研究论文

非奈利酮的合成

毛远湖[1,2]，程　飞[1]，贺　庆[2]，刘　斌[2]，汤　磊[2*]
（1. 贵州医科大学药学院，贵州贵阳 550004；2. 贵州医科大学，贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心，贵州贵阳 550004）

摘要：该文合成了糖尿病肾病治疗药物非奈利酮。用 3,5,5- 三甲基 -4,6- 二氧杂环己 -2- 烯 -1- 酮（**16**）与 3- 羟基丙腈反应得到乙酰乙酸 2- 氰基乙酯（**6**），然后与 4- 氰基 -2- 甲氧基苯甲醛和 4- 氨基 -5- 甲基 -2- 羟基吡啶发生连续的 Knoevenagel 缩合和 Hantzsch 环化反应，最后再通过 *O*- 烷基化、水解、氨解和手性色谱柱拆分得非奈利酮，总收率 30.8%（以 **16** 计），纯度 99.7%，*ee* 值 99.4%。改进后的工艺操作简便、反应温和、收率提高、成本降低。

关键词：非奈利酮；盐皮质激素受体拮抗药；糖尿病肾病；二氢吡啶类；合成
中图分类号：R914.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)09-1270-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.005

Synthesis of Finerenone

MAO Yuanhu[1,2], CHENG Fei[1], HE Qing[2], LIU Bin[2], TANG Lei[2*]
(*1. College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004;*
2. Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R&D, Guizhou Medical University, Guiyang 550004)

ABSTRACT: In this paper, the drug finerenone for diabetic nephropathy treatment was synthesized. Firstly, the intermidate ethyl 2-cyanoacetoacetate (**6**) was prepared with 3,5,5-trimethyl-4,6-dioxacyclohex-2-en-1-one (**16**) and 3-hydroxypropionitrile, and then react with 4-cyano-2-methoxybenzyaldehyde and 4-amino-5-methylpyridin-2-ol via continuous Knoevenagel condensation and Hantzsch cyclization, respectively. Finally, finerenone was obtained via *O*-alkylation, hydrolysis, ammonolysis and chiral column resolution with an overall yield of 30.8% (based on **16**), and 99.7% HPLC purity as well as 99.4% *ee* value. The improved process had the advantages of simple operation, mild condition, high yield and low cost.

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

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，是由德国拜耳制药公司开发的第三代高选择性非甾体类盐皮质激素受体拮抗药，于 2021 年 7 月获美国 FDA 批准用于慢性肾病合并 2 型糖尿病成人患者。**1** 能显著降低患者的尿白蛋白与肌酐比值，降低肾功能下降、肾衰竭、心血管死亡、非致命性心脏病发作和心力衰竭的风险，可推迟将来可能需要的透析或者肾移植[1—2]。

1 的合成路线主要有 2 条（图 1）。①用 4- 溴 -2- 羟基苯甲酸（**2**）经甲醚化和甲酯化得到 4- 溴 -2- 甲氧基苯甲酸甲酯（**3**），**3** 经还原铝还原得 4- 溴 -2- 甲氧基苯甲醛（**4**），**4** 与亚铁氰化钾偶联得 4- 氰基 -2- 甲氧基苯甲醛（**5**），**5** 与乙酰乙酸 2- 氰基乙酯（**6**）经 Knoevenagel 缩合，再与 4- 氨基 -5- 甲基 -2- 羟基吡啶（**8**）经 Hantzsch 环化得 4-（4- 氰基 -2- 甲氧

收稿日期：2021-12-05
基金项目：贵州省卫生健康委科学技术基金项目（gzwkj2023-230）、贵州省研究生教育创新计划项目（黔教合YJSCXJH（2018）019）、贵州省教育厅自然科学研究项目（黔教合KY字［2021］167）、贵州省大学生创新计划项目（20195200137、S202010660062）
作者简介：毛远湖（1985—），男，硕士，讲师，从事药物化学研究。
通信作者：汤　磊（1974—），男，博士，教授，从事药物化学研究。
E-mail：tlei1974@163.com

