

# 一种非奈利酮消旋体的制备方法

曹阳<sup>1,3</sup>, 崔文慧<sup>2</sup>, 李前<sup>2</sup>, 吴庆昆<sup>2</sup>, 高辉<sup>2</sup>

(1. 南京大学 化学化工学院, 江苏 南京 210093; 2. 江苏海洋大学 江苏省海洋药物活性分子筛选重点实验室, 江苏 连云港 222005; 3. 江苏德源药业股份有限公司, 江苏 连云港 222047)

**摘要:** 以4-氰基-2-甲氧基苯甲醛和乙酰乙酸叔丁酯为原料, 通过缩合、关环、氧烷基化、水解以及氨解反应, 得到了非奈利酮消旋体。考察了不同取代酯在碱性条件下的水解, 发现常规酯在NaOH等多种碱性条件下均未水解, 而在酸性条件下则可发生水解, 在三氟乙酸(TFA)的作用下, 二氯甲烷(DCM)作溶剂, 室温下可实现叔丁基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(VII)的水解, 重点优化了中间体VII的水解条件。结果表明, 在 $n(\text{VII}) : n(\text{TFA}) = 1 : 10$ 、 $n(\text{VII}) : n(\text{DCM}) = 1 : 18$ 、室温(25 °C)条件下反应3 h, 即可得到收率为68%的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(VIII)(HPLC纯度98%)。该方法突破了常规酯在碱性条件下难以水解的困难, 反应放大到百克级, 最终以约35%的总收率得到非奈利酮消旋体(HPLC纯度99%)。产物经<sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR和HRMS确定结构。

**关键词:** 非奈利酮; 路线优化; 原料药; 水解反应; 精细化工中间体

**中图分类号:** TQ460.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2024)11-2531-07

## A preparation method for finerenone racemate

CAO Yang<sup>1,3</sup>, CUI Wenhui<sup>2</sup>, LI Qian<sup>2</sup>, WU Qingkun<sup>2</sup>, GAO Hui<sup>2</sup>

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093, Jiangsu, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Marine Pharmaceutical Compound Screening, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, Jiangsu, China; 3. Jiangsu Deyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222047, Jiangsu, China)

**Abstract:** Finerenone raceme was obtained from condensation, cyclization, oxyalkylation, hydrolysis and ammolytic reactions of 4-cyano-2-methoxybenzaldehyde and *tert*-butyl acetoacetate. The hydrolysis of various substituted esters under alkaline conditions was evaluated, and it was found that conventional esters were not hydrolyzed under alkaline conditions such as NaOH, but could be hydrolyzed under acidic conditions. Therefore, under the action of trifluoroacetic acid (TFA), the hydrolysis of *tert*-butyl 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyl-3-carboxylate (VII) was achieved at room temperature in solvent dichloromethane (DCM), with its hydrolysis conditions optimized. The results showed that under the conditions of  $n(\text{VII}) : n(\text{TFA}) = 1 : 10$ ,  $n(\text{VII}) : n(\text{DCM}) = 1 : 18$ , room temperature (25 °C) and reaction time 3 h, 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyl-3-carboxylic acid with a yield of 68% (HPLC purity of 98%) was obtained. This method, overcoming the hydrolysis difficulties of conventional esters under alkaline conditions, could be scaled up to the hundred-gram level of finerenone raceme having a total yield of about 35% (HPLC purity of 99%), with the structure determined by <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR and HRMS.

**Key words:** finerenone; optimization of route; active pharmaceutical ingredients; hydrolysis reaction; fine chemical intermediates

糖尿病肾病(DN)是导致慢性肾脏疾病的主要原因之一<sup>[1]</sup>。尽管联合应用盐皮质激素受体拮抗剂

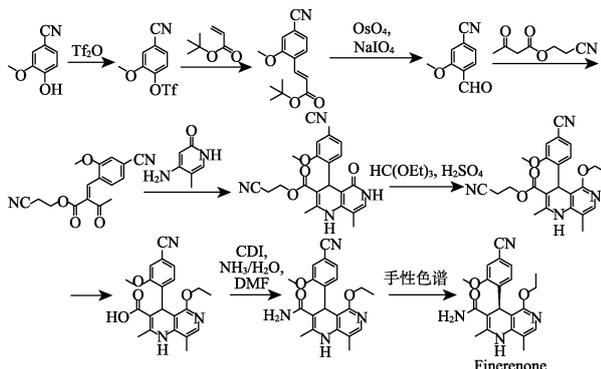
(MRA)<sup>[2]</sup>与血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂可以逐渐减少尿蛋白排泄, 但由于

收稿日期: 2023-10-12; 定用日期: 2023-12-11; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230859

基金项目: 中国博士后科学基金项目(2023M741444); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX2023-45)

