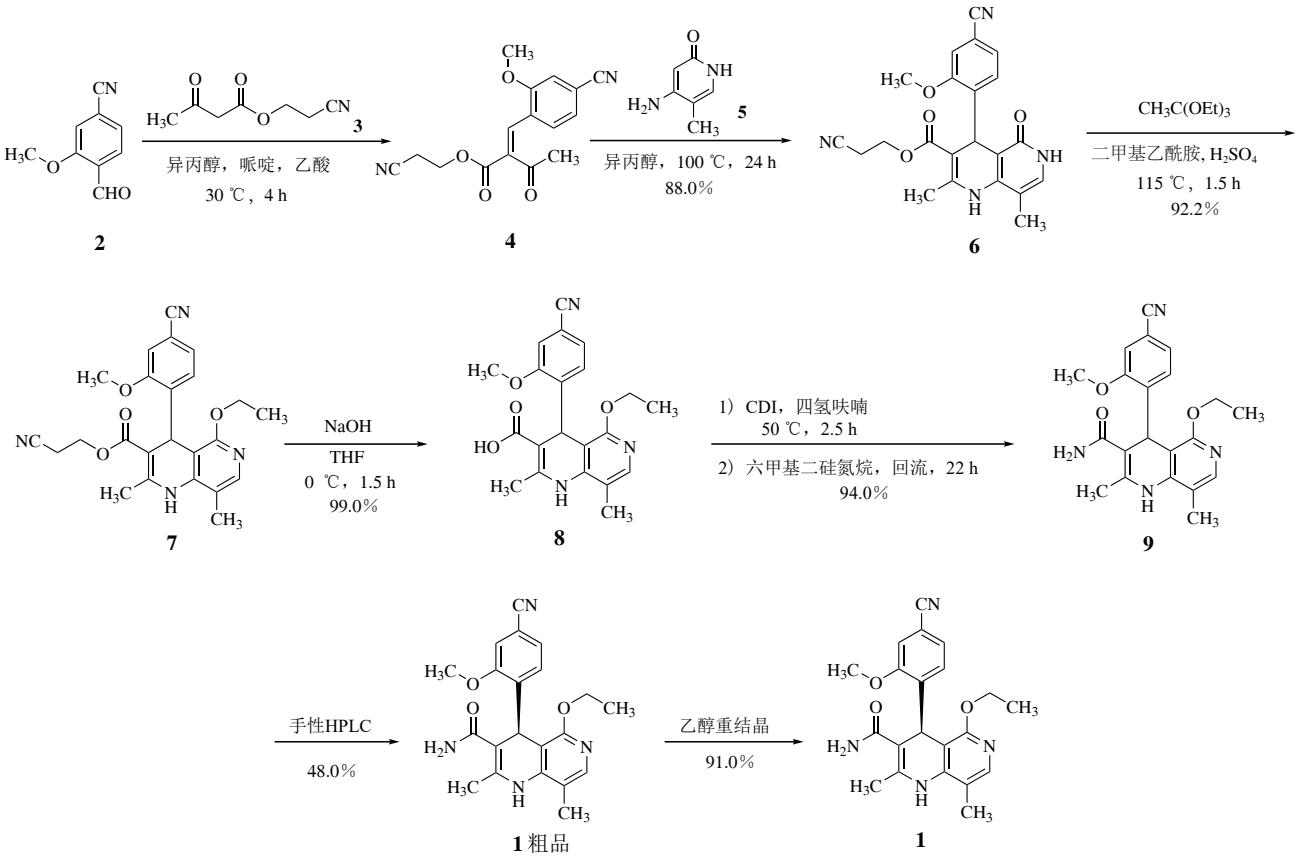


图 1　1 的合成路线一

Fig.1　Synthetic Route One of **1**

2,8- 二甲基 -5- 氧代 -1,4,5,6- 四氢 -1,6- 萘啶 -3- 羧酸 (2- 氰基）乙酯 (**6**)，后 **6** 与原乙酸三乙酯进行醚化反应得 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 (2- 氰基）乙酯 (**7**)，**7** 经水解得 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 (**8**)，**8** 经 *N*,*N*'- 羰基二咪唑 (*N*,*N*'-carbonyldiimidazole，CDI) 活化羧酸后与六甲基二硅氮烷氨解得 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 (**9**)，**9** 经手性柱分离和纯化，再经重结晶，得目标产物 **1**。总收率 32.98%（以 **5** 计），*ee* 值 99%。

原研路线中的手性柱拆分方法不适合工业生产，随后原研专利 [3—5] 先后公开了 3 种化学拆分方法，具体如图 2 所示。

拆分方法一：以外消旋体 **9** 为原料，与 D-(+)- 二苯甲酰酒石酸 (**12**) 形成非对映异构体盐，即 (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 甲酰胺酒石酸盐 (**13**)，**13** 经磷酸钠水溶液游离得到 **1** 粗品，再经乙醇结晶精制，得目标产物 **1**。拆分收率 45.39%，产物 *ee* 值达 100%。该方法成本相对较高。

拆分方法二：以中间体 **6** 为原料，与 D-(+)- 二对硝基苯甲酰酒石酸 (**14**) 形成非对映异构体盐，即 (4*S*)-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- 氰基）乙酯酒石酸盐 (**15**)，**15** 经纯化后在碱水中游离，得 (4*S*)-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- 氰基）乙酯 (**16**)。拆分收率 36.75%，产物 *ee* 值 98%。该方法的拆分剂 **14** 为非商用试剂，价格昂贵，且产物 *ee* 值较低。