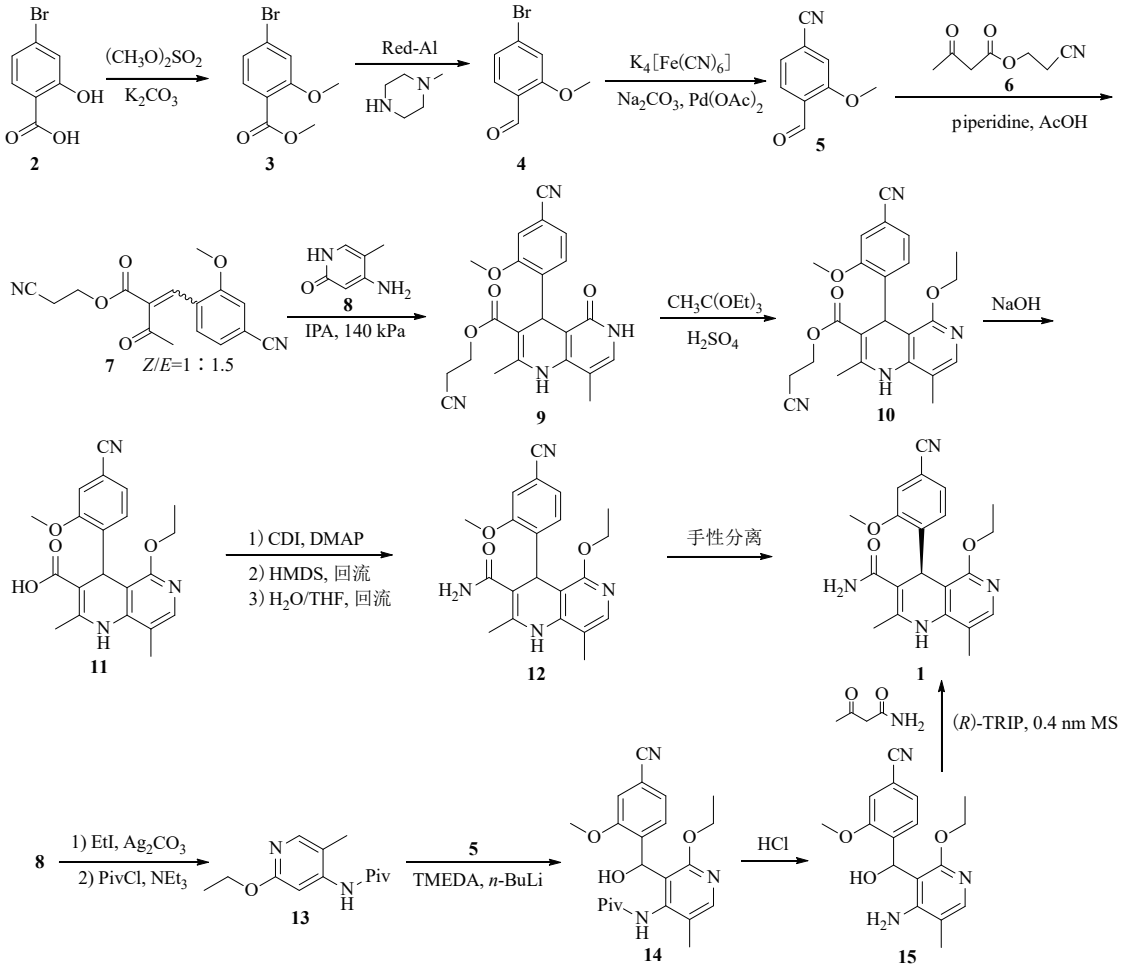


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1** in Literature

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- 氰基乙酯（**9**），**9** 与原乙酸三乙酯（或原甲酸三乙酯）在硫酸催化下反应得 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- 甲酸 -2- 氰基乙酯（**10**），**10** 经氢氧化钠水解得 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- 甲酸（**11**），**11** 经 *N*,*N*'- 羰基二咪唑（CDI）活化再经六甲基二硅胺烷（hexamethyldisilazane，HMDS）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（**12**），**12** 经手性试剂拆分或手性色谱柱拆分得 **1**[3—5]。②用 **8** 经 *O*- 乙基化、氨基保护得 *N*-（2- 乙氧基 -5- 甲基吡啶 -4- 基）新戊酰胺（**13**），**13** 与 **5** 反应得 *N*-[3-[（4- 氰基 -2- 甲氧基苯基）（羟基）甲基]-2- 乙氧基 -5- 甲基吡啶 -4- 基] 特戊酰胺（**14**），**14** 经水解脱保护所得 **15**，再与 3- 氧代丁酰胺环化得 **1**[6]。

路线①反应步骤冗长，总收率 28.6%（以 **2** 计），其中 **11** 的氨解是 3 步反应，采用“一锅法”进行，其羧基活化需用无水溶剂、氨解需加热回流，对设备要求高、操作烦琐、耗时较长。路线②反应步骤虽少，但总收率仅 5.8%（以 **8** 计），且环化反应对映选择性不佳，工业化生产价值不大。

本研究在路线①的基础上，参考相关文献[7—8]，进行了改进和优化（图 2），以 3,5,5- 三甲基 -4,6- 二氧杂环己 -2- 烯 -1- 酮（**16**）和 3- 羟基丙腈为起