作者简介: 曹阳(1990—), 男, 博士, E-mail: 2020000088@jou.edu.cn。

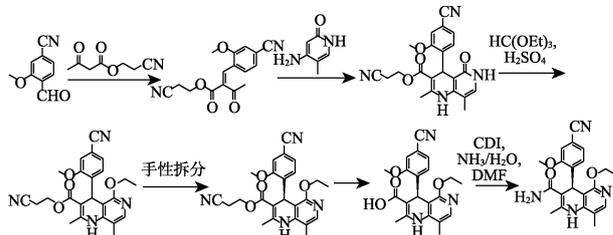
可能增加高钾血症<sup>[3]</sup>的风险，这种联合治疗方案的使用较为有限。非奈利酮 (Finerenone) 是由美国拜尔公司研发的一种非甾体选择性盐皮质激素受体拮抗剂<sup>[4]</sup>，与其他 MRA，如螺内酮、依托利酮<sup>[5]</sup>相比，具有更低的高血钾症风险，是目前治疗糖尿病肾病的有效方法<sup>[6]</sup>。已有研究表明，非奈利酮可以延缓 DN 的进展，也可能降低糖尿病<sup>[7]</sup>患者的心血管发病率<sup>[8]</sup>。2008 年，BAYER 公司公开了该化合物的合成及用途<sup>[9]</sup>，如下所示，该路线较长，总收率低，2028 年专利到期后即可仿制，但该化合物涉及的拆分专利仍在保护期，因此，近年来非奈利酮的合成备受关注。



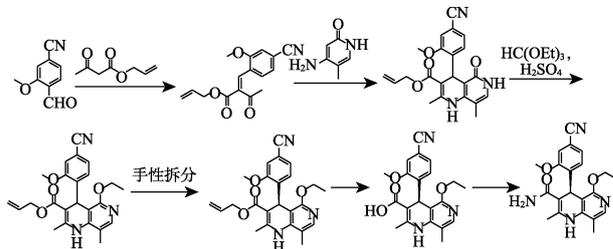
Tf<sub>2</sub>O 为三氟甲磺酸酐；HC(OEt)<sub>3</sub> 为原甲酸三乙酯；CDI 为 *N,N'*-羰基二咪唑；DMF 为 *N,N*-二甲基甲酰胺

1991 年，GOLDMANN 等<sup>[10]</sup>报道了 1,4-二氢吡啶 (DHPs)，一种具有 I 型 Ca<sup>2+</sup>通道调节活性的化合物，可在体外作为 MRA 拮抗剂<sup>[11]</sup>。非奈利酮具有二氢吡啶结构母核，含有 1 个手性中心，目前手性非奈利酮的合成有 2 种策略：一是构建非奈利酮中间体或消旋体非奈利酮，再对消旋体进行拆分<sup>[12]</sup>；二是直接通过不对称合成制备非奈利酮<sup>[13]</sup>。BARFACKER 等<sup>[14]</sup>在 2012 年报道了色谱法提纯及拆分非奈利酮中间体，总收率为 3.8%，但该方法并不适合大规模工业化生产。2018 年，原研公司报道了一种与 BARFACKER 等合成路线相似的方法<sup>[15]</sup>，该路线得到的中间体不经色谱提纯，最后通过制备型手性高效液相色谱 (HPLC) 法 (如 SMB 技术，Varicol) 用于最终产品的对映体分离，以 28% 的总收率合成了非奈利酮，在该路线中使用手性 HPLC 分离技术虽然能提高收率，但该分离方式成本较高，不利于工业化生产。2015 年，BAYER 公司对原研路线加以改进<sup>[16]</sup>，以 4-氰基-2-甲氧基苯甲醛与乙酰基乙酰胺为起始物料合成非奈利酮外消旋体，最后通过手性 HPLC 方法分离对映体，该方法步骤少，收率高。2020 年，LERCHEN 等<sup>[17]</sup>报道了一种手性磷酸催化的非奈利酮的不对称合成方法，但手性磷酸催化剂价格昂贵，选择性及收率也并不理想，难以实现工业化。2022 年，BAYER 公司公布了 1 种新的合成非奈利酮原料药的方法<sup>[18]</sup>，如下所示。以 4-氰基-2-甲氧基苯甲醛与乙酰乙酸氰基酯为起始物料，通过缩合、关环、

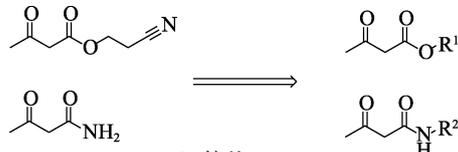
氧烷基化反应得到非奈利酮关键中间体，利用酒石酸酯拆分剂进行拆分，最后经水解、氨化合成非奈利酮原料药，该方法避免了使用昂贵且低效的手性拆分方式，具有一定的优势，但该底物乙酰乙酸氰基酯价格昂贵，导致原料药成本较高。



2023 年，上海新礼泰药业有限公司公布了 1 种制备非奈利酮原料药的方法<sup>[19]</sup>，该方法以 4-溴-2-甲氧基苯甲醛与 2-氰基乙酰乙酸乙酯为起始原料，经过缩合、关环、拆分、氧烷基化、水解、氨化及偶联反应，以 15% 的总收率得到非奈利酮原料药，该方法易于突破专利，后处理操作简单，所得产品的纯度较高，但该方法步骤较长，且包含偶联反应，需要价格较昂贵的钯催化剂，导致工艺成本较高，原料药重金属超标等问题。同年，山东百诺医药股份有限公司提出<sup>[20]</sup>以 4-氰基-2-甲氧基苯甲醛与乙酰乙酸烯丙酯为底物，经过 6 步反应合成非奈利酮，如下所示，但脱烯丙基需要使用过渡金属，会造成成本上升，杂质难以去除等问题。



