综述

盐酸奥扎莫德的合成研究进展

王军政[1]，王冬梅[1]，杨天明[2*]

（1. 内蒙古医科大学药学院，内蒙古呼和浩特 010110；2. 天津药物研究院天津市新药设计与发现重点实验室，天津 300301）

摘要：盐酸奥扎莫德是一种新型口服 1- 磷酸鞘氨醇（S1P）受体调节剂，临床上用于治疗复发性多发性硬化。文章根据不同的合成思路对盐酸奥扎莫德及其重要中间体的合成方法进行总结和概括，并对各路线进行了简要评价。盐酸奥扎莫德骨架结构是（*S*）-1- 氨基 -4-（1,2,4- 噁二唑 -3- 基）-2,3- 二氢 -1*H*- 茚。以 4- 氰基 -2,3- 二氢 -1*H*-1- 茚酮（**2**）为原料，应用手性辅助剂或不对称氢化催化剂，在 2,3- 二氢 -1*H*-1- 茚的 1- 位构建手性氨基；或者先将 1- 位羰基转换为手性羟基，再合成手性氨基。在 2,3- 二氢 -1*H*-1- 茚的 4- 位，原位合成噁二唑环。

关键词：盐酸奥扎莫德；1- 磷酸鞘氨醇受体调节剂；合成；多发性硬化

中图分类号：R97；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)08-1145-12

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.001

Progress in the Synthesis of Ozanimod Hydrochloride

WANG Junzheng[1], WANG Dongmei[1], YANG Tianming[2*]

(*1. College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110;*

2. Tianjin Key Lab. of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301)

ABSTRACT: Ozanimod hydrochloride, a new type of oral sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator, is clinically used for the treatment of relapsing multiple sclerosis. In this review, the synthetic methods of ozanimod hydrochloride and its key intermediates are summarized and evaluated based on different schemes described in the literature. The scaffold structure of ozanimod hydrochloride is (*S*)-1-amino-4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-indene. Starting from 4-cyano-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (**2**), chiral auxiliary agents or catalysts for asymmetric hydrogenation are used to construct the chiral amino group at the 1-position of 2,3-dihydro-1*H*-indene. Alternatively, the 1-carbonyl group is converted to the chiral hydroxyl before constructing the chiral amino group. The oxadiazole ring at the 4-position of 2,3-dihydro-1*H*-indene is synthesized *in situ* from 4-cyano group.

Key Words: ozanimod hydrochloride; sphingosine 1-phosphate receptor modulator; synthesis; multiple sclerosis

盐酸奥扎莫德（ozanimod hydrochloride，**1**）[1]，化学名为（*S*）-5-[3-[1-(2- 羟乙基氨基）-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 基]-1,2,4- 噁二唑 -5- 基]-2- 异丙氧基苯甲腈盐酸盐，化学结构如图 1 所示，是由美国百时美施贵宝（Bristol-Myers Squibb）旗下的 Celgene 公司研发的一种新型口服 1- 磷酸鞘氨醇（sphingosine 1-phosphate，S1P）受体调节剂，可选择性地与 $S1P_1$ 和 $S1P_5$ 受体高亲和力结合[2]。该药于 2020 年 3 月 25 日获美国 FDA 批准上市，于 2020 年 5 月 20 日获欧盟 EMA 批准上市，商品名为 Zeposia，用于治疗复发性多发性硬化，包括临床孤立综合征、复发缓解型疾病和活动性继发进展型疾病[3]。

1 的化学结构可分为 A、B、C 3 个片段，含有

收稿日期：2023-02-17

作者简介：王军政(1998—)，男，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：杨天明(1977—)，男，博士，副研究员，从事创新药的研究工作。

E-mail：yangtm@tipr.com.cn

1 个手性中心。如何高效地构建手性中心是合成 **1** 的关键。常见的思路为：先构建手性中心 B［即骨架结构 (*S*)-1- 氨基 -4-(1,2,4- 噁二唑 -3- 基)-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 ］，再与 A 片段连接，最后引入 C 片段。或先合成噁二唑，再构建手性中心、引入 C 片段。本综述根据手性中心构建的先后顺序，总结了 **1** 的 8 条合成路线，并对各合成路线进行简要评价；还总结了中间体 4- 氰基 -2,3- 二氢 -1*H*-1- 茚酮 (**2**)、3- 氰基 -4- 异丙氧基苯甲酸 (**9**) 的合成方法。

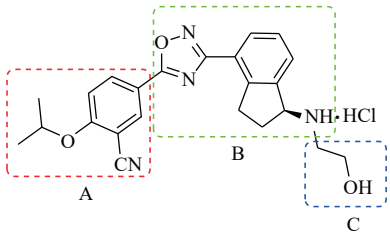


图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

1　先构建手性中心

1.1　以 4- 氰基 -2,3- 二氢 -1*H*-1- 茚酮 (**2**) 为原料

2009 年，美国 Scripps 研究所报道了消旋体奥扎莫德的合成及其对 S1P 的激动作用 [4]。2011 年，美国 Receptos 公司报道了 **1** 的合成方法（路线一，图 2）[5]。在钛酸四丁酯作用下，用 **2** 与 (*S*)- 叔丁基亚磺酰胺缩合生成 (*S*)-*N*-(4- 氰基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -1- 亚甲基)-2- 甲基丙烷 -2- 亚磺酰胺 (**3**)，**3** 在 －78 ℃经硼氢化钠还原，生成 (*S*)-*N*-［(*S*)-4- 氰基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -1- 基 ］-2- 甲基丙烷 -2- 亚磺酰胺 (**4**)，**4** 在酸性条件下脱除叔丁基亚磺酰基，得到 (*S*)-1- 氨基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲腈盐酸盐 (**5**)，保护氨基得到 (*S*)- 叔丁基 -4- 氰基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -1- 基氨基甲酸酯 (**6**)，**6** 在氢化钠作用下与 (2- 溴乙氧基)(叔丁基) 二甲基硅烷发生亲核取代反应，得到 (*S*)- 叔丁基 -2-［(叔丁基二甲基硅烷氧基)- 乙基 ］(4- 氰基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -1- 基) 氨基甲酸酯 (**7**)，**7** 进一步与盐酸羟胺发生加成反应得到 (*S*)- 叔丁基 -*N*-［(叔丁基二甲基硅烷氧基) 乙基 ］[4-(*N*- 羟基甲脒基)-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -1- 基 ］氨基甲酸酯 (**8**)，**8** 在 1- 羟基苯并三唑 (HOBT) 和 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺 (EDC) 存在下与 **9** 缩合成环得到混合物：(*S*)- 叔丁基 -*N*-［(叔丁基二甲基硅烷氧基) 乙基 ］[4-[5-(3- 氰基 -4- 异丙氧基苯基)-1,2,4- 噁二唑 -3- 基 ］-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -1- 基 ］氨基甲酸酯 (**10**) 和脱除叔丁基二甲基硅烷基 (TBS) 的 (*S*)- 叔丁基 -*N*-[4-[5-(3- 氰基 -4- 异丙氧基苯基)-1,2,4- 噁二唑 -3- 基]-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -1- 基](2- 羟乙基) 氨基甲酸酯 (**11**)。**10** 和 **11** 的混合物在酸性条件下脱除叔丁氧羰基 (Boc)、TBS 得到目标化合物 **1**。