拆分方法三：以中间体 **7** 为原料，与 D-(+)- 二对甲基苯甲酰酒石酸 (**17**) 形成非对映异构体盐，

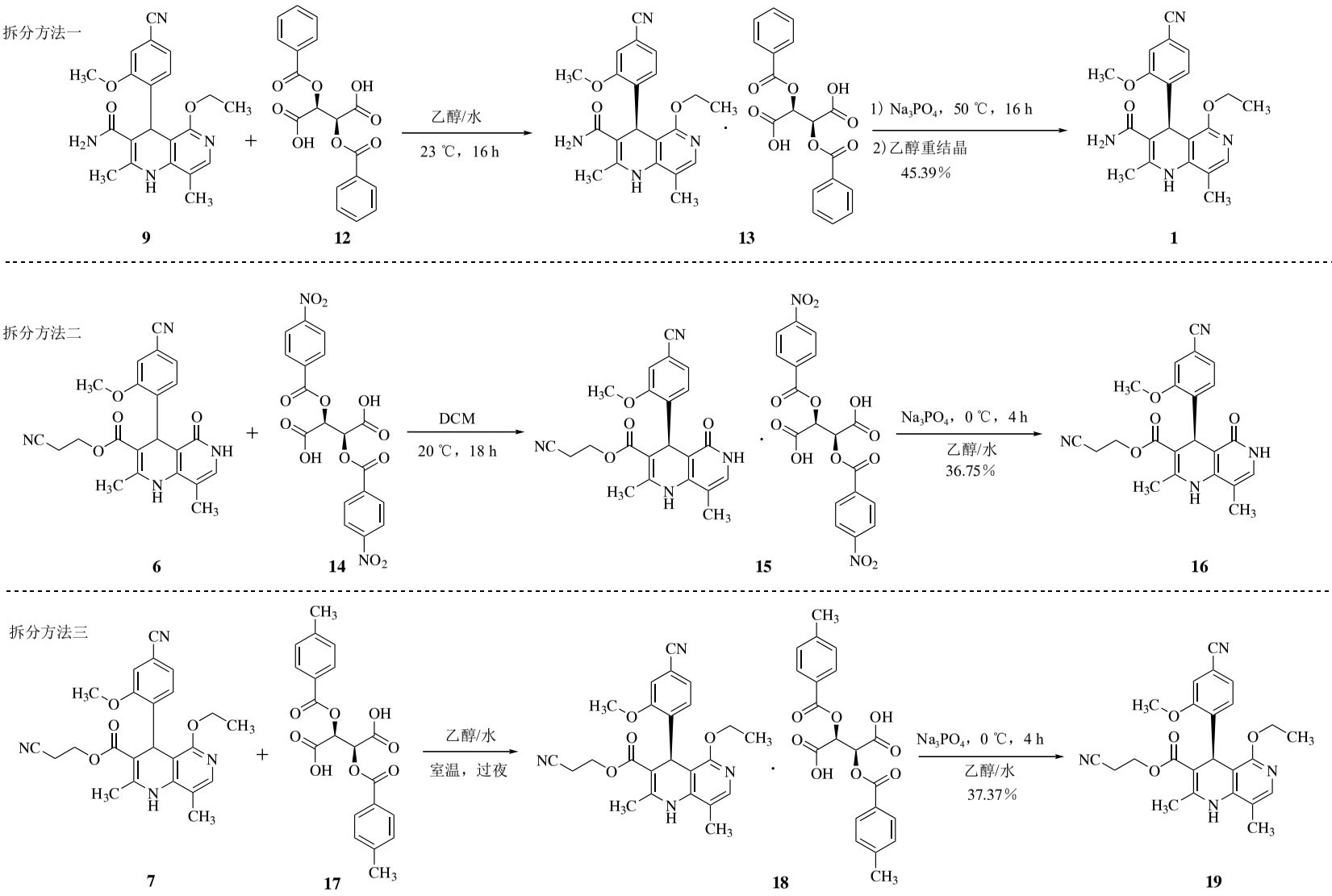


图 2　1 的拆分方法

Fig.2　Resolution Methods of **1**

即（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（2- 氰基）乙酯酒石酸盐（**18**），**18** 经纯化后在碱水中游离，得（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（2- 氰基）乙酯（**19**）。拆分收率 37.37%，产物 *ee* 值 98%。该方法与拆分方法二类似，产物 *ee* 值较低。