目前，国内公司基本都采用先构建非奈利酮中间体或非奈利酮分子的基本骨架 (消旋体)、再对消旋体进行拆分的策略来制备非奈利酮，该策略主要技术难点在于如何构建新的非奈利酮中间体，使产品可以尽早上市，其中，避开原研究关于非奈利酮前体及非奈利酮消旋体手性拆分的专利尤为关键。现突破专利主要有 3 种思路：(1) 设计全新的不对称合成路线；(2) 从拆分剂入手，找到未被保护的、有效的手性有机酸拆分剂用于非奈利酮中间体或非奈利酮消旋体的拆分；(3) 从拆分底物入手，对现有路线进行改进，改造乙酰乙酸氰基酯或乙酰乙酰胺的结构，如下所示。



R<sup>1</sup> = 烷基；  
R<sup>2</sup> = 叔丁氧羰基，苄氧羰基，对甲苯磺酰基，聚甲基丙烯酸甲酯，苜基

通过采用不同的酯或酰胺, 合成出不同于原研究拆分专利中所保护的中间体结构, 以避免拆分专利。由于设计新的不对称合成路线难度较大, 且筛选手性酸有机拆分剂的可能性较小, 而酰胺的改造目前市售仅有苄基保护, 苄基的脱除需要使用钯碳, 存在一定的安全隐患, 且有重金属超标的可能, 所以该文采用改造后的酯用于非奈利酮的合成。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

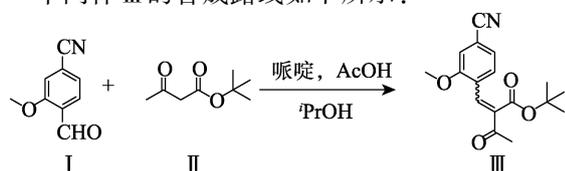
4-氰基-2-甲氧基苯甲醛 (I, 质量分数 98%), 郑州阿尔法化工有限公司; 乙酰乙酸叔丁酯 (II, 质量分数 99%)、乙酰乙酸乙酯 (质量分数 99%)、乙酰乙酸苄酯 (质量分数 98%)、乙酰乙酸烯丙酯 (质量分数 99%)、乙酰乙酸烯丙酯 (质量分数 99%)、乙酰乙酸异丁酯 (质量分数 99%)、乙酰乙酸丙酯 (质量分数 99%)、乙酰乙酸 2-甲氧基乙酯 (质量分数 99%)、4-(二甲基氨基)吡啶 (DMAP, 质量分数 99%)、三氟乙酸 (TFA, 质量分数 99%)、阿达玛斯试剂 (上海) 有限公司; L-二对甲基苯甲酰酒石酸 (质量分数 99%)、L-二对甲氧基苯甲酰酒石酸 (质量分数 99%)、L-二苯甲酰酒石酸 (质量分数 99%)、4-氨基-5-甲基-2-羟基吡啶 (IV, 质量分数 98%), 致新药业 (山东) 有限公司;  $\text{HC}(\text{OEt})_3$ , VI (质量分数 99%), 阿拉丁试剂 (上海) 有限公司; CDI (质量分数 98%)、吗啉 (质量分数 98%)、四(三苯基膦)钯 (质量分数 98%), 上海毕得医药科技股份有限公司; 六甲基二硅烷 (HMDS, 质量分数 98%), 上海泰坦科技股份有限公司; 浓硫酸 ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 质量分数 98%)、二氯甲烷 (DCM)、甲醇 (MeOH)、无水乙醇 (EtOH)、异丙醇 (iPrOH)、仲丁醇、石油醚 (PE)、乙酸乙酯 (EA)、四氢呋喃 (THF)、甲苯、NaOH、 $\text{NaHSO}_3$ 、LiOH、 $\text{CsCO}_3$ 、三甲基硅烷醇钾 (TMSOK)、DMF、*N,N*-二甲基乙酰胺 (DMAc)、二甲基亚砜 (DMSO)、二氧六环, AR, 天津市永大化学试剂有限公司; 乙酸 (AcOH, AR), 哌啶 (CP), 国药集团化学试剂有限公司。

Avance III 500 MHz 核磁共振波谱仪, 德国 Bruker 公司; Q Exactive HF 液质联用仪 (ESI 离子源), 美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

### 1.2 合成方法

#### 1.2.1 叔丁基 2-(4-氰基-2-甲氧基苯亚甲基)-3-氧代丁酸酯 (III) 的合成

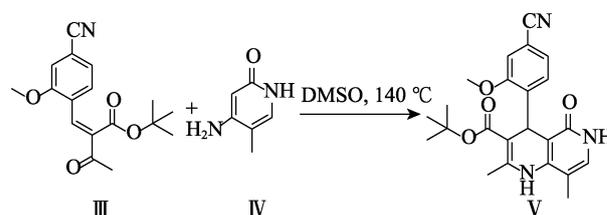
中间体 III 的合成路线如下所示:



将 100.00 g (0.62 mol) I 加入到 500 mL 圆底烧瓶中, 随后依次加入 250 mL (3.27 mol) iPrOH、113.16 mL (0.68 mol) II、3.55 mL (0.06 mol) AcOH、6.14 mL (0.06 mol) 哌啶, 室温搅拌下反应 10 h, 薄层层析 (TLC) [ $V(\text{PE}) : V(\text{EA}) = 3 : 1$ ] 跟踪反应, 反应结束后抽滤, 滤饼用饱和亚硫酸氢钠溶液洗涤, 在 55 °C 下进行真空干燥 2 h, 得 159.47 g 黄色固体 (III), 收率 85%, 熔点 81~84 °C。

#### 1.2.2 叔丁基 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-茶啉-3-羧酸酯 (V) 的合成

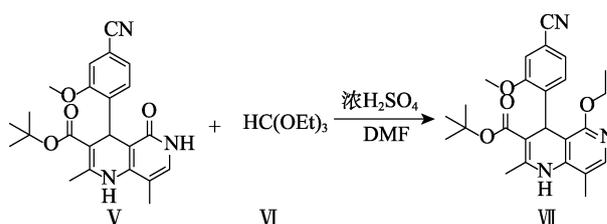
中间体 V 的合成路线如下所示:



将 159.00 g (0.53 mol) 中间体 III 加入到 1000 mL 圆底烧瓶中, 然后加入 500 mL (9.04 mol) DMSO、65.50 g (0.53 mol) IV, 140 °C 下回流反应 16 h。TLC [ $V(\text{DCM}) : V(\text{MeOH}) = 15 : 1$ ] 跟踪反应, 反应结束后降温至 25 °C, 向反应液中加入大量冰水, 析出固体, 抽滤, 滤饼用少量稀盐酸与乙酸乙酯冲洗, 55 °C 下进行真空干燥 2 h, 得 170.49 g 中间体 V, 收率为 79%, 熔点 101~103 °C。

#### 1.2.3 叔丁基 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-茶啉-3-羧酸酯 (VII) 的合成

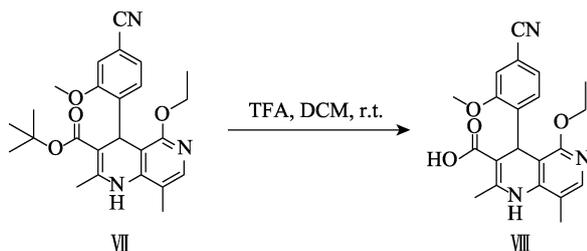
中间体 VII 合成路线如下所示:



在 1000 mL 圆底烧瓶中, 将 170.00 g (0.42 mol) 中间体 V 溶于 300 mL DMF 中, 随后依次加入 346.90 mL (2.10 mol)  $\text{HC}(\text{OEt})_3$ 、2.22 mL (0.04 mol) 浓硫酸, 升温至 120 °C 回流反应 4 h, TLC [ $V(\text{PE}) : V(\text{EA}) = 1 : 1$ ] 跟踪反应, 反应结束, 降至室温, 缓慢滴加水, 析出固体, 加入 10 mL 甲醇搅拌 0.5 h, 抽滤后在 55 °C 下进行真空干燥 2 h, 得 146.48 g 中间体 VII, 收率为 81%, 熔点 137~139 °C。

#### 1.2.4 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-茶啉-3-羧酸 (VIII) 的合成

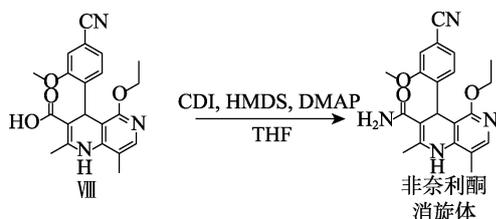
中间体 VIII 合成路线如下所示:



在 1000 mL 圆底烧瓶中, 将 146.00 g (0.34 mol) 中间体 VII 溶于 400 mL (6.24 mol) DCM 中, 再加入 250 mL (3.36 mol) TFA, 保持室温反应 3 h, TLC [V(PE): V(EA)=3:1] 跟踪反应, 反应结束后旋蒸除去 DCM, 乙酸乙酯萃取 (200 mL×3), 旋干, 柱层析 [V(PE): V(EA)=10:1] 纯化, 得到 82.71 g 类白色固体中间体 VIII, 收率为 68%, HPLC 纯度 98%, 熔点 128~130 °C。

### 1.2.5 非奈利酮消旋体的合成

非奈利酮消旋体合成路线如下所示:



室温 (约 20 °C) 下, 依次将 82.00 g (0.22 mol) 的中间体 VIII、49.59 g (0.31 mol) CDI 和 200 mL THF 加入到反应瓶中。随后, 室温下再加入 26.40 g (0.22 mol) DMAP, 并将混合物搅拌 1 h。然后, 升温至 50 °C, 继续搅拌 2.5 h。将 148.04 g (0.92 mol) HMDS 加入到反应液中, 加热回流 22 h。最后, 加入 100 mL THF, 并将混合物冷却至 5 °C, 缓慢加入 60 mL THF 和 50 mL 纯化水的混合物, 控制体系温度 5~20 °C, 然后升温回流 1 h, 再缓慢降温至 0 °C, 并在该温度下继续搅拌 1 h。抽滤, 滤饼用 150 mL 纯化水洗涤 2 次, 再在 55 °C 下进行真空干燥 2 h, 最终得到 76.56 g 类白色固体产物, 收率为 94%, 熔点 131~132 °C。