本路线共 8 步反应，总收率为 12%。此方法使用手性辅助剂 (*S*)- 叔丁基亚磺酰胺，原位构建手性氨基，再引入 A、C 片段。但是中间体 **5** 的氨基，需要保护、脱保护操作，提高了成本。第 2 步还原反应须在 －78 ℃条件下进行，反应条件苛刻，对设备要求较高。此外，第 5 步使用氢化钠，工业生产存在较大危险 [6—7]。第 7 步缩合反应，得到混合物 **10** 和 **11**，尽管都能脱除保护基得到 **1**，但仍旧给反应的监测、定量带来了不便。

PORCS-MAKKAY 等 [8] 对路线一进行了改进（路线二，图 3）。用 **4** 与 2-(溴乙氧基)(叔丁基)- 二甲基硅烷发生亲核取代反应得到 (*S*)-*N*-[2-[(叔丁基二甲基硅烷基) 氧基] 乙基]-*N*-[(*S*)-4- 氰基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -1- 基]-2- 甲基丙基 -2- 亚磺酰胺 (**12**)，**12** 在碱性条件下与盐酸羟胺反应得到 (*S*)-1-[[2-[(叔丁基二甲基硅烷基) 氧基] 乙基][(*S*)-2- 甲基丙基 -2- 亚磺酰基] 氨基]-*N*- 羟基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 碳酰亚胺 (**13**)。以 1- 丙基磷酸环酐 (propylphosphonic anhydride solution，T3P) 为缩合剂，用 **13** 与 **9** 缩合得 (*S*)-*N*-[2-[(叔丁基二甲基硅烷基) 氧基] 乙基]-*N*-[(*S*)-4-[5-[3- 氰基 -4-(2- 丙基氧基) 苯基]-1,2,4- 噁二唑 -3- 基]-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -1- 基]-2- 甲基丙烷 -2- 亚磺酰胺 (**14**)，**14** 经盐酸脱保护基得到 **1**。与图 2 的合成路线一比较，该方法直接以 (*S*)- 叔丁基亚磺酰基保护的中间体 **4** 为原料，减少了氨基的保护、脱保护步骤，总产率提升到 27%。另外，以 T3P 为缩合剂合成中间体

14，无 TBS 脱除的产物。但此路线第 1 步反应仍需使用氢化钠。许国彬等[9]将亚磺酰胺 **4** 氧化为磺酰胺，以碳酸铯为碱与 2-（溴乙氧基）（叔丁基）-二甲基硅烷进行取代反应，无需使用氢化钠，提高了安全性。

张席妮等[10]以 **2** 为起始原料，利用钌金属催化剂进行不对称还原胺化得到（*S*）-1-（2- 羟乙基氨基）-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲腈（**15**），**15** 与 2,2- 二

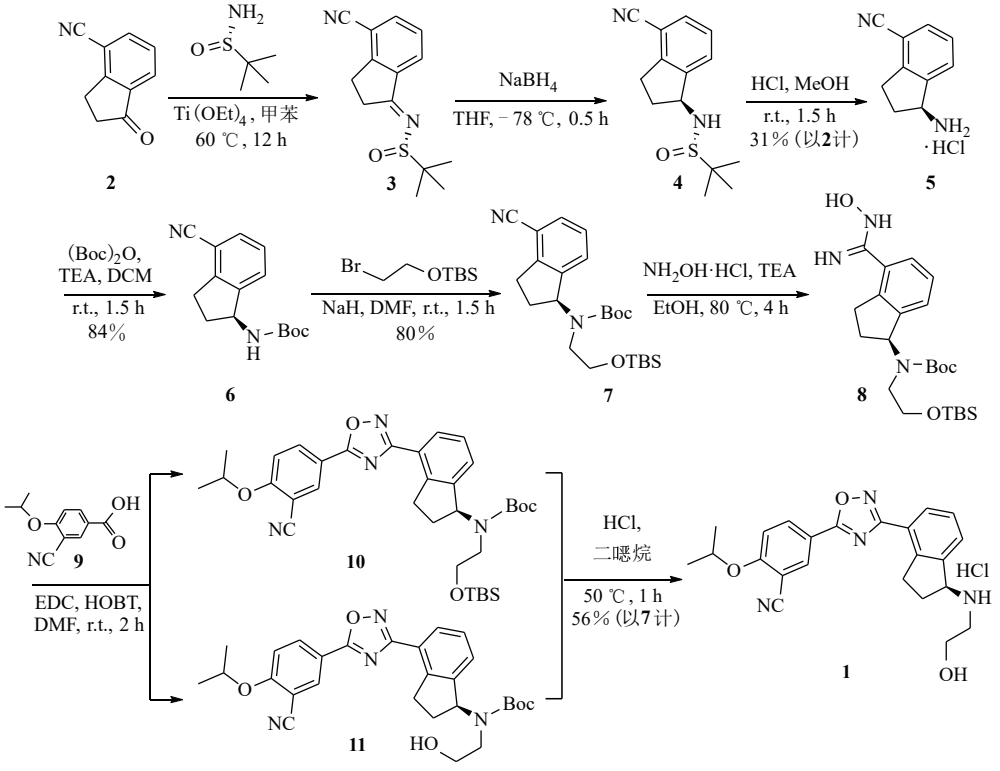


图 2　1 的合成路线一

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

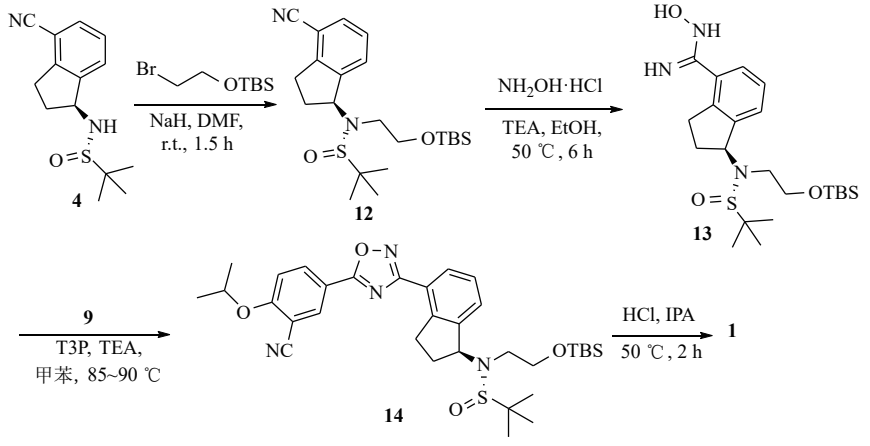


图 3　1 的合成路线二

Fig.3　The Second Synthetic Route of **1**

甲氧基丙烷在 4- 甲基苯磺酸吡啶盐（PPTS）的催化下反应得到（*S*）-1-（2,2- 二甲基噁唑烷 -3- 基）-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲腈（**16**），**16** 与盐酸羟胺发生加成反应得到（*S*）-1-（2,2- 二甲基噁唑烷 -3- 基）-*N*- 羟基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 脒（**17**），**17** 与 **9** 缩合成环得（*S*）-5-［3-［1-（2,2- 二甲基噁唑烷 -3- 基）-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 基］-1,2,4- 噁二唑 -5- 基］-2- 异丙氧基苯甲腈（**18**），**18** 在酸性条件下脱去保护基得到 **1**（路线三，图 4）。本路线共 5 步反应，总收率为 53%。工艺中采用手性还原胺化的方法，原位构建手性中心，并且同时引入 C 片段，步骤短、反应温和、收率高。但第 1 步使用了钌金属催化剂、膦配体，提高了成本。也可对 **2** 进行还原胺化，得消旋体 **15a**，再手性拆分得到 **15**。