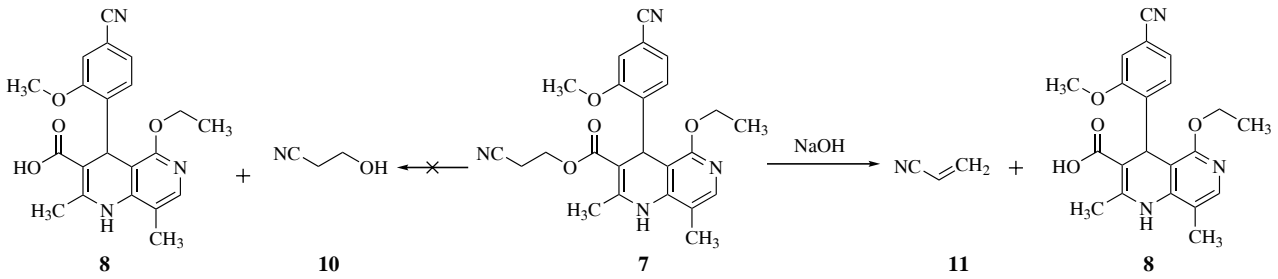
上述原研合成路线和拆分方法均存在不足之处。一方面，尽管专利及相关文献[6—7]将中间体 **8** 的制备描述为水解过程，但实际操作时，母液中实际检测到的工艺副产物是丙烯腈（**11**），而不是 3- 羟基丙腈（**10**）（图 3）。在类似结构化合物的研究[8—9]中，该反应为 *β*- 消除，副产物为 **11**。**11** 是致癌性物质[10]，不利于生产操作者的健康，且增加了药品质量控制难度。另一方面，仅拆分方法一可获得高 *ee* 值产品，其他拆分工艺均不利于成本控制。

于均超等[11]报道了另一条合成路线，具体如图 4 所示。以二乙烯酮（**32**）和对甲氧基苄胺（**33**）为起始原料，经胺解反应得 *N*-（4- 甲氧基苄基）-3- 氧代丁酰胺（**34**），**34** 经 Knoevenagel 缩合、Hantzsch 环合、醚化得 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（**37**），通过脱除保护基团（4- 甲氧基苄基）直接得到中间体 **9**，最后用 **12** 拆分得到 **1**。该路线通过引入保护基的方式，有效缩短了合成步骤，但是脱保护基收率较低，仅有 66.9%，拆分方法也与原研拆分方法一相同，未突破原研专利壁垒。

本研究参考文献[12]，在路线一的基础上用 3- 氧代丁酸 2-（甲磺酰基）乙基酯（**22**）替代 **3**，设计了 **1** 的新合成路线，具体如图 5 所示。新合成路线避免了剧毒副产物 **11** 的产生；同时对前端关键中间体 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- 甲酸 2-（甲基磺酰基）乙基酯（**25**）进行手性拆分。其中，中间体 2-（4- 氰基 -2- 甲氧基亚苄基）-3- 氧代丁酸 2-（甲基磺酰基）乙基酯（**23**）、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- 甲酸 2-（甲基磺酰基）乙基酯（**24**）、**25**、（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- 甲酸 2-（甲基磺酰基）-乙基酯 ·D-（+）- 二苯甲酰酒石酸盐（**26**）、（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- 甲酸 2-（甲基磺酰基）乙基酯（**27**）均为新化合物，未见文献报道。根据反应机制推测，新路线中 *β*- 消除步骤的副产物为甲基乙烯砜（**29**），而 **29** 毒性远低于 **11**[13—14]。

以 2- 羟乙基甲砜（**20**）和 2,2,6- 三甲基 -4*H*-1,3- 二噁英 -4- 酮（**21**）为起始原料，经醇解反应得 **22**，后以甲醇为溶剂进行 Knoevenagel 缩合，反应结束直接冷却析晶得 **23**。**23** 为一对顺反异构体混合物，无需分离，可直接在 2- 丁醇中与 **5** 经 Hantzsch 环合得 **24**。**24** 与原乙酸三乙酯在 *N*,*N*- 二甲基乙酰胺中经醚化反应，得关键中间体 **25**，**25** 与 **12** 在二氯甲烷和乙腈（体积比 14 ∶ 5）的混合溶液中成盐，得 **26**（完成第一次拆分）。收率 34.22%，*ee* 值 99.14%。