### 1.3 结构表征

中间体 III:  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.71 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.89 (d,  $J = 3.4$  Hz, 3H), 2.41 (d,  $J = 3.9$  Hz, 3H), 1.44 (s, 9H)。  $^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 194.82, 166.22, 157.74, 137.96, 133.73, 129.90, 127.83, 124.22, 118.35, 114.56, 113.80, 83.23, 56.14, 28.09, 27.91。 HRMS (ESI),  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ,  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 理论值 324.1206, 测试值 324.1206。

中间体 V:  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 10.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 23.1$  Hz, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (s, 3H),

2.00 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。  $^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 166.72, 161.01, 158.00, 145.82, 145.14, 140.54, 132.24, 131.02, 123.72, 119.27, 115.03, 109.52, 105.60, 103.74, 100.86, 78.66, 56.04, 35.51, 28.14, 18.62, 13.66。 HRMS (ESI),  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ ,  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 408.1918, 测试值 408.1923。

中间体 VII:  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.60~7.54 (m, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.18~4.02 (m, 2H), 3.70 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 2.36 (d,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 2.08 (t,  $J = 1.8$  Hz, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.24~1.12 (m, 3H)。  $^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 166.99, 160.37, 157.51, 144.51, 143.28, 140.30, 132.63, 123.81, 119.37, 113.92, 110.43, 110.21, 103.85, 102.37, 79.73, 61.41, 55.55, 35.19, 28.36, 20.42, 14.60, 13.12。 HRMS (ESI),  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ ,  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 436.2231, 测试值 436.2231。

中间体 VIII:  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 11.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.13~3.94 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.11 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。  $^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 168.88, 159.72, 157.62, 147.39, 144.51, 144.09, 141.27, 132.00, 124.15, 119.37, 114.99, 112.04, 109.87, 103.74, 99.88, 61.09, 56.14, 34.43, 19.22, 14.70, 14.07。 HRMS (ESI),  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ ,  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 380.1605, 测试值 380.1598。

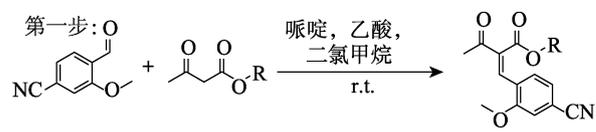
非奈利酮消旋体:  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.90~6.55 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.05~3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.05 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。  $^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 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。 HRMS (ESI),  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ ,  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 379.1765, 测试值 379.1765。