CHAKILAM 等 [11] 以 **2** 为起始原料，在硼氢化钠、（*R*）-（+）二苯基脯氨醇作用下发生不对称还原得到（*R*）-1- 羟基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲腈（**19**），**19** 与盐酸羟胺反应得到（*R*）-*N*,1- 二羟基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 碳酰亚胺（**20**），**20** 与 **9** 环合得到（*R*）-5-［3-（1- 羟基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 基）-1,2,4- 噁二唑 -5- 基］-2- 异丙氧基苯甲腈（**21**），**21** 与氯化亚砜发生氯代反应，再与 2- 羟基乙胺进行取代反应得到（*S*）- 奥扎莫德（**22**）（85%）和（*R*）- 奥扎莫德（15%）的混合物。经过二（对甲基苯甲酰）-L- 酒石酸（L-DTTA）拆分、乙腈和甲醇混合液体系重结晶、碳酸钾调节 pH 值、与盐酸成盐等步骤得到 **1**（路线四，图 5）。**1** 经过重结晶，*ee* 值达到 99.99%。此路线共 5 步反应，总收率为 30%。工艺中先将 2,3- 二氢 -1*H*-1- 茚酮转变为（*R*）-1- 羟基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚，后续反应经过卤代再与 2- 羟基乙胺反应，构型翻转，引入 C 片段。该路线相对较短，无苛刻反应条件，但 **22** 的 *ee* 值约为 85%，需要使用手性试剂拆分，整体收率不高。

1.2　以（*S*）-1- 氨基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲腈盐酸盐（**5**）为原料

BUCHLOVIC 等 [12] 以 **5** 为起始原料，在碱性条件下与氯甲酸 -2- 氯乙酯反应成环得到（*S*）-1-（2- 氧代噁唑烷 -3- 基）-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲腈（**23**），**23** 与 50% 羟胺水溶液发生加成得（*S*）-*N*- 羟基 -1-（2- 氧代噁唑烷 -3- 基）-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 碳酰亚胺（**24**）。在 *N*,*N*′- 羰基二咪唑（CDI）作用下，**24** 与 **9** 缩合成环得到（*S*）-2- 异丙氧基 -5-［3-［1-（2- 氧代噁唑烷 -3- 基）-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 基］-1,2,4- 噁二唑 -5- 基］苯甲腈（**25**），**25** 经三甲基硅醇钾或叔

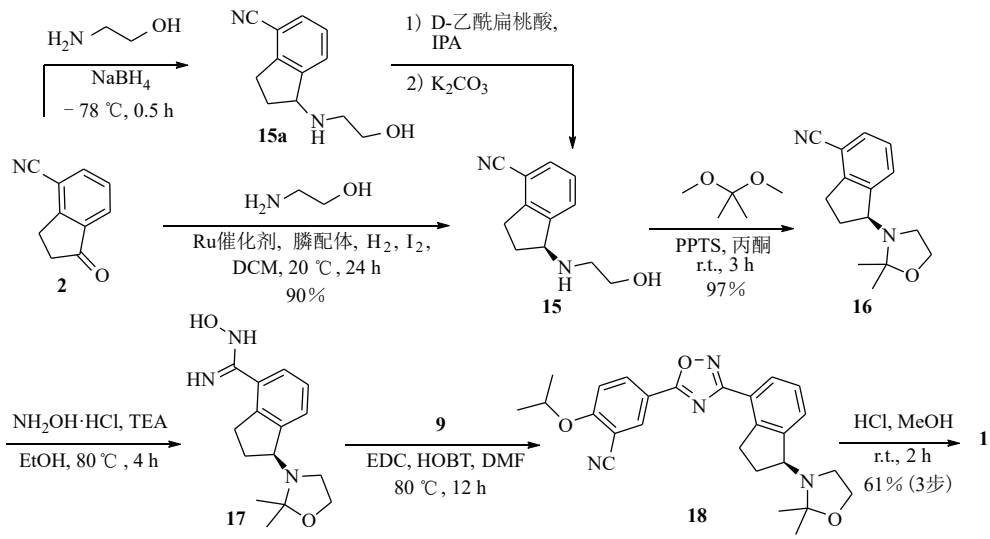


图 4　1 的合成路线三

Fig.4　The Third Synthetic Route of **1**

丁醇钾水解开环得到 **22**，**22** 与盐酸成盐得到 **1**（路线五，图 6）。该路线共 5 步反应，总收率为 48%。工艺反应条件温和、操作简单，但是首步使用的氯甲酸 -2- 氯乙酯是基因毒性试剂，增加了质量控制成本和环境控制成本。