为进一步提高拆分收率，用 L-（－）- 二苯甲酰酒



8　　**10**　　**7**　　**11**　　**8**

图 3　合成中间体 8 过程中的副产物

Fig.3　Byproducts in the Synthesis Process of Intermediate **8**

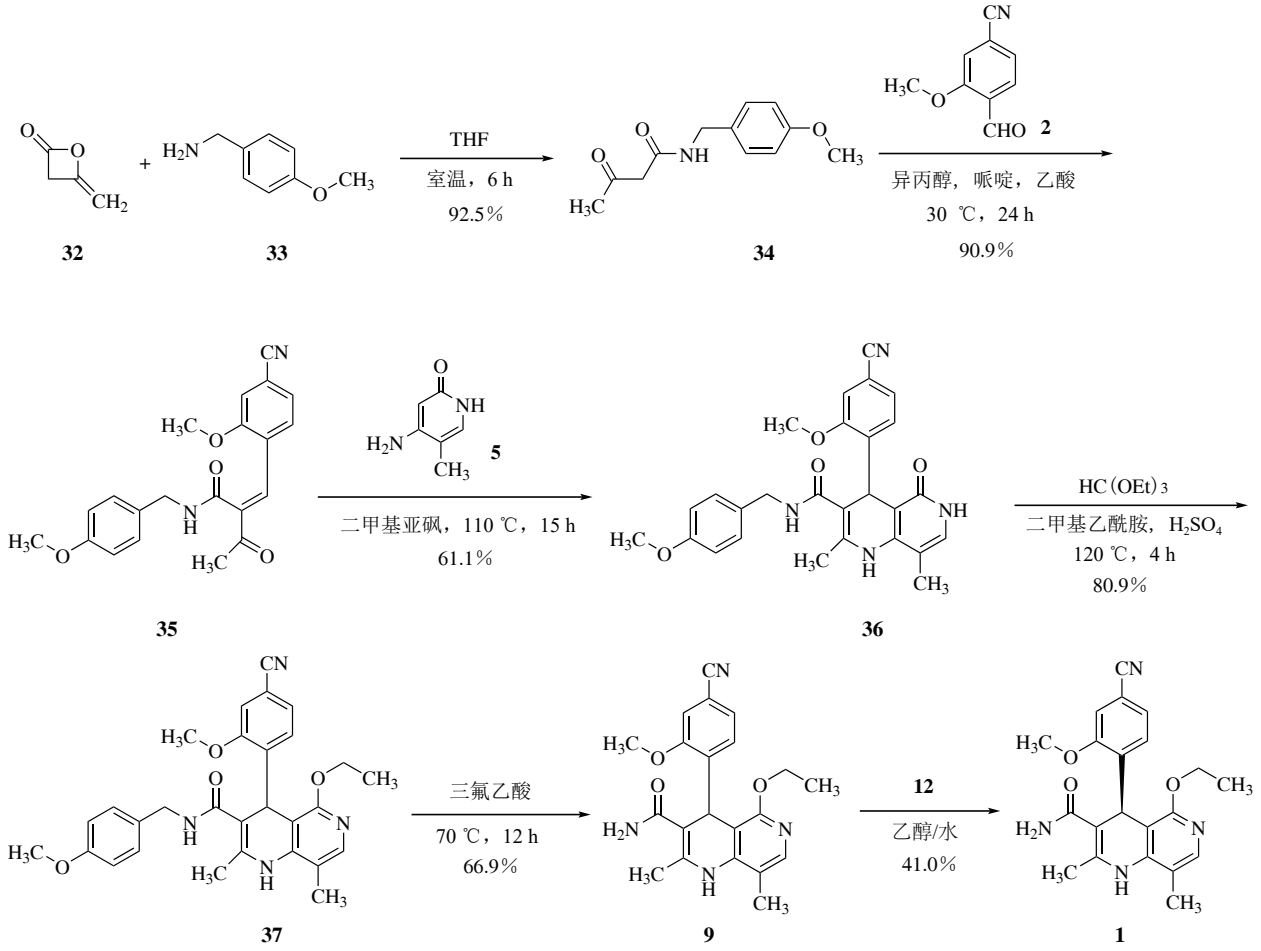


图 4　1 的合成路线二

Fig.4　Synthetic Route Two of **1**

石酸（**30**）从第一次拆分母液中拆分并滤出 *R* 构型中间体，即（4*R*）-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- 甲酸 2-（甲基磺酰基）乙基酯酒石酸盐（**31**，图 6），然后母液经简单处理后再用 **12** 进行第二次拆分。收率 9.11%，*ee* 值 99.23%。两次拆分总收率 43.33%，*ee* 值大于 99.1%。

中间体 **26** 经磷酸钠水溶液碱化游离得 **27**，**27** 再经 *β*- 消除，得（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- 甲酸（**28**），最后 **28** 经 CDI 活化羧基、氨水缩合得目标产物 **1**。总收率 19.9%（以 **20** 计），*ee* 值 99.82%。

取 *β*- 消除步骤（制备 **28**）中的反应母液，经 GC-MS 法检测其中主要的工艺副产物。经分离、纯化后，通过核磁共振法确认工艺副产物为 **29**。优化后的新路线反应温和、操作简便，产品质量稳定、可控，避免了致癌性毒性副产物的产生，并且中间体 **27** 的拆分纯度高，适合工业化生产。

实验部分

3- 氧代丁酸 2-（甲磺酰基）乙基酯（22）

将 **20**（25.00 g，201.4 mmol，阿达玛斯贝塔化学试剂有限公司）、**21**（28.63 g，201.4 mmol，阿达玛斯贝塔化学试剂有限公司）和对二甲苯（25 mL）加至 250 mL 反应瓶中，搅拌，升至 130 ℃，边反应边蒸出生成的丙酮，反应 2 h。反应液过滤，滤液减压蒸馏除溶剂，得黄色油状物 **22**（39.07 g，93.18%）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 4.61（t, *J*=5.5 Hz, 2H），3.53（s, 2H），3.36（t, *J*=5.6 Hz, 2H），2.99（s, 3H），