## 2 结果与讨论

### 2.1 初步路线的考察

#### 2.1.1 不同的乙酰乙酸酯缩合及关环反应考察

首先, 考察不同类型的乙酰乙酸酯进行缩合及关环反应, 结果如图 1 所示。



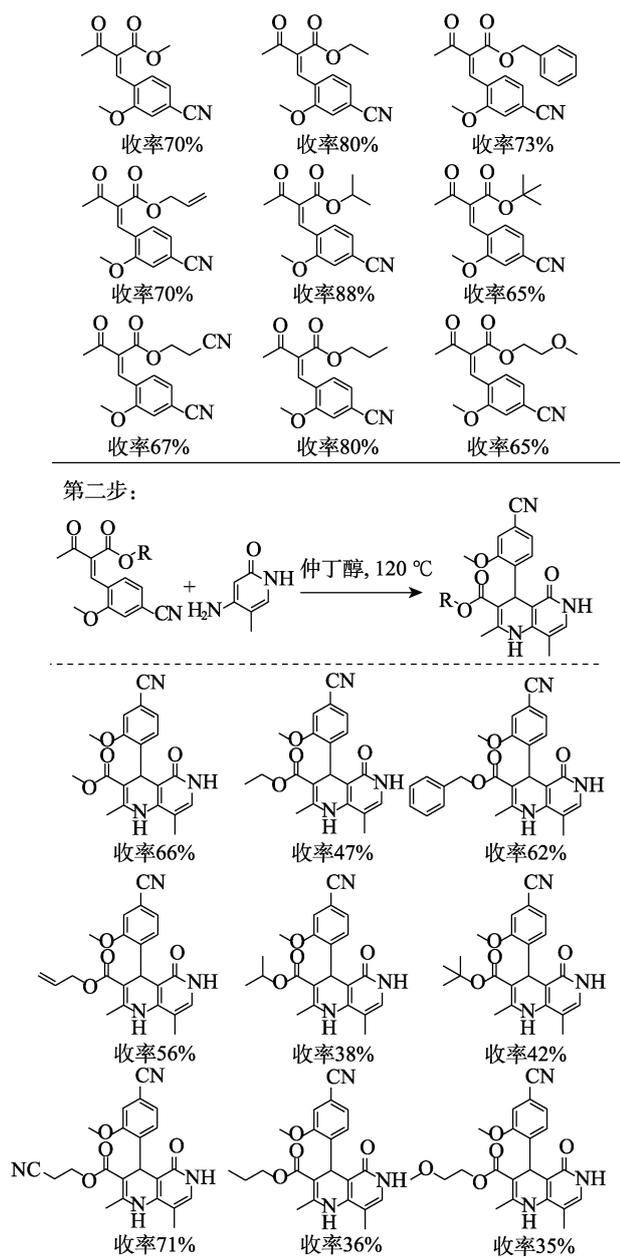


图 1 不同的乙酰乙酸酯缩合及关环反应结果

Fig. 1 Results of different acetoacetate condensation and cyclization reactions

由图 1 可知, 不同的乙酰乙酸酯缩合及关环反应均能顺利进行, 且两步反应收率分别为 65%~88%、35%~71%。

### 2.1.2 以乙酰乙酸甲酯为原料合成非奈利酮的考察

选择上述结果中最简单的乙酰乙酸甲酯为底物进行非奈利酮原料药合成的探究, 合成路线见图 2。

大量实验探究发现, 图 2 中的前三步均能够反应, 且经过条件优化后收率提高、操作简单、中间体稳定。而且, 该路线在第四步手性拆分过程中能达到较高的收率及对映体过量 (e.e.) 值。但水解反应不理想, 结果如表 1 所示。

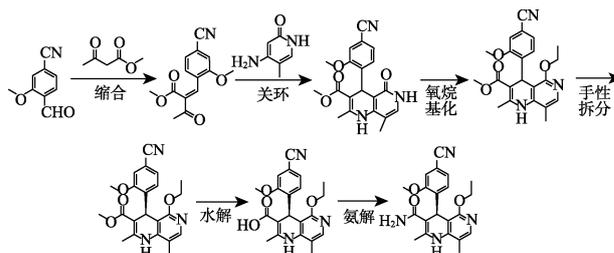


图 2 以乙酰乙酸甲酯为底物合成非奈利酮的合成路线示意图

Fig. 2 Schematic diagram of synthesis route of finerenone with methyl acetoacetate as substrate

表 1 乙酰乙酸甲酯水解条件的考察

Table 1 Investigation of hydrolysis conditions of methyl acetoacetate

编号	碱	溶剂	温度/°C	结果
1	NaOH	甲醇/水	0~5	不反应
2	NaOH	甲醇/水	室温	不反应
3	NaOH	甲醇/水	70	不反应
4	NaOH	THF/水	室温	不反应
5	NaOH	THF/水	70	不反应
6	LiOH	THF/水	室温	不反应
7	LiOH	THF/水	70	不反应
8	CsCO <sub>3</sub>	THF/水	70	不反应
9	TMSOK	乙腈	室温	不反应

注: 溶剂中有机溶剂与水的体积比均为 10 : 1, 下同。

由表 1 可知, 不同条件下的水解反应中均未监测到目标产物生成。

### 2.1.3 不同取代基的酯水解考察

针对图 1 中不同取代基的酯能否水解进行探究, 结果如表 2 所示。

表 2 不同取代基的酯水解考察

Table 2 Investigation of ester hydrolysis of different substituents

样品	添加剂	溶剂	温度/°C	结果
乙酰乙酸乙酯	NaOH	甲醇/水	70	不反应
乙酰乙酸苄酯	NaOH	甲醇/水	70	不反应
乙酰乙酸烯丙酯	NaOH	甲醇/水	70	不反应
乙酰乙酸烯丙酯	吗啉/四(三苯基膦)钨	THF	室温	不反应
乙酰乙酸异丁酯	NaOH	甲醇/水	70	不反应
乙酰乙酸丙酯	NaOH	甲醇/水	70	不反应
乙酰乙酸-2-甲氧基乙酯	NaOH	甲醇/水	70	不反应
乙酰乙酸叔丁酯	NaOH	甲醇/水	70	不反应
乙酰乙酸叔丁酯	TFA	二氧六环	室温	反应

由表 2 可知, 在碱性条件下, 以上几种酯均未能水解, 但在酸性条件下, 乙酰乙酸叔丁酯可水解得到目标产物, 因此, 选用乙酰乙酸叔丁酯进行非奈利酮原料药的合成。以 4-氰基-3-甲氧基苯甲醛和乙

酰乙酸叔丁酯为原料, 经过缩合、关环、氧烷基化、水解以及氨解反应, 得到非奈利酮消旋体, 如图 3 所示。

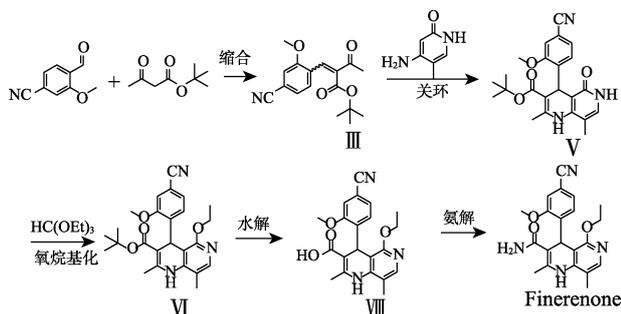


图 3 以乙酰乙酸叔丁酯为底物合成非奈利酮消旋体的合成路线示意图

Fig. 3 Schematic diagram of synthesis route of finerenone racemes using *tert*-butyl acetoacetate as substrate

## 2.2 乙酰乙酸叔丁酯合成非奈利酮的条件考察

按照上述的合成路线, 对反应条件进行了一系列的筛选, 主要考察不同条件下对化合物收率的影响。

### 2.2.1 溶剂及其用量对合成中间体 III 的影响

在 5.00 g (0.03 mol) 4-氰基-2-甲氧基苯甲醛、5.66 mL (0.034 mol) 乙酰乙酸叔丁酯、0.18 mL (3.11 mmol) 乙酸、0.31 mL (3.11 mmol) 哌啶条件下, 考察溶剂及其用量对反应收率的影响, 结果见表 3。

