

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.11.11

新型异噁唑啉类药物合成研究进展

吴梦雅^{1,2}, 武鼎铭^{1,2}, 孙凤楠^{1,2}, 索永波^{1,2}, 侯林^{1,2}

(1. 国家兽用药品工程技术研究中心, 洛阳 471000; 2. 洛阳惠中兽药有限公司, 洛阳 471000)

[收稿日期] 2020-04-23 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2020) 11-0072-07 [中图分类号] S859.79

[摘要] 异噁唑啉类药物是一种新型杀虫剂, 主要用于犬和猫体外寄生虫的预防与治疗。目前已上市的异噁唑啉类药物有: Fluralaner、Sarolaner、Afoxolaner 和 Lotilaner。对以上四种药物的合成方法进行概述, 并总结了这些合成方法的优缺点, 为该类药物的工业化生产提供一定的参考依据。

[关键词] 异噁唑啉类药物; 寄生虫; 合成

Research Progress in Synthesis of New Isoxazolines

WU Meng - ya^{1,2}, WU Ding - ming^{1,2}, SUN Feng - nan^{1,2}, SUO Yong - bo^{1,2}, HOU Lin^{1,2}

(1. National Research Center For Veterinary Medicine, Luoyang 471000, China;

2. Luoyang Huizhong Veterinary Medicine Co. Ltd., Luoyang 471000, China)

Abstract: The isoxazolines are a new type of insecticides, mainly used for the prevention and treatment of ectoparasites in dogs and cats. The isoxazolines currently in the market include: Fluralaner, Sarolaner, Afoxolaner and Lotilaner. The synthesis methods of the above four drugs are summarized, and the advantages and disadvantages of these synthesis methods are listed, which provide a certain reference basis for the industrial production of such drugs.

Key words: isoxazolines; parasites; synthesis

异噁唑啉类药物是 2015 年上市的一类新型杀虫剂, 可在不同位置抑制 L-谷氨酸和 γ -氨基丁酸配体门控氯离子通道, 这些通道在脊椎动物和无脊椎动物的中枢神经系统中无处不在^[1-3]。同时, 它们也存在于无脊椎动物的周围神经肌肉部位, 使其成为杀虫剂的极佳靶标^[2,4]。目前已上市的四种异噁唑啉类杀虫剂为: Fluralaner (氟雷拉纳、A1443)^[5-6]、Sarolaner、Afoxolaner (阿福拉纳) 和 Lotilaner, 其结构中均含有经典的异噁唑啉环, 且含有

一个手性碳原子 (图 1); 都是口服长效杀虫剂/杀螨剂, 主要用于猫、犬等动物的体外杀虫^[7-8]。

1 Fluralaner 的合成方法

Fluralaner 化学名称为 4-[5-(3,5-二氯基)-4,5-二氢-5-三氟甲基-3-异噁唑基]-2-甲基-氮-[2-氧-2-[(2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-苯甲酰胺^[6]。2004 年, 日本日产化学工业株式会社成功研发了异噁唑啉类广谱杀虫剂 Fluralaner, 并于 2005 年取得国际专利的授权^[9]。