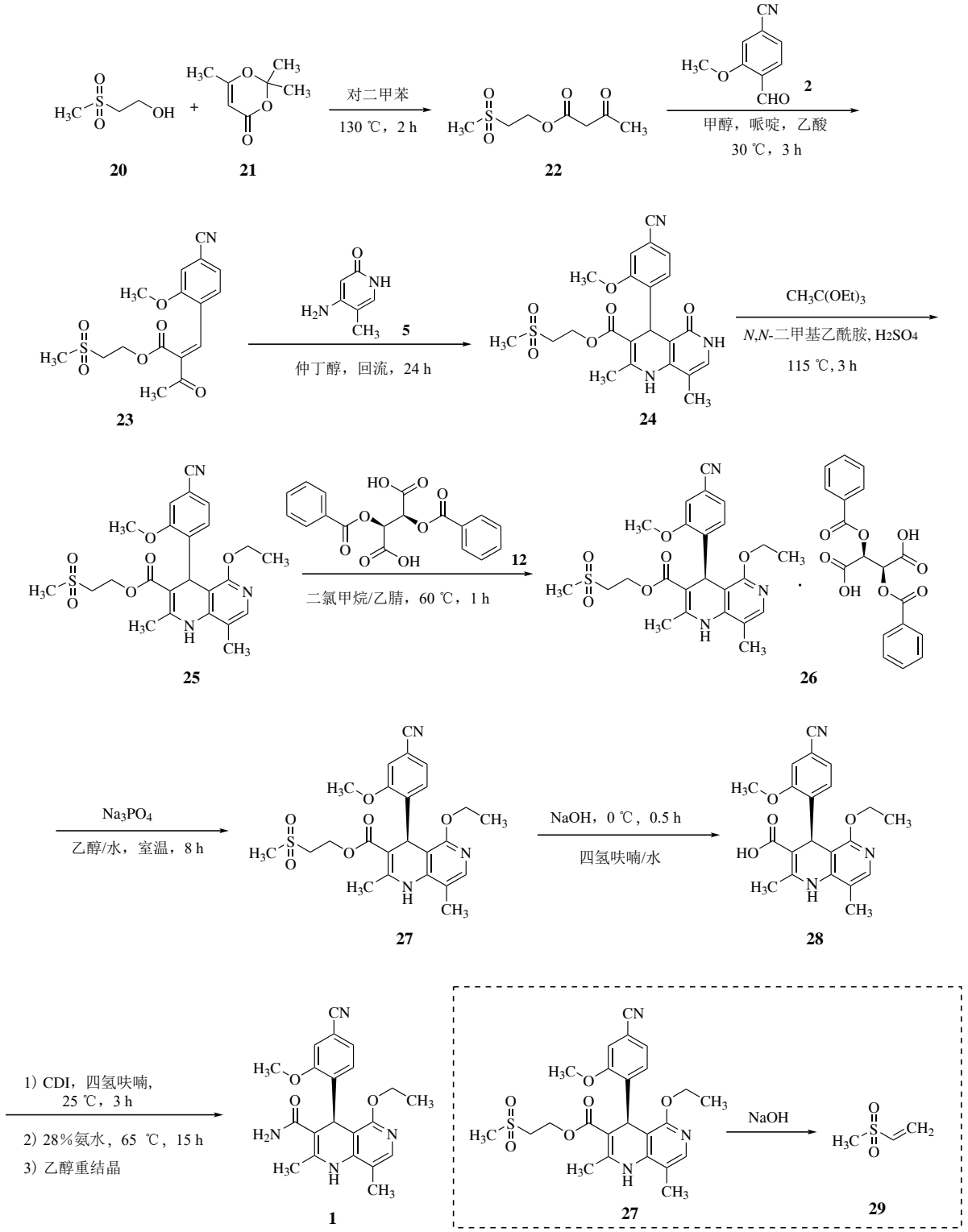
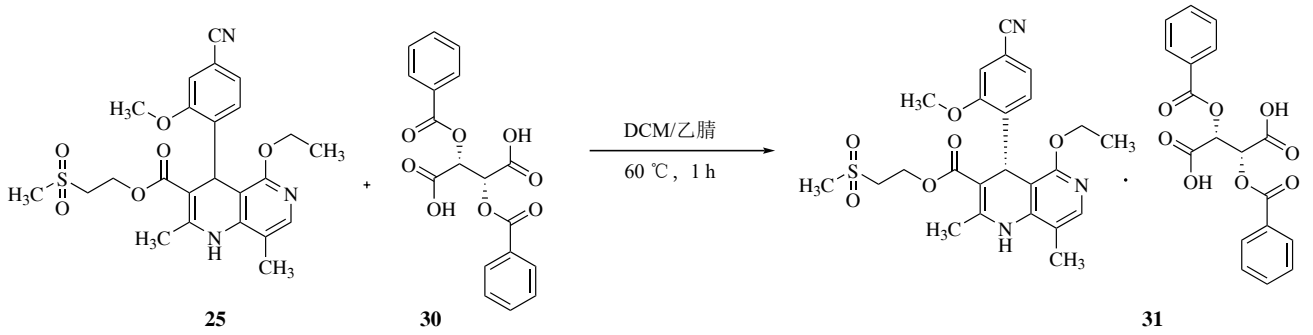


图 5　1 的新合成路线

Fig.5　Novel Synthetic Route of **1**



25 **30** **31**

图 6 31 的合成路线

Fig.6 Synthetic Route of **31**

2.28(s, 3H)。ESI-MS(*m*/*z*)：209.00[M+H]$^+$。

2-(4-氰基-2-甲氧基亚苄基)-3-氧代丁酸 2-(甲基磺酰基)乙基酯(23)

将 **2**(38.10 g，236.4 mmol，上海法默生物科技有限公司)、哌啶(2.01 g，23.6 mmol)、乙酸(1.42 g，23.6 mmol)和甲醇(190 mL)加至 500 mL 反应瓶中，于 30 ℃滴加 **22**(56.61 g，271.9 mmol)，保温反应 3 h。反应液降至 0 ℃搅拌 1 h，抽滤，滤饼用少量冰甲醇(20 mL)洗涤，于 50 ℃鼓风干燥，得黄色固体 **23**(82.21 g，98.97%)。ESI-MS(*m*/*z*)：352.00[M+H]$^+$。