2 后构建手性中心

2.1 以 4- 氰基 -2,3- 二氢 -1*H*-1- 茚酮（**2**）为原料

KAUSHIK 等[13] 以 **2** 为原料，经硼氢化钠还

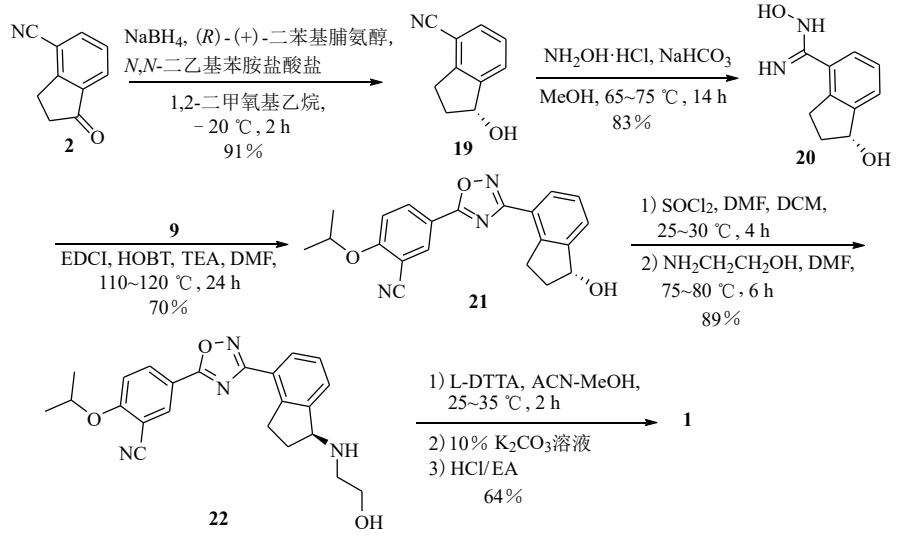


图 5 1 的合成路线四

Fig.5 The Fourth Synthetic Route of **1**

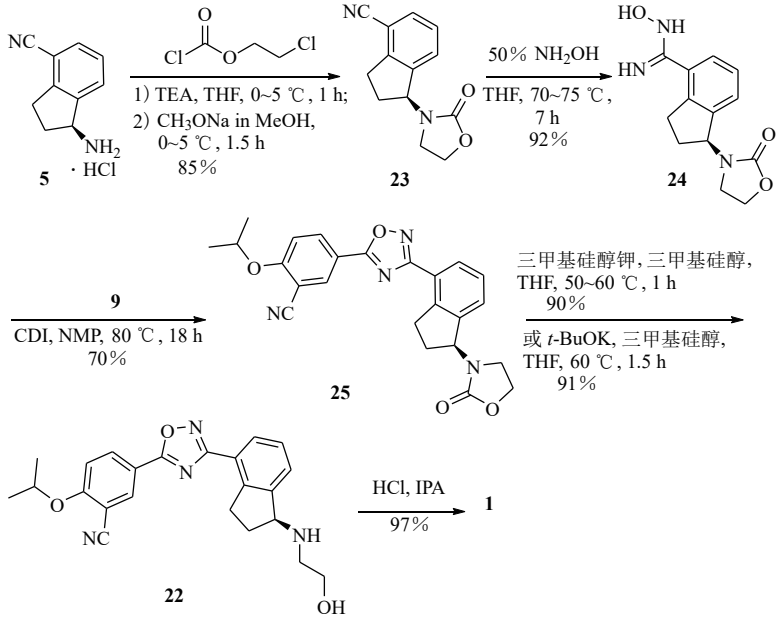


图 6 1 的合成路线五

Fig.6 The Fifth Synthetic Route of **1**

原得到 1- 羟基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲腈（**26**），**26** 与盐酸羟胺加成得到 *N*,1- 二羟基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 碳酰亚胺（**27**），**27** 与 **9** 缩合成环得到 5-[3-(1- 羟基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 基)-1,2,4- 噁二唑 -5- 基]-2- 异丙氧基苯甲腈（**28**），**28** 经氯铬酸吡啶盐（PCC）氧化得到 2- 异丙氧基 -5-[3-(1- 氧代 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 基)-1,2,4- 噁二唑 -5- 基] 苯甲腈（**29**），**29** 与（*S*）-1-(4- 甲氧基苯基）乙烷 -1- 胺缩合得到（*S*）-2- 异丙氧基 -5-[3-[1-[(1-(4- 甲氧基苯基）乙基] 亚胺基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 基]-1,2,4- 噁二唑 -5- 基] 苯腈（**30**），亚胺 **30** 经硼氢化钠还原为仲胺得到 2- 异丙氧基 -5-[3-[(*S*)-1-[[(*S*)-1-(4- 甲氧基苯基）乙基] 氨基]-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 基]-1,2,4- 噁二唑 -5- 基] 苯甲腈（**31**），**31** 在三氟乙酸的作用下，脱除 4- 甲氧基苯基乙基后再与盐酸成盐得到（*S*）-5-[3-(1- 氨基 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 基)-1,2,4- 噁二唑 -5- 基]-2- 异丙氧基苯腈盐酸盐（**32**），**32** 与 2- 氯乙醇发生亲核取代后再与盐酸成盐即可得到 **1**（路线六，图 7）。该路线使用手性胺，通过还原胺化构建手性中心得到手性胺 **32**，最后引入 C 片段。该路线反应条件温和、安全性高，所用试剂、原料廉价易得。但是反应路线长，共 8 步反应，总收率仅为 8%。

文献 [14—15] 报道通过新戊二醇对 **2** 的羰基进行保护生成 5',5'- 二甲基 -2,3- 二氢螺并［茚 -1,2'-[1,3] 二噁烷]-4- 甲腈（**33**），**33** 与盐酸羟胺加成得到 *N*- 羟基 -5',5'- 二甲基 -2,3- 二氢螺并［茚 -1,2'-[1,3] 二噁烷]-4- 碳酰亚胺（**34**），**9** 经 CDI 活化形成活性中间体，再与 **34** 反应得 5-[3-(5',5'- 二甲基 -2,3- 二氢螺并［茚 -1,2'-[1,3] 二噁烷]-4- 基)-