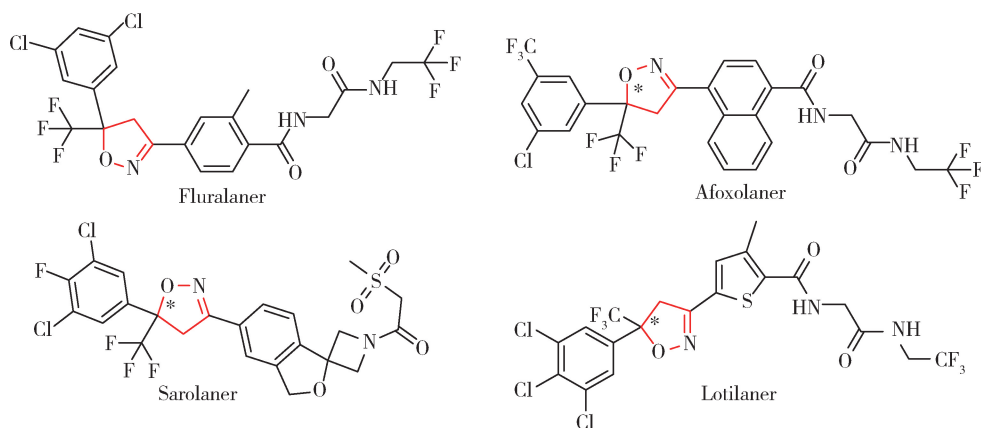


图 1 四种异噁唑啉类抗寄生虫药物的结构

Fig 1 Structure of four isoxazoline antiparasitic drugs

2014 年,美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准口服驱虫药 Bravecto™(通用名:Fluralaner 咀嚼片)在欧美市场销售^[10];2016 年 7 月 FDA 批准了 Bravecto ©(通用名:Fluralaner 外用溶液)用于治疗猫和狗身上的跳蚤和扁虱,一次给药有效期长达 12 周^[5];2019 年 4 月,中华人民共和国农业农村部公告第 165 号发布,批准口服驱虫药卫多(通用名:Fluralaner 咀嚼片)在国内上市,用于治疗犬体表的跳蚤和蜱感染与辅助治疗因跳蚤引起的过敏性皮炎。

三田猛志等^[11]报道了以 2-甲基-4-甲醛肟基苯甲酸甲酯(1)为起始原料,利用 N-氯代丁二

酰亚胺(NCS)氯代、经 1,3-偶极加成环合、水解、酰胺缩合共四步反应得到 Fluralaner 的合成路线(图 2)。该路线的合成步骤少,路线短。据黄道友报道^[5],关键步骤 1,3-偶极加成环合收率较低,难以实现,其该路线的基础上进行了优化:1)使用了廉价易得的“绿色”氧化剂过硫酸氢钾复合盐和碘化钾替代 NCS;2)选用了水和甲醇的混合溶剂进行 1,3-偶极加成环合制备异噁唑啉化合物,使整条合成路线更加绿色环保,降低成本的同时,收率提升为 50.3%,使整个工艺条件更能够满足工业化生产要求。

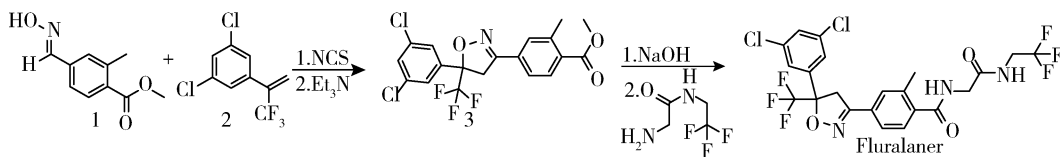


图 2 Fluralaner 合成路线一

Fig 2 The first Synthetic route of Fluralaner

G·D·安尼斯^[12]报道了以 1-(3,5-二氯基)-2,2,2-三氟乙酮(4)为起始原料,与 2-甲基-4-乙酰基苯甲酸甲酯(5)在碱性条件下缩合得到查尔酮(6)后,经关环、水解、酰胺缩合得到 Fluralaner 的合成路线(图 3)。该合成路线较短且起始原料(4)易得,适合工业化生产。

Lee K 等^[13]以同样的起始原料(4),通过酮羰基与烯丙基硼酸频哪醇酯(7)的亲核加成、臭氧化、

格氏反应、戴斯-马丁氧化、三步关环、水解、酰胺缩合等共 9 步反应合成了 S 型 Fluralaner(图 4)。该路线利用金刚烷基取代的氨基苯酚(8)获得单一构型的关键中间体 9, ee 值 > 98%,且收率达到 97%。路线较长、但收率较高,为 Fluralaner 的合成提供了新思路、新方法,为单一构型 Fluralaner 的合成研究提供了方向。