表 3 溶剂及其用量对中间体 III 收率的影响

Table 3 Effects of solvent and its dosage on yield of intermediate III

	溶剂			
	DCM	<i>i</i> PrOH	<i>i</i> PrOH	<i>i</i> PrOH
用量/mL	50.0	50.0	30.0	12.5
收率/%	65	74	83	83

由表 3 可知, 以 DCM 为溶剂时, 产品收率较低, 当以 *i*PrOH 为溶剂时, 有大量的产品析出, 后处理较简单, 所以在后续操作中以 *i*PrOH 为溶剂。*i*PrOH 用量越大, 产品收率越低, 当 *i*PrOH 用量为 30.0 和 12.5 mL 时, 产品收率没有明显区别, 考虑到节约成本, 后续实验选用 12.5 mL 溶剂。

### 2.2.2 溶剂、温度对合成中间体 V 的影响

选择 3.00 g (9.97 mmol) 中间体 III, 30 mL 溶剂, 1.24 g (9.97 mmol) IV, 考察溶剂及温度对中间体 V 收率的影响, 结果如表 4 所示。

表 4 溶剂及温度对中间体 V 收率的影响

Table 4 Effects of solvent and temperature on yield of intermediate V

	溶剂				
	仲丁醇	DMSO	DMSO	DMF	DMA
温度/°C	120	120	140	140	140
收率/%	42	76	80	70	72

由表 4 可知, 在 140 °C 下, 以 DMSO 为溶剂, 收率最高, 且在实验过程中, 后处理采用加水析晶的方式, 操作简单、节省时间, 所以优选 DMSO 为溶剂, 140 °C 为反应温度。

### 2.2.3 酸催化剂、溶剂及温度合成中间体 VIII 收率的影响

将 2.00 g (4.60 mmol) 中间体 VII 溶于 40 mL 溶剂中, 加入 3.41 mL (45.98 mmol) 酸催化剂, 保持室温或回流反应 3 h, 在此条件下考察酸、溶剂及温度对中间体 VIII 收率的影响, 结果见表 5。

表 5 酸、溶剂及温度对中间体 VIII 收率的影响

Table 5 Effects of acid, solvent and temperature on yield intermediate VIII

	酸催化剂				
	浓盐酸	TFA	TFA	TFA	TFA
溶剂	二氧六环	TFA	DCM	二氧六环	二氧六环
温度/°C	室温	室温	室温	室温	100
收率/%	12	24	68	35	37

由表 5 可知, TFA 催化效果优于浓盐酸, 中间体 VIII 收率 68%, 反应是否加热对最终收率并无较大的影响, 因此选择室温进行反应, 其中, 使用 DCM 为溶剂效果较好, 因此, 在后续操作中优选 DCM 为溶剂, TFA 催化室温下进行反应。

得到的中间体 VII 水解的最优条件为  $n(\text{VII}) : n(\text{TFA}) = 1 : 10$ 、 $n(\text{VII}) : n(\text{DCM}) = 1 : 18$ 、室温 (25 °C) 下反应 3 h。

## 2.3 拆分工艺的探究

目前, 合成手性非奈利酮的策略是先构建消旋体非奈利酮或其中间体, 然后进行拆分。其中, 常用的手性拆分剂是 L-二苯甲酰类酒石酸。目前, 市售拆分剂包括 L-二对甲氧基苯甲酰酒石酸 (1)、L-二苯甲酰酒石酸 (2)、L-二对甲基苯甲酰酒石酸 (3) 等, 结构式见图 4。

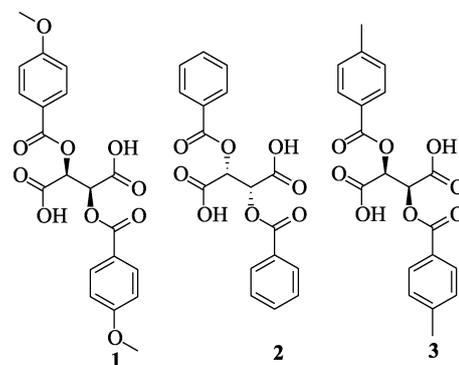


图 4 常见市售拆分剂结构式

Fig. 4 Structure of common commercially available resolution agents

选择关环或氧烷基化产物作为拆分中间体, 在

该路线中, 由于中间体 V 溶解性较差, 与拆分剂成盐后不易析出固体, 因此, 优选中间体 VII 作为拆分中间体, 实验过程中发现, 拆分受溶剂、拆分剂影响较大, 使用乙酸乙酯作溶剂、L-二对甲氧基苯甲酰酒石酸作拆分剂, 所得中间体 e.e 值及收率较高, 结果如表 6 所示, 但总体来说并未达到成药标准, 拆分工艺目前仍在进一步探究中。