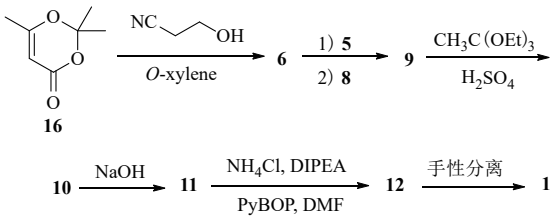


图 2　1 的改进合成路线

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

始原料反应得到乙酰乙酸 2- 氰基乙酯（**6**），然后与 **5** 发生 Knoevenagel 缩合，再与 **8** 经 Hantzsch 环化得 **9**，**9** 在硫酸催化下与原乙酸三乙酯发生 *O*- 烷基化反应得 **10**，**10** 经氢氧化钠水解得 **11**，**11** 在氯化铵、*N*,*N*- 二异丙基乙胺（*N*,*N*-diisopropylethylamine，DIPEA）、苯并三唑 -1- 基氧基三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐（benzotriazole-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate，PyBOP）条件下缩合得 **12**，**12** 经手性色谱柱拆分得 **1**。该路线起始原料价廉易得；**11** 氨解时，以 DMF 为溶剂、氯化铵为氨源、DIPEA 为缚酸剂、PyBOP 为缩合剂，反应时间短、操作简化，且反应条件更温和；改进后的方法安全性好、工艺稳定、成本较低，总收率为 30.8%（以 **16** 计）。但本工艺中仍需柱色谱分离，有待探索更经济便捷的化学拆分方法。

实验部分

乙酰乙酸 -2- 氰基乙酯（6）

向反应瓶中加入 **16**［九鼎化学（上海）科技有限公司，95%，7.1 g，50 mmol］、3- 羟基丙腈（3.56 g，50 mmol）、邻二甲苯（10 ml），加热至 140 ℃搅拌回流反应 4 h。先冷却至室温，再加热至约 70 ℃减压蒸除溶剂，得浅黄色油状物 **6**（7.3 g，94.1%）。HRMS-ESI（*m*/*z*）：156.066 0［M+H］$^+$；^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 4.29（d, *J*=12.5 Hz, 2H），3.47（s, 2H），2.68（d, *J*=6.3 Hz, 2H），2.22（s, 3H）。

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- 氰基乙酯（9）

将 **5**（上海阿拉丁生化科技股份有限公司，98%，6.4 g，40 mmol）、哌啶乙酸盐（580 mg，4 mmol）和异丙醇（35 ml）加到反应瓶中，于 30 ℃以下滴加如上所得 **6**（8.4 g，54 mmol）的异丙醇（5 ml）溶液，约 1 h 滴毕，同温搅拌反应 2 h。冰水浴搅拌 1 h，抽滤，滤饼用适量异丙醇洗涤，于 60 ℃减压干燥，所得浅黄色固体［11.3 g，95.0%，HRMS-ESI（*m*/*z*）：299.102 6［M+H］$^+$］加到高压反应釜中，加入 **8**（上海阿拉丁生化科技股份有限公司，95%，4.7 g，38 mmol）和异丙醇（110 ml），密封，加热至 100 ℃搅拌反应 24 h。反应毕冷却至室温，冰水浴搅拌 1 h。抽滤，滤饼用适量异丙醇洗涤，于 60 ℃减压干燥，得浅黄色固体 **9**（13.4 g，87.3%）。HRMS-ESI（*m*/*z*）：405.156 6［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.77（s, 1H），8.19（s, 1H），7.28 ～ 7.32（m, 2H），7.23（dd, *J*=7.8、1.4 Hz, 1H），6.95（s, 1H），5.20（s, 1H），3.99 ～ 4.15（m, 2H），3.74（s, 3H），2.73 ～ 2.87（m, 2H），2.35（s, 3H），2.03（s, 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- 甲酸 -2- 氰基乙酯（10）

向反应瓶中加入 **9**（12.1 g，30 mmol）、原乙酸三乙酯（26.5 g，164 mmol）和 *N*,*N*- 二甲基乙酰胺（69 ml），搅拌至全溶，经恒压漏斗滴加浓硫酸（891 mg）。滴毕于 115 ℃反应 1.5 h，冷却至室温，冰水浴搅拌下，约 30 min 内滴加蒸馏水（90 ml），用乙酸乙酯（100 ml×3）萃取，合并有机相，用水（10 ml×2）洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干，得淡黄色固体 **10**（11.8 g，91.0%）。HRMS-ESI（*m*/*z*）：433.187 9［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.38（s, 1H），7.60（s, 1H），7.28 ～ 7.34（m, 2H），7.25（d, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1H），5.41（s, 1H），4.00 ～ 4.12（m, 4H），3.77（s, 3H），2.76 ～ 2.80（m, 2H），2.42（s, 3H），2.16（s, 3H），1.11（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- 甲酸（11）