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-甲酸 2-(甲基磺酰基)乙基酯(24)

将 **5**(14.31 g，115.3 mmol，上海法默生物科技有限公司)、**23**(45.00 g，128.1 mmol)和仲丁醇(540 mL)加至 1 000 mL 反应瓶中，升至 100 ℃回流搅拌反应 24 h。反应液冷却至 0 ℃，保温搅拌 4 h，过滤，滤饼用少量异丙醇(20 mL)洗涤，于 50 ℃鼓风干燥，得黄色固体 **24**(45.82 g，86.88%)。mp 227.2 ～ 229.2 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.75(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.32(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.23 ～ 7.28(m, 2H), 6.95(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.30 ～ 4.41(m, 1H), 4.14 ～ 4.24(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.39 ～ 3.46(m, 2H), 2.96(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.03(s, 3H)。^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.02, 161.17, 158.11, 148.42, 145.23, 140.71, 132.08, 131.56, 124.33, 119.52, 115.35, 109.95, 106.22, 104.08, 98.96, 57.10, 56.39, 53.31, 41.70, 34.90, 19.09, 13.96。ESI-MS(*m*/*z*)：458.00[M+H]$^+$。

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-甲酸 2-(甲基磺酰基)乙基酯(25)

将 **24**(42.00 g，91.8 mmol)、原乙酸三乙酯(74.47 g，459.0 mmol)、浓硫酸(2.70 g，27.5 mmol)和 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(252 mL)加至 1 000 mL 反应瓶中，于 115 ℃搅拌反应 3 h。反应液降至 50 ℃，逐滴加水(250 mL)，加入化合物 **25**(420 mg)作为晶种，保温于 50 ℃滴加水(250 mL)，降至 0 ℃搅拌反应 2 h。反应液过滤，滤饼用少量水(30 mL)洗涤，于 50 ℃鼓风干燥，得黄色固体 **25**(41.16 g，92.34%)。mp 176.6 ～ 177.3 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.37(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.32(d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.30(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.26(dd, *J*=7.8、1.4 Hz, 1H), 5.36(s, 1H), 4.29 ～ 4.38(m, 1H), 4.14 ～ 4.22(m, 1H), 3.97 ～ 4.11(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3. 38 ～ 3.44(m, 2H), 2.98(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.11(t, *J*=7.0 Hz, 3H)。^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 166.65, 159.82, 157.26, 149.61, 145.03, 143.64, 141.24, 131.96, 124.47, 119.44, 114.89, 112.31, 110.14, 104.11, 98.62, 61.17, 57.07, 56.14, 53.36, 41.64, 33.50, 19.52, 14.78, 14.16。ESI-MS(*m*/*z*)：486.10[M+H]$^+$。

(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-甲酸 2-(甲基磺酰基)乙基酯·D-(+)-二苯甲酰酒石酸盐(26)

将如上所得的 **25**(30.00 g，61.8 mmol)、**12**(11.07 g，

30.9 mmol，阿达玛斯贝塔化学试剂有限公司）加至 1 000 mL 反应瓶中，加入二氯甲烷和乙腈（体积比 14 ∶ 5）的混合溶液（570 mL），于 60 ℃回流反应 1 h。反应液在 5 h 内缓慢降至 25 ℃，抽滤，滤饼于 50 ℃鼓风干燥，得白色固体 **26**（17.84 g，34.22%）。mp 138.9 ～ 139.8 ℃。*ee* 值 99.14%［HPLC 归一化法：色谱柱 CHIRALPAK AD-H 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 正庚烷（含 0.1% 二乙胺）和乙醇（含 0.1% 二乙胺）（体积比 85 ∶ 15），等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 254 nm；流速 0.8 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 22.5 min］。^{1}H NMR（400 MHz, CH_3OH-d_4）δ: 7.96 ～ 8.03（m, 4H），7.51 ～ 7.59（m, 2H），7.46（s, 1H），7.37 ～ 7.45（m, 4H），7.33（d, *J*=7.7 Hz, 1H），7.10（d, *J*=1.5 Hz, 1H），7.08（dd, *J*=7.7、1.5 Hz, 1H），5.88（s, 2H），5.35（s, 1H），4.35 ～ 4.43（m, 1H），4.18 ～ 4.26（m, 1H），3.99 ～ 4.08（m, 1H），3.89 ～ 3.98（m, 1H），3.70（s, 3H），3.19 ～ 3.22（m, 2H），2.81（s, 3H），2.34（s, 3H），2.09（s, 3H），1.10（t, *J*=6.8 Hz, 3H）。^{13}C NMR（100 MHz, CH_3OH-d_4）δ: 167.95, 167.00, 165.36, 159.62, 157.60, 149.17, 144.36, 142.95, 140.27, 133.45, 132.10, 129.50, 129.00, 128.33, 123.69, 118.50, 113.96, 112.22, 110.53, 104.37, 98.84, 71.82, 61.87, 56.66, 54.86, 53.26, 40.49, 34.22, 18.08, 13.48, 12.27。