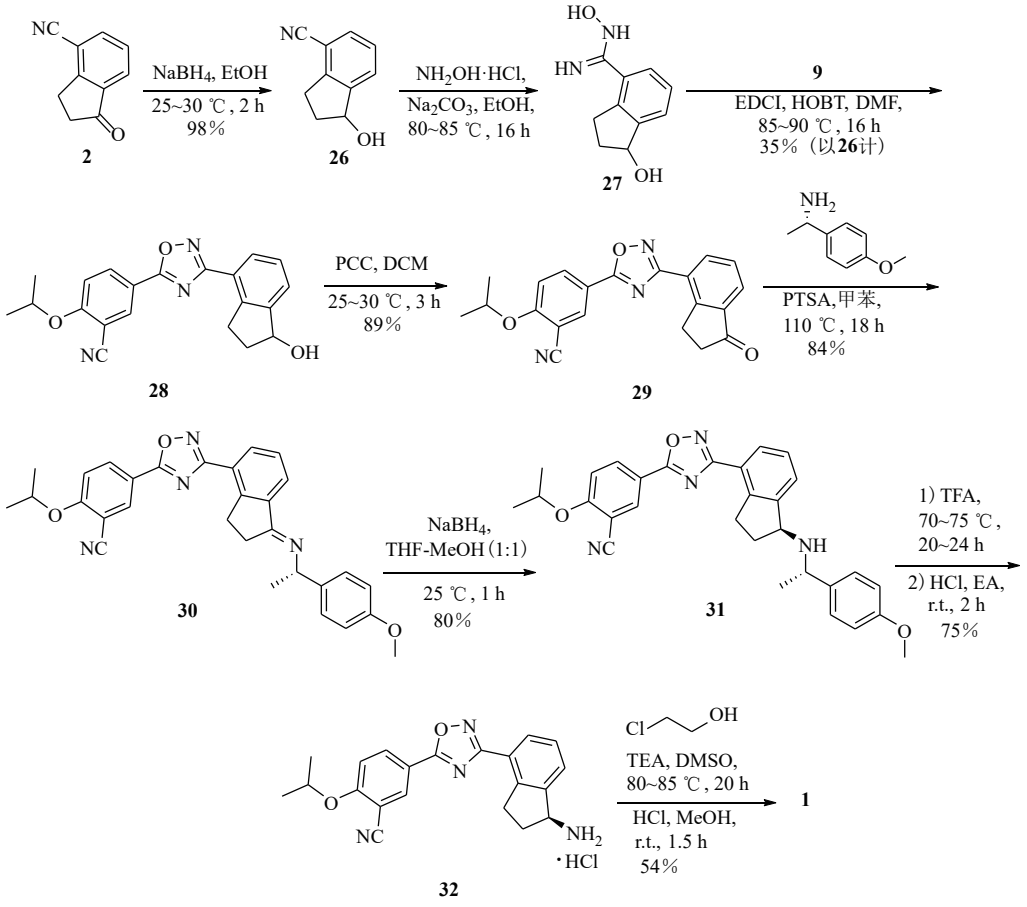


图 7　1 的合成路线六

Fig.7　The Sixth Synthetic Route of **1**

1,2,4- 噁二唑 -5- 基]-2- 异丙氧基苯甲腈 (**35**)，缩酮 **35** 在酸性条件下水解得 **29**，**29** 与乙醇胺反应得到亚胺中间体，进而通过钌手性催化剂进行不对称还原得到 **22**，**22** 再与盐酸成盐得到目标化合物 **1**，总收率为 48%（路线七，图 8）。该方法首先合成 A、B 片段得到中间体 **29**，再进行不对称还原反应，直接得到 **1** 的游离碱。该方法路线短、收率高、反应温和、安全性高、操作简便、不对称还原效率高、手性纯度高，但所用催化剂价格昂贵。

2.2 以 1- 氧代 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲酰氯 (**36**) 和 5- 氨甲基 -2- 异丙氧基苯甲腈 (**37**) 为原料

KUMAR 等 [16] 报道，用酰氯 **36** 与胺 **37** 反应得到 *N*-(3- 氰基 -4- 异丙氧基苄基)-1- 氧代 -2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲酰胺 (**38**)，**38** 与 (*S*)-1- 苯基乙胺亲核加成得到 (*S*,*E*)-*N*-(3- 氰基 -4- 异丙氧基苄基)-1-[(1- 苯基乙基) 亚胺基]-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲酰胺 (**39**)，亚胺 **39** 通过硼氢化钠还原得到 (*S*)-*N*-(3- 氰基 -4- 异丙氧基苄基)-1-[[(*S*)-1- 苯基乙基] 氨基]-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲酰胺 (**40**)，**40** 与 2- 溴乙醇反应得到 (*S*)-*N*-(3- 氰基 -4- 异丙氧基苄基)-1-[(2- 羟乙基)[(*S*)-1- 苯基乙基] 氨基]-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲酰胺 (**41**)，**41** 通过钯炭氢化还原脱除苄基，得到 (*S*)-*N*-(3- 氰基 -4- 异丙氧基苄基)-1-[(2- 羟乙基) 氨基]-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 甲酰胺 (**42**)，**42** 与盐酸羟胺反应生成 (*S*)-*N*-(3- 氰基 -4- 异丙氧基苄基)-*N*'- 羟基 -1-[(2- 羟乙基) 氨基]-2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -4- 碳酰亚胺 (**43**)，**43** 经环合得到 **22**，**22** 与盐酸成盐得到 **1**（路线八，图 9）。该路线也是使用还原胺化的方法构建手性中心，与其他路线的不同之处是噁二唑环的合成方法。该路线步骤较长，且专利 [16] 中未提到收率，需对其进一步验证。

3 中间体 4- 氰基 -2,3- 二氢 -1*H*-1- 茚酮 (2) 的合成

3.1 以 2- 氰基溴苄 (**44**) 为原料

苏伟等 [17] 报道，用 **44** 与丙二酸二甲酯反应

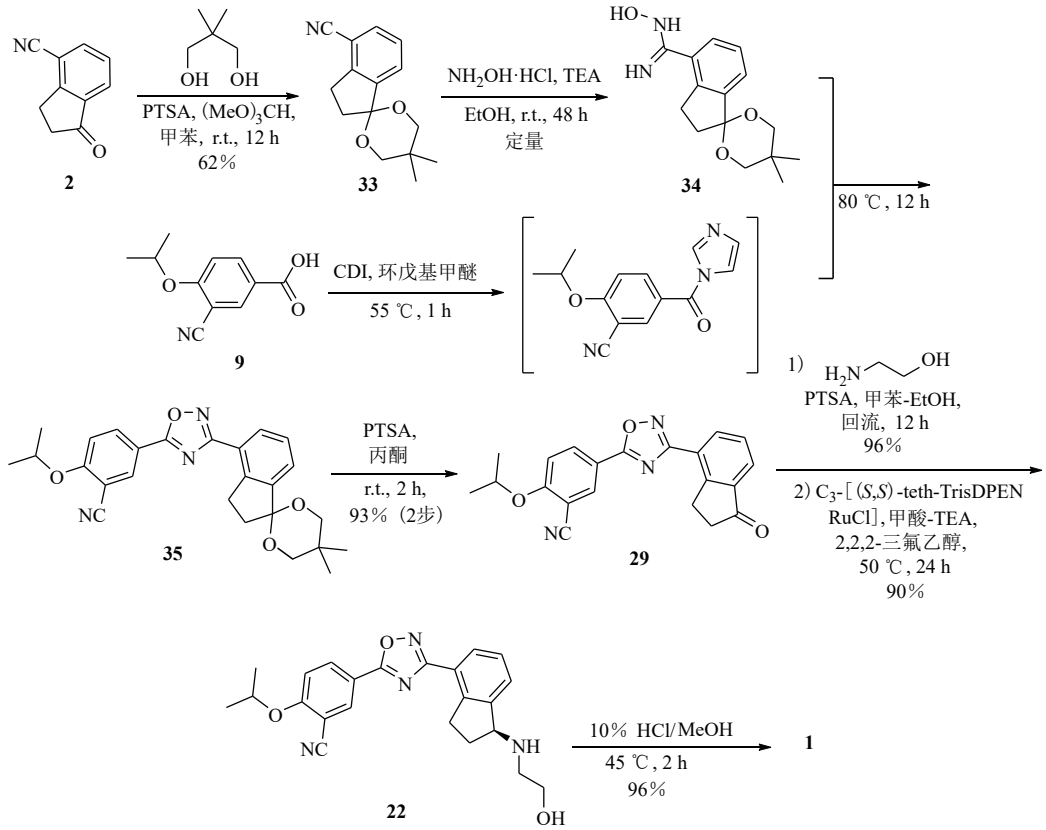


图 8 1 的合成路线七

Fig.8 The Seventh Synthetic Route of **1**

得到 2-(2- 氰苄基）丙二酸二甲酯（**45**），**45** 在碱性条件下水解得到 2-(2- 氰苄基）丙二酸（**46**），**46** 经高温反应脱除 1 个羧基，得到 2- 氰基苯丙酸（**47**），**47** 发生傅 - 克酰基化反应得到 **2**（图 10）。该路线共 4 步，总收率为 48%。