将 **10**（8.6 g，20 mmol）溶解于四氢呋喃（52 ml）中，加水（26 ml），冷却至 0 ℃。约 15 min 内滴加含氢氧化钠（1.6 g，40 mmol）的水溶液（18 ml），同温继续搅拌 1.5 h。依次用甲基叔丁醚（10 ml×2）、

乙酸乙酯（10 ml×2）洗涤，水层用稀盐酸调至 pH 7。控温于 20 ℃以内搅拌 1 h，析出固体，抽滤，滤饼依次用适量水和乙腈洗涤，于 40 ℃减压干燥，得浅米黄色粉末 **11**（7.5 mg，98.5%）。HRMS-ESI（*m/z*）：380.161 1［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.56（s, 1H），8.14（s, 1H），7.57（s, 1H），7.31（s, 1H），7.26（s, 2H），5.33（s, 1H），3.96～4.15（m, 2H），3.73（s, 3H），2.37（s, 3H），2.14（s, 3H），1.11（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（12）

向反应瓶中加入 **11**（3.8 g，10 mmol）、氯化铵（2.67 g，50 mmol），PyBOP（7.8 g，15 mmol）、DMF（50 ml）和 DIPEA（6.14 g，50 mmol），于 40 ℃搅拌反应 24 h。反应毕，加蒸馏水（100 ml）稀释，乙酸乙酯（150 ml×3）萃取，合并有机层，经蒸馏水（50 ml）和饱和氯化钠溶液（50 ml）洗涤、无水硫酸钠干燥，50 ℃减压蒸除溶剂，得类白色粉末 **12**（3.55 g，93.8%）。HRMS-ESI（*m/z*）：379.177 2［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.70（s, 1H），7.55（s, 1H），7.37（d, *J*=1.3 Hz, 1H），7.28（dd, *J*=7.8、1.4 Hz, 1H），7.15（d, *J*=7.9 Hz, 1H），6.61～6.84（m, 2H），5.38（s, 1H），3.98～4.04（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（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 169.78, 159.46, 155.76, 144.28, 141.76, 138.14, 135.23, 130.97, 124.83, 119.05, 114.22, 111.52, 109.58, 105.44, 103.24, 60.60, 56.12, 32.49, 18.12, 14.35, 13.82。

非奈利酮（1）

取 **12**（1 g）溶解于色谱纯甲醇（20 ml）中，经柱色谱［制备型 HPLC：色谱柱 Chiralpak AS-H（ASH0CD-UJ010）柱（4.6 mm×15 cm）；流动相 甲醇；检测波长 255 nm；柱温 35 ℃；流速 1.0 ml/min］分离，收集第 2 个峰的洗脱部分，减压浓缩，干燥，得无色结晶粉末 **1**（470 mg，93.9%），mp 251～252 ℃（文献[7]：252 ℃）；［α］$_D^{20}$ －143.6 °（*c* 0.38, $CHCl_3$）［文献[9]：－148.8 °（*c* 0.38, $CHCl_3$）］。纯度 99.7%，*ee* 值 99.4%（HPLC 归一化法，条件同上）。

致谢：贵州医科大学化学药仿创技术应用国家地方联合工程技术研究中心给予资金支持；大赛璐药物手性技术（上海）有限公司完成手性拆分。

参考文献：

[1] 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.

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

[3] BARFACKER L, KOLKHOF P, SCHLEMMER K H, *et al*. Substituted 4-aryl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridinamides and use thereof: WO, 2008104306［P］. 2009-03-19.

[4] PLATZEK J, GOTTFRIED K, ASSMANN J, *et al*. Method for preparation of (4*S*)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-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, 2017032678［P］. 2017-03-02.

[5] PLATZEK J, LOVIS K, JOENTGEN W, *et al*. 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, 2019206909［P］. 2019-10-31.

[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] LEE D Y, CHAE S E, JUNG E M, *et al*. Novel compounds as autotaxin inhibitors and pharmaceutical compositions comprising the same: WO, 2018212534［P］. 2018-11-22.

[8] 左应林, 王晓军, 阳传文, 等. 苯基取代的二氢吡啶类化合物及其用途: 中国, 109721596［P］. 2019-05-07.

[9] PLATZEK J, GARKE G R, GRUNENBERG A, *et al*. 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, 2016016287［P］. 2016-02-04.