母液减压蒸除溶剂，加入二氯甲烷（420 mL），室温搅拌，用 4% 磷酸钠水溶液调至 pH 7，静置分层，有机相用饱和氯化钠溶液（60 mL×2）洗涤后，加入化合物 **30**（11.07 g，30.9 mmol，阿达玛斯贝塔化学试剂有限公司）和乙腈（150 mL），于 60 ℃回流反应 1 h。反应液在 5 h 内缓慢降至 25 ℃，抽滤，滤饼于 50 ℃鼓风干燥，得白色固体 **31**（17.43 g，33.43%）。

将新的母液减压蒸除溶剂，加入二氯甲烷（136 mL），室温搅拌，用 4% 磷酸钠水溶液调至 pH 7，静置分层，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL×2）洗涤后，再加入化合物 **12**（3.22 g，阿达玛斯贝塔化学试剂有限公司）和乙腈（49 mL），于 60 ℃回流反应 1 h。反应液在 5 h 内缓慢降至 25 ℃，抽滤，滤饼于 50 ℃鼓风干燥，得白色固体 **26**（4.75 g，9.11%）。*ee* 值 99.23%（HPLC 归一化法，条件同上）。2 次拆分总收率 43.33%。

（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- 甲酸 2-（甲基磺酰基）乙基酯（27）

将 **26**（22.00 g，26.1 mmol）加至 500 mL 反应瓶中，加入乙醇和水（体积比 1 ∶ 3）的混合溶液（210 mL），室温搅拌，用 4% 磷酸钠水溶液调至 pH 7 后室温搅拌 8 h，过滤，滤饼用少量水洗涤，50 ℃鼓风干燥，得白色固体 **27**（12.20 g，96.37%）。mp 132.3 ～ 133.5 ℃。纯度 99.80%［HPLC 归一化法：色谱柱 Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1% 甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—20 min，A 95% —5%；20—25 min，A 5%；25—26 min，A 5%—95%；26—32 min，A 95%）；柱温 25 ℃；检测波长 254 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 14.5 min］。*ee* 值 99.22%［HPLC 归一化法，条件同化合物 **26**。保留时间为 22.5 min］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.37（s, 1H），7.60（s, 1H），7.32（d, *J*=1.4 Hz, 1H），7.30（d, *J*=7.8 Hz, 1H），7.26（dd, *J*=7.8、1.5 Hz, 1H），5.37（s, 1H），4.30 ～ 4.38（m, 1H），4.14 ～ 4.22（m, 1H），3.97 ～ 4.11（m, 2H），3.79（s, 3H），3.36 ～ 3.46（m, 2H），2.98（s, 3H），2.41（s, 3H），2.16（s, 3H），1.11（t, *J*=7.0 Hz, 3H）。^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 166.65, 159.82, 157.26, 149.61, 145.03, 143.64, 141.25, 131.96, 124.46, 119.44, 114.89, 112.31, 110.14, 104.11, 98.62, 61.17, 57.07, 56.14, 53.37, 41.64, 33.50, 19.52, 14.78, 14.16。ESI-MS（*m*/*z*）：486.10［M+H］$^+$。

（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- 甲酸（28）

将 **27**（12.00 g，24.7 mmol）加至 250 mL 反应瓶中，加入四氢呋喃（72 mL）和水（36 mL），降至 0 ℃，滴加氢氧化钠水溶液（1.48 g，37.1 mmol），加入水（28.12 g），控温于 0 ℃搅拌反应 0.5 h。随后，反应液依次用甲基叔丁基醚（28 mL）和乙酸乙酯（28 mL）萃取，水相合并后加入乙醇（16 mL），

升至 20 ℃，立即用 10%冰乙酸调至 pH 6.7，控温于 20 ℃搅拌反应 5 h。反应液过滤，滤饼用少量水（8 mL）洗涤，于 50 ℃鼓风干燥，得白色固体 **28**（8.99 g，95.87%）。mp 122.8 ～ 124.7 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.42（s, 1H）, 8.14（s, 1H）, 7.57（s, 1H）, 7.32（s, 1H）, 7.25 ～ 7.28（m, 2H）, 5.34（s, 1H）, 3.98 ～ 4.10（m, 2H）, 3.73（s, 3H）, 2.37（s, 3H）, 2.14（s, 3H）, 1.11（t, *J*=7.0 Hz, 3H）。ESI-MS（*m/z*）：380.10［M+H］$^+$。

甲基乙烯砜（29）

收集制备 **28** 过程中的甲基叔丁基醚和乙酸乙酯有机相，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，得无色油状液体 **29**（0.81 g，30.88%）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.71（dd, *J*=16.6、9.9 Hz, 1H）, 6.43（d, *J*=16.6 Hz, 1H）, 6.12（d, *J*=9.9 Hz, 1H）, 2.93（s, 3H）。ESI-MS（*m/z*）：107.10［M+H］$^+$。