表 6 手性拆分探究结果  
Table 6 Results of chiral resolution inquiry

编号	拆分剂	溶剂	e.e.值/%	收率/%
1	L-二对甲氧基苯甲酰酒石酸	DCM	86	13
2	L-二对甲氧基苯甲酰酒石酸	EtOH	0	62
3	L-二对甲氧基苯甲酰酒石酸	EA	87	39
4	L-二苯甲酰酒石酸	EA	0	0
5	L-二对甲氧基苯甲酰酒石酸	EA	77	26

综上所述, 针对路线中的部分步骤进行了条件优化, 提高了反应收率, 且后处理简单, 放大到百克级别, 最终以约 35% 的总收率 (HPLC 纯度 99%) 得到非奈利酮消旋体。

### 3 结论

以 4-氰基-3-甲氧基苯甲醛和乙酰乙酸叔丁酯为原料, 通过缩合、关环、氧烷基化、水解及氨化反应, 最终以约 35% 的总收率 (HPLC 纯度 99%) 得到非奈利酮消旋体。突破了常规酯难以水解的困难, 对反应条件进行了一系列优化, 结果表明, 该路线反应条件温和, 提供了新的拆分中间体, 为非奈利酮原料药的合成提供了一条合理的路线。此外, 该路线所需原料价格较低, 降低了生产成本, 提高了经济效益。

### 参考文献:

- [1] ANDERS H J, HUBER T B, ISEMANN B, *et al.* CKD in diabetes: Diabetic kidney disease *versus* nondiabetic kidney disease[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2018, 14(6): 361-377.
- [2] SUEA D, YAMAMOTO E, TSUJITA K. Mineralocorticoid receptor blockers: Novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists[J]. *Current Hypertension Reports*, 2020, 22(3): 1-9.
- [3] LAFRANCE J P, MILLER D R. Dispensed selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of moderate to severe hyperkalemia: A nested case-control study[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012, 60(1): 82-89.
- [4] VENETI S, TZIOMALOS K. The role of finerenone in the management of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Therapy*, 2021, 12(7): 1791-1797.
- [5] WANG Y (王玉), ZHAO M H (赵明辉). Review on the application of salocorticoid receptor antagonists in the treatment of chronic kidney disease[J]. *Chinese Journal of Nephrology (中华肾脏病杂志)*, 2021, 37(10): 854-857.
- [6] YU W Q (余万乾), SHEN W (沈文), YANG P P (杨萍萍), *et al.* Research progress of finereone in cardiovascular and related diseases [J]. *Journal of Clinical Cardiology (临床心血管病杂志)*, 2022, 38(11): 916-920.
- [7] SELVIN E, LAZO M, CHEN Y, *et al.* Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage[J]. *Circulation*, 2014, 130(16): 1374-1382.
- [8] CHENG K (程宽). New progress in the research and application of finereone[J]. *Chinese Clinical Pharmacology and Therapeutics (中国临床药理学与治疗学)*, 2022, 27(4): 450-456.
- [9] BAFFACK L, KOLKHOFF P, SCHLEMMER K H, *et al.* Substituted 4-aryl-1,4-dihydro-1,6-naphthylridinamide and its uses: CN101641352B[P]. 2008-09-04.
- [10] GOLDMANN V S, STOLTEFUB J. 1,4-Dihydropyridine: Einfluß von chiralität und konformation auf die calcium-antagonistische und-agonistische wirkung[J]. *Angewandte Chemie*, 1991, 103(12): 1587-1605.
- [11] ZHANG H T (章海涛). A new-type mineralocorticoid receptor antagonist in chronic kidney disease[J]. *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation (肾脏病与透析肾移植杂志)*, 2021, 30(5): 449-450.
- [12] PLATZEK J, LOVIS K. A method for preparing 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyl-3-carboxylate esters by diastereotartrate splitting racemic system: CN114698375A[P]. 2020-10-12.
- [13] PLATZEK J, GROTTKAUER S. Process for preparing (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyl-3-carboxamide enabled by a catalytic asymmetric Hantzsch ester reduction: WO 2021/254896[P]. 2020-06-12.
- [14] 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.
- [15] PRATZEK J, GOTTFREID K, ASSMANN J, *et al.* By means of electrochemical method (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-2H-1,6-nalidixic-3-formamide and recycling (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-2H-1,6-nalidixic-3-formyl amine process: CN108137587[P]. 2018-06-08.
- [16] PLATZEK J, GARK G, GRUNENBERG A. Preparation of (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl method for 1,4-dihydro-1,6-nalididine-3-formamide and purification thereof for active use active ingredients in sex drugs: CN106795155A[P]. 2015-07-29.
- [17] LERCHEN A, GANDHAMSETTY N, FARRAR E H E, *et al.* Enantioselective total synthesis of (-)-finerenone using asymmetric transfer hydrogenation[J]. *Angewandte Chemie*, 2020, 132(51): 23307-23311.
- [18] PLATZEK J, LOVIS K. A method for preparing 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyl-3-carboxylate esters by diastereotartrate splitting racemic system: CN114698375A[P]. 2022-07-01.
- [19] WANG X Y (汪仙阳), YE F G (叶方国), WANG Y H (王燕辉). Method for preparing finelidone and its intermediates: CN116082334A[P]. 2023-05-09.
- [20] LI X Z (李孝振), GE X K (葛笑昆), DONG B L (董勃良). The invention relates to a process preparation method of finelidone: CN116496273A[P]. 2023-07-02.