3.2　以 2- 氰基苯甲醛（**48**）为原料

曾海峰[18]报道，用 **48** 与米氏酸（Meldrum's acid）反应得到 **47**，**47** 先与氯化亚砜反应得到酰氯，

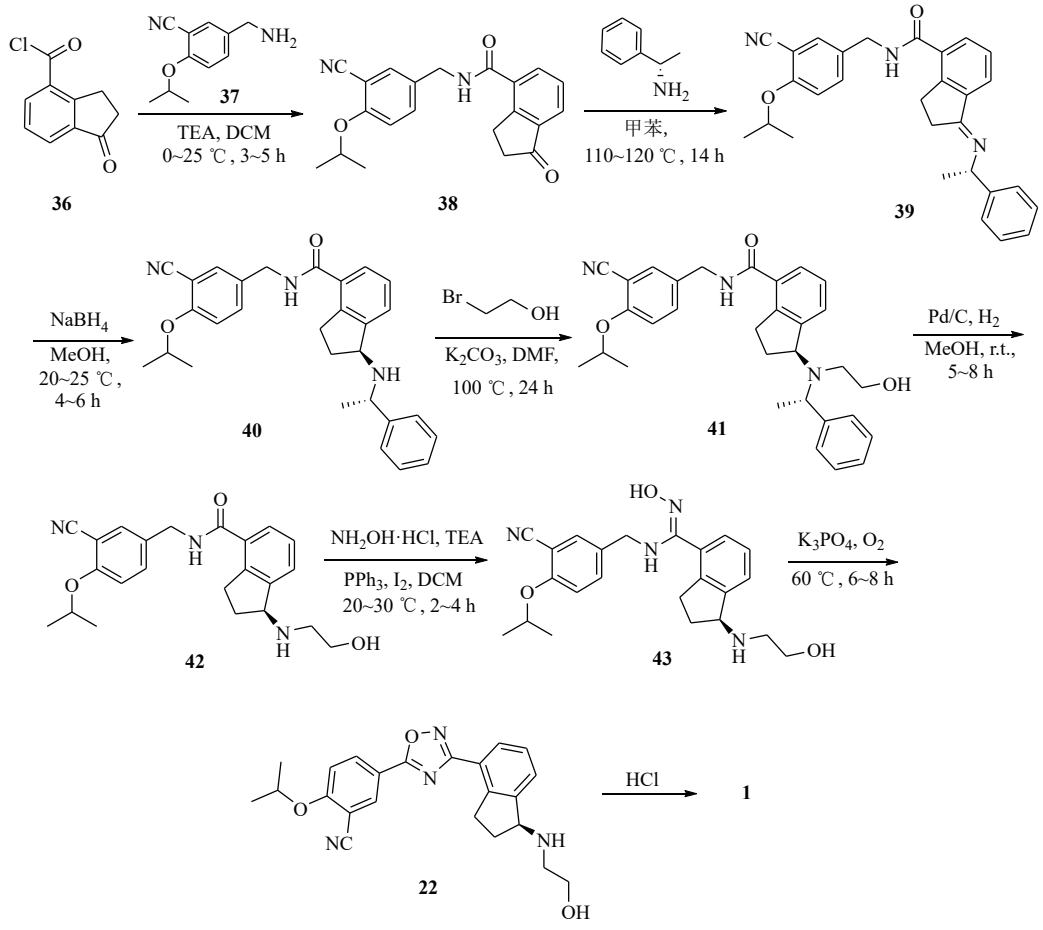


图 9　1 的合成路线八

Fig.9　The Eighth Synthetic Route of **1**

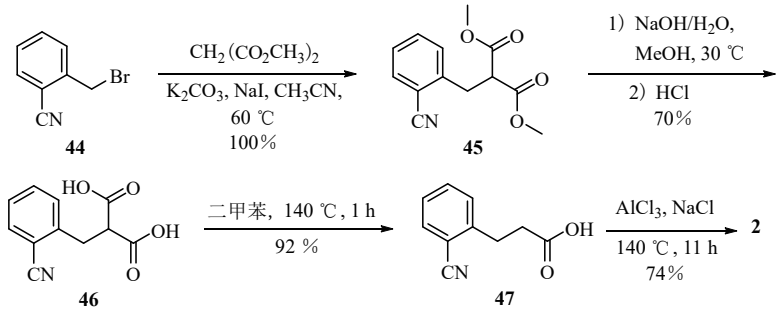


图 10　2 的合成路线一

Fig.10　The First Synthetic Route of **2**

再进行傅 - 克酰基化反应得到 **2**（图 11）。此路线仅有 2 步，总收率为 42%。与图 10 所示的方法比较，此方法先制备酰氯，再进行傅 - 克酰基化反应，减少了反应时间。

3.3 以 4- 溴 -2,3- 二氢 -1*H*-1- 茚酮（**49**）为原料

原研专利 [4] 报道，用 **49** 在四（三苯基膦）钯［$Pd(PPh_3)_4$］催化下与氰化锌反应可得到 **2**，收率为 60%（表 1，序号 1）。该方法对无氧要求高，且使用剧毒试剂氰化锌，对环境不友好。ZHANG 等 [19] 以氰化亚铜为氰基来源、碘化亚铜为催化剂反应得到 **2**，收率为 64%（表 1，序号 2）。该方法使用剧毒的氰化亚铜，且产生重金属铜残留，增加了质量控制成本和环境控制成本。黄轩 [20] 对此路线进行了优化，在碱性条件下以铁氰化钾为氰基来源、乙酸钯为催化剂，以 77%的收率得到 **2**（表 1，序号 3）。该方法使用的铁氰化钾用量少、毒性低，并且目标产物收率高，但是仍旧需要使用钯金属催化剂和无氧操作。

随裕敏等 [21] 报道，先保护 **49** 的羰基得到 4- 溴 - 茚满 -1- 酮 -1,2- 乙二醇缩酮（**50**），再引入甲酰基得到 4- 甲酰基茚满 -1- 酮 -1,2- 乙二醇缩酮（**51**），**51** 与盐酸羟胺反应得到 **52**，**52** 经脱水得到氰基化合物 **53**，**53** 在酸性条件下脱除保护基即可得到 **2**（图 12）。该法总收率高达 81%。同样以 **49** 为原料，与表 1 中的方法比较，此方法没有使用金属氰化物，毒性降低。但是第 2 步用到了正丁基锂且需要 －80 ℃的低温条件，限制了其工业化应用。

4 中间体 3- 氰基 -4- 异丙氧基苯甲酸（**9**）的合成

4.1 以 3- 溴 -4- 羟基苯甲酸（**54**）为原料

BAILEY 等 [22] 报道，**54** 经酯化得到的 3- 溴 -4- 羟基苯甲酸甲酯（**55**）与 2- 溴丙烷反应，可得到 3- 溴 -4- 异丙氧基苯甲酸甲酯（**56**），**56** 在 $Pd(PPh_3)_4$ 催化下与氰化锌反应得到 3- 氰基 -4- 异丙氧基苯甲酸甲酯（**57**），**57** 再经水解即可得到 **9**（图 13）。该路线共 4 步反应，第 3 步需要用到剧毒的氰化锌，且专利 [22] 中并未明确收率，有待进一步优化。