（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（1）

将 **28**（8.60 g，22.7 mmol）加至 250 mL 反应瓶中，加入四氢呋喃（43 mL），于 25 ℃加入 CDI（5.14 g，31.7 mmol，安徽泽升科技有限公司），反应 3 h，再加入 28%氨水（12.41 g，204.0 mmol），升至 65 ℃搅拌 15 h，缓慢降温至 0 ℃，滴加水（10 mL）并搅拌 1 h。反应液过滤，滤饼用少量水（6 mL）洗涤，再用少量乙醇（6 mL）洗涤。滤饼加至 250 mL 反应瓶中，加入乙醇（150 mL），加热溶清，升至 80 ℃回流搅拌 1 h，趁热过滤。滤液减压蒸除乙醇（120 mL），减压过程中产物析晶，随后将结晶混合物缓慢降至 0 ℃搅拌 3 h，过滤，滤饼用少量乙醇（6 mL）洗涤，于 50 ℃鼓风干燥，得白色固体 **1**（7.36 g，85.81%）。mp 232.1 ～ 234.3 ℃（文献[15]：235 ～ 238 ℃）。纯度 99.80%［HPLC 归一化法，条件同化合物 **27**。保留时间为 8.5 min］。*ee* 值 99.82%［HPLC 归一化法：色谱柱 CHIRALPAK IC-3 柱（4.6 mm×250 mm，3 μm）；流动相 A 为缓冲溶液（取乙酸铵 1.15 g，加水至 1 000 mL，用三乙胺调至 pH 9.0），B 为乙腈，梯度洗脱（0—2 min，A 70%—50%；2—18 min，A 50%；18—20 min，A 50%—70%；20—24 min，A 70%）；柱温 25 ℃；检测波长 252 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 11.1 min］。$[\alpha]_{589}^{19.7}$= － 175.8°（*c* 0.386，甲醇）［文献[15]：$[\alpha]_{589}^{23.3}$= － 173°（*c* 1，甲醇）］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.69（s, 1H）, 7.55（s, 1H）, 7.37（d, *J* =1.5 Hz, 1H）, 7.28（dd, *J* =7.8、1.5 Hz, 1H）, 7.15（d, *J*=7.8 Hz, 1H）, 6.60 ～ 6.84（m, 2H）, 5.38（s, 1H）, 3.97 ～ 4.06（m, 2H）, 3.83（s, 3H）, 2.19（s, 3H）, 2.12（s, 3H）, 1.05（t, *J*=7.0 Hz, 3H）。^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 170.14, 159.84, 156.15, 144.68, 144.64, 142.14, 138.52, 131.35, 125.21, 119.42, 114.60, 111.89, 109.96, 105.82, 103.63, 60.98, 56.51, 32.88, 18.50, 14.74, 14.20。ESI-MS（*m/z*）：379.10［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ LERMA E V, WILSON D J. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes［J］. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, **15**(5): 501-513.

［2］ GRUNENBERG A, PLATZEK J, GARKE G. Method for the preparation of（4*S*）-4-（4-cyano-2-methoxyphenyl）-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1-6-naphthyridine-3-carbox-amide and the purification thereof for use as an active pharmaceutical ingredient: WO, 2016016287A1［P］. 2016-02-04.

［3］ PLATZEK J, LOVIS K, JOENTGEN W. Method for the preparation of（4*S*）-4-（4-cyano-2-methoxyphenyl）-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1-6-naphthyridine-3-carbox-amide by racemate separation by means of diastereomeric tartaric acid esters: WO, 2019206909A1［P］. 2019-10-31.

［4］ PLATZEK J, LOVIS K. Process for the preparation of 2-cyanoethyl（4*S*）-4-（4-cyano-2-methoxy-phenyl）-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylate by racemate separation by means of diastereomeric tartaric acid esters: WO, 2021074072A1［P］. 2021-04-22.

［5］ PLATZEK J, LOVIS K. Process for the preparation of 2-cyanoethyl（4*S*）-4-（4-cyano-2-methoxy-phenyl）-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylate by

resolution of racemates by means of diastereomeric tartaric acid esters: WO, 2021074078A1 [P]. 2021-04-22.

[6] NAGARATHNAM D, WETZEL J M, MIAO S W, *et al*. Design and synthesis of novel alpha1a adrenoceptor-selective dihydropyridine antagonists for the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. *J Med Chem*, 1998, **41**(26): 5320-5333.

[7] CHENG Z G, DAI X Y, LI L W, *et al*. Synthesis and characterization of impurities of barnidipine hydrochloride, an antihypertensive drug substance [J]. *Molecules*, 2014, **19**(1): 1344-1352.

[8] OGAWA T, HATAYAMA K, MAEDA H, *et al*. Mild and facile cleavage of 2-cyanoethyl ester using sodium sulfide or tetrabutylammonium fluoride. Synthesis of 1, 4-dihydropyridine monocarboxylic acids and unsymmetrical 1,4-dihydropyridine dicarboxylates [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, **42**(8): 1579-1589.

[9] NGUYEN J T, VELÁZQUEZ C A, KNAUS E E. Hantzsch 1,4-dihydropyridines containing a diazen-1-ium-1,2-diolate nitric oxide donor moiety to study calcium channel antagonist structure-activity relationships and nitric oxide release [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, **13**(5): 1725-1738.

[10] National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 15th Report on carcinogens (2021-12-21) [2025-04-22]. [EB/OL]. https://ntp. niehs. nih. gov/go/roc15.

[11] 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.

[12] HOLSCHBACH M, RODEN W, HAMKENS W. Synthesis of carbon-11 labelled calcium channel antagonists [J]. *J Labelled Compd Radiopharm*, 1991, **29**(4): 431-442.

[13] BENES V, CERNA V. Acrylonitrile; acute toxicity and mechanism of action [J]. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 1959, **3**(1): 106-116.

[14] SMYTH H F Jr, CARPENTER C P, WEIL C S, *et al*. Range-finding toxicity data: List Ⅵ [J]. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1962, **23**: 95-107.

[15] 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.