JONES 等 [23] 通过 **54** 与 2- 溴丙烷反应得到 3- 溴 -4- 异丙氧基苯甲酸异丙酯（**58**），**58** 与氰化亚铜反应得到 3- 氰基 -4- 异丙氧基苯甲酸异丙酯（**59**），**59** 水解得到 **9**（图 14）。该路线收率为 76%，在引入异丙基的同时将羧基酯化，与图 13 方法相比反

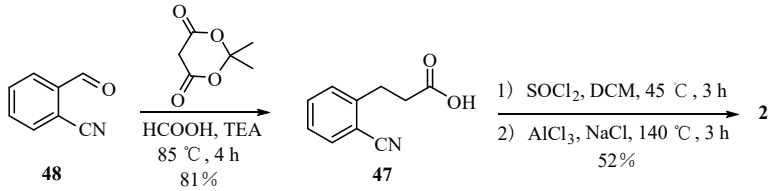
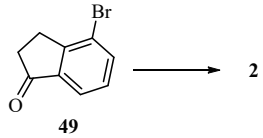


图 11 2 的合成路线二

Fig.11 The Second Synthetic Route of **2**

表 1 用 49 一步合成 2 的路线三

Tab.1 The Third Synthetic Route of **2** with **49** by One-step Synthesis



序号	试剂	溶剂	温度/℃	时间/h	收率/%	文献
1	$Zn(CN)_2$，$Pd(PPh_3)_4$	NMP	95	7	60	[4]
2	CuCN，CuI	DMF	120	16	64	[19]
3	$K_3[Fe(CN)_6]$，$Pd(OAc)_2$，Na_2CO_3	DMF	120	12	77	[20]

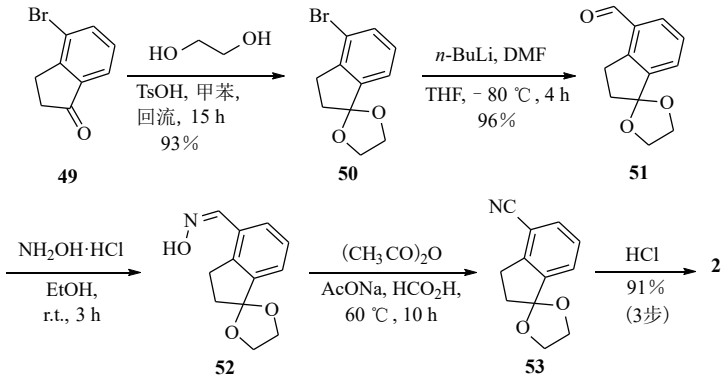


图 12　2 的合成路线四

Fig.12　The Fourth Synthetic Route of **2**

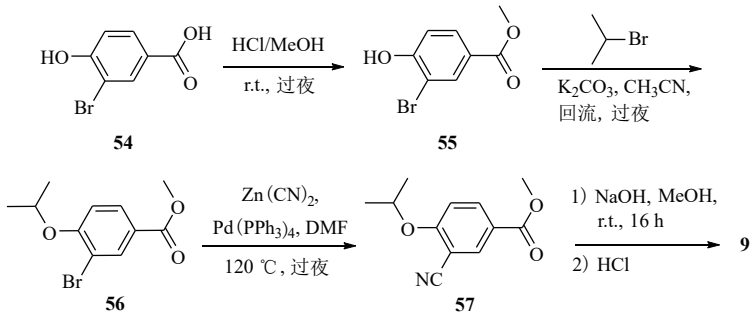


图 13　9 的合成路线一

Fig.13　The First Synthetic Route of **9**

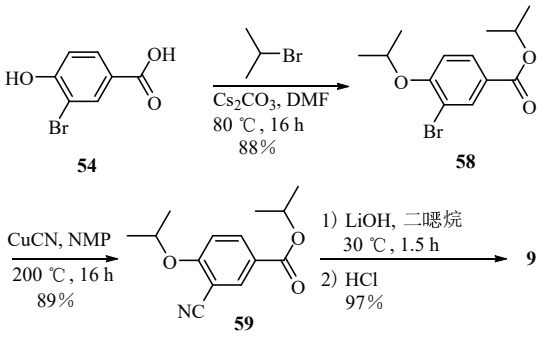


图 14　9 的合成路线二

Fig.14　The Second Synthetic Route of **9**

应路线缩短，但仍用到了剧毒的氰化亚铜，且长时间的高温反应不利于安全生产。

4.2　以 4- 羟基苯甲酸甲酯（**60**）为原料

XU[24] 报道，用 **60** 在乙酸中经氯化碘碘代得到 4- 羟基 -3- 碘苯甲酸甲酯（**61**），**61** 与氰化亚铜、氰化钠（催化当量）反应得到 3- 氰基 -4- 羟基苯甲酸甲酯（**62**），**62** 与 2- 溴丙烷反应得到 **57**，**57** 在氢氧化钠存在下水解得到 **9**（图 15）。该路线收率为 37%，但仍未避免使用金属氰化物。

CHAKILAM 等[11] 以 *N*- 碘代丁二酰亚胺（NIS）对 **60** 进行碘代得到 **61**，**61** 经 2- 溴丙烷取代得 3- 碘 -4- 异丙氧基苯甲酸甲酯（**63**），**63** 与氰化亚铜反应得到 **57**，**57** 水解得到 **9**（图 16），专利[11] 中未明确收率。该方法与图 15 方法相比，引入异丙基与氰基的先后顺序不同，且依旧用到了氰化亚铜。

4.3　以 4- 羟基苯甲酸乙酯（**64**）为原料

池永贵等[25] 报道，**64** 经定向邻位甲酰化反应[26] 可得到 3- 甲酰基 -4- 羟基苯甲酸乙酯（**65**），**65** 先与盐酸羟胺反应生成肟，然后脱水得到 3- 氰

基 -4- 羟基苯甲酸乙酯（**66**），**66** 与 2- 溴丙烷反应得到 3- 氰基 -4- 异丙氧基苯甲酸乙酯（**67**），**67** 水解得到 **9**（图 17）。该路线总收率 35%，与上述其他方法相比，此法没有使用金属氰化物，毒性降低，反应条件温和。

5 结语

本综述总结了 2020 年上市药物 **1** 的合成研究进展。目前报道的合成路线有 8 条，其中路线三、路线五和路线七具有收率较高、反应路线较短及反应条件温和等优点。路线三和路线七中的不对称还原反应都用到了贵金属催化剂，价格昂贵，增加了生产成本。相信随着科研人员的不断努力，**1** 的合成工艺会持续优化，将出现更多绿色环保、操作简便、成本低、收率高、适宜工业化生产的工艺路线。

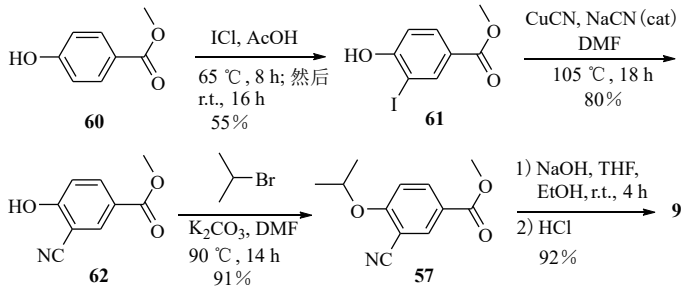


图 15 9 的合成路线三

Fig.15 The Third Synthetic Route of **9**

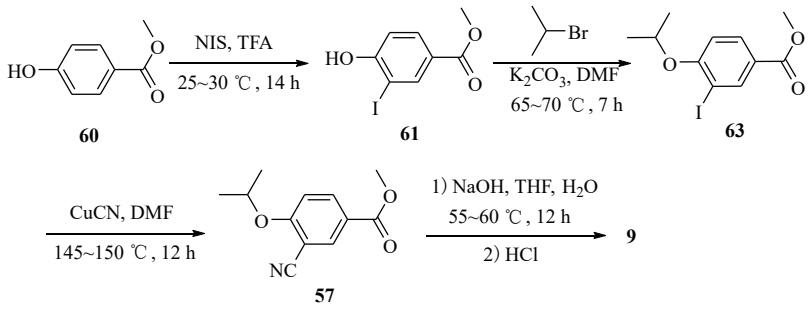


图 16 9 的合成路线四

Fig.16 The Fourth Synthetic Route of **9**

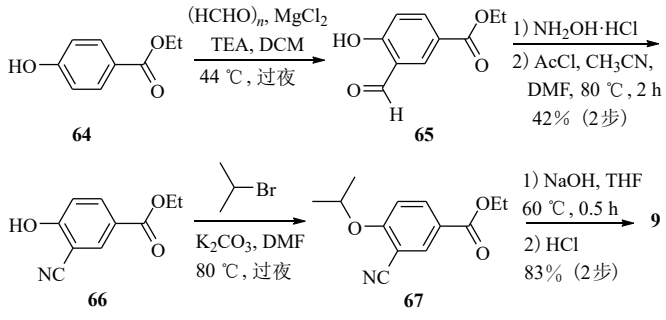


图 17 9 的合成路线五

Fig.17 The Fifth Synthetic Route of **9**

参考文献：

[1] 马宏智, 孙铁民. 盐酸奥扎莫德(Ozanimod hydrochloride, Zeposia)[J]. 中国药物化学杂志, 2021, **31**(3): 247.

[2] LAMB Y N. Ozanimod: first approval [J]. *Drugs*, 2020, **80**(8): 841-848.

[3] 张建忠. 2020年3—4月FDA批准新药概况[J]. 上海医药, 2020, **41**(13): 80-81.

[4] ROBERTS E, ROSEN H, BROWN S, *et al*. Novel modulators of sphingosine phosphate receptors: WO, 2009151529A1 [P]. 2009-12-17.

[5] MARTINBOROUGH E, BOEHM M F, YEAGER A R, *et al*. Selective sphingosine 1 phosphate receptor modulators and methods of chiral synthesis: WO, 2011060392A1 [P]. 2011-05-19.

[6] YANG Q, SHENG M, HENKELIS J J, *et al*. Explosion hazards of sodium hydride in dimethyl sulfoxide, *N*,*N*-dimethylformamide, and *N*,*N*-dimethylac [J]. *Org Process Res Dev*, 2019, **23**(10): 2210-2217.

[7] MCCABE DUNN J M, DURAN-CAPECE A, MEEHAN B, *et al*. The safe use of sodium hydride on scale: the process development of a chloropyrimidine displacement [J]. *Org Process Res Dev*, 2011, **15**(6): 1442-1446.

[8] PORCS-MAKKAY M, SIMIG G, MOLNAR E, *et al*. Process for the production of ozanimod: WO, 2018215807A1 [P]. 2018-11-29.

[9] 许国彬, 胡燕青, 王仲清, 等. 奥扎莫德及其中间体的制备方法: 中国, 112062785A [P]. 2020-12-11.

[10] 张席妮, 周　涛, 熊志刚, 等. 奥扎莫德及其中间体的制备方法: 中国, 108727291A [P]. 2018-11-02.

[11] CHAKILAM N, ACHAMPETA K R, REBELLI P, *et al*. An improved process for the preparation of ozanimod and intermediates thereof: IN, 202041008153A [P]. 2020-02-26.

[12] BUCHLOVIC M, CHALUPOVA L, VYKLICKY L, *et al*. Improved process for preparing ozanimod: WO, 2020115200A1 [P]. 2020-06-11.

[13] KAUSHIK V K, MULAMALLA R R, SRIDHAR T, *et al*. A process for the preparation of ozanimod or its pharmaceutically acceptable salts: IN, 202141007085A [P]. 2021-02-19.

[14] BARRECA G, CARCONE L, TADDEI M, *et al*. Process for the preparation of ozanimod as sphingosine-1-phosphate receptor agonist: WO, 2020064818A1 [P]. 2020-04-02.

[15] CIANFEROTTI C, BARRECA G, BOLLABATHINI V, *et al*. Enantioselective synthesis of ozanimod, the active pharmaceutical ingredient of a new drug for multiple sclerosis [J]. *Eur J Org Chem*, 2021, **2021**(12): 1924-1930.

[16] KUMAR S, AHMAD G, BHAVSAR J, *et al*. Compounds and their use in preparation of ozanimod and salts thereof: IN, 201911046561A [P]. 2019-11-15.

[17] 苏　伟, 许国彬, 孙国栋, 等. 一种茚满酮中间体的制备方法: 中国, 110627683A [P]. 2019-12-31.

[18] 曾海峰. 3-(2-氰基苯基)丙酸及4-氰基-1-茚满酮的制备方法: 中国, 113214111A [P]. 2021-08-06.

[19] ZHANG C, CHAKMA J. Deuterium-substituted oxadiazoles: WO, 2016164180A1 [P]. 2016-10-13.

[20] 黄　轩. 一种制备4-氰基-1-茚酮的方法: 中国, 110003049A [P]. 2019-07-12.

[21] 随裕敏, 戢颖瑶, 郭东方, 等. 一种ozanimod中间体4-氰基茚酮的合成方法: 中国, 110128292A [P]. 2019-08-16.

[22] BAILEY J, KING N P, LIN X, *et al*. Oxadiazole substituted indazole derivatives for use as sphingosine 1-phosphate 1 (S1P1) receptor agonists: WO, 2011072488A1 [P]. 2011-06-23.

[23] JONES R M, BUZARD D J, HAN S, *et al*. Disubstituted oxadiazole derivatives useful in the treatment of autoimmune and inflammatory disorders: WO, 2011005290A1 [P]. 2011-01-13.

[24] XU W. Oxadiazole modulators of S1P methods of making and using: WO, 2017004608A1 [P]. 2017-01-05.

[25] 池永贵, 黄　轩. 一种制备3-氰基-4-异丙氧基苯甲酸的方法: 中国, 106674047A [P]. 2017-05-17.

[26] HANSEN T V, SKATTEBØL L. *Ortho*-formylation of phenols; preparation of 3-bromosalicylaldehyde [J]. *Org Synth*, 2005, **82**: 64-68.