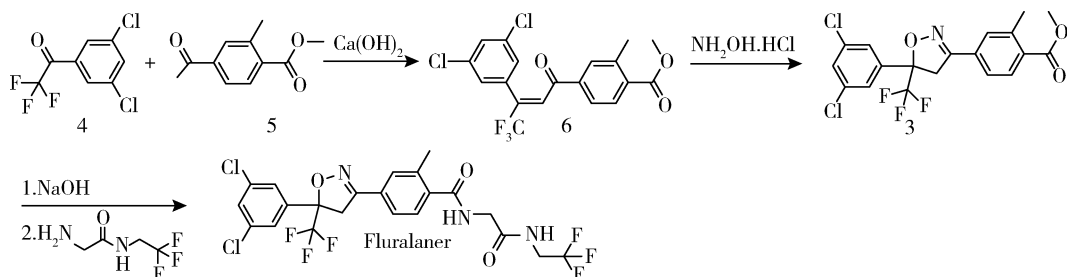


图 3 Fluralaner 合成路线二

Fig 3 The second Synthetic route of Fluralaner

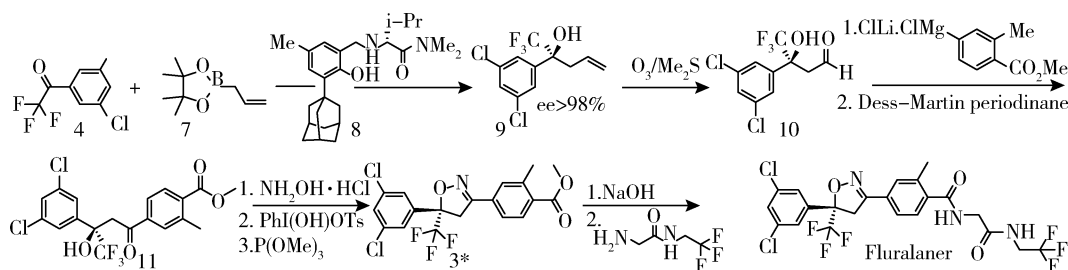


图 4 Fluralaner 合成路线三

Fig 4 The third Synthetic route of Fluralaner

2 Sarolaner 的合成方法

Sarolaner 化学名称为 1 - (5' - (5 - (3,5 - 二氯 - 4 - 氟苯基) - 5 - (三氟甲基) - 4,5 - 二氢异噁唑 - 3 - 基) - 3'H - 螺[氮杂环丁烷 - 3,1' - 异苯并呋喃] - 1 - 基) - 2 - (甲基磺酰基)乙酮。是由硕腾公司的研发人员从 3000 多个化合物中筛选获得^[14]。2016 年 12 月, FDA 批准了口服驱虫药 SimparicaTM (Sarolaner) 上市, 用于犬蜱虫感染的预防与治疗^[15]。2018 年 11 月, FDA 批准了组合外用产品 Stronghold Plus[®] (塞拉菌素和 Sarolaner 外用溶液) 上市, 可抵抗跳蚤、壁虱、耳螨、圆虫、钩虫和丝虫共六种寄生虫, 为 6 岁以下的猫提供 6 合 1 寄生虫保护^[16-17]。2020 年 2 月, FDA 批准了口服驱虫药 Sarolaner - moxidectin - pyrantel 复方制剂 Simparica TrioTM 上市^[17-19], 用于抵御心丝虫病、跳蚤蜱虫、蛔虫钩虫感染, 实现了对犬的广谱防护与普遍使用^[19,20]。

M Curtis 等^[21]以 3 - 溴 - 4 - 碘代苯甲醛 (12) 为起始原料, 经氯代、关环缩合、格氏试剂置换、亲电加成、锌催化氰化、内酯还原、分子间脱水、

脱保护、酸胺缩合等共 9 步反应合成了 Sarolaner (图 5)。其中格氏试剂与中间体 (14) 的选择性置换反应对反应条件要求高、收率低, 易发生偶联反应生成大量副产物。该路线中采用了微波反应合成中间体 (16), 构建内酯基团, 而 Michael P. Curtis 等^[22]采用一氧化碳气体构建内酯基团, 获得了关键中间体 (16) (图 6), 为 Sarolaner 的合成提供了多种选择。

Valerie A. Vaillancourt 等^[23]介绍了以 3 - 溴 - 4 - 氟苯甲醛 (20) 为起始原料, 经醛基保护、亲核芳香取代、脱二苯基甲基、Boc 保护、羟胺缩合、氯代关环缩合、交叉偶联、氰基水解、羧基还原、分子内成醚、脱 Boc 保护、酸胺缩合共 12 步反应合成 Sarolaner 的方法 (图 7)。该路线中涉及活性位点的保护与脱保护, 使反应繁琐、步骤增多, 在生产效率、成本和环境负荷等方面均存在问题。

Billen D 等^[24]报道了以 1 - (3,5 - 二氯 - 4 - 氟苯基) - 2,2,2 - 三氟乙酮 (31) 与 5' - 乙酰基 - 3H - 螺[氮杂环丁烷 - 3,1' - 异苯并呋喃] - 1 - 羧酸叔丁酯 (32) 为起始原料, 经克莱森 - 施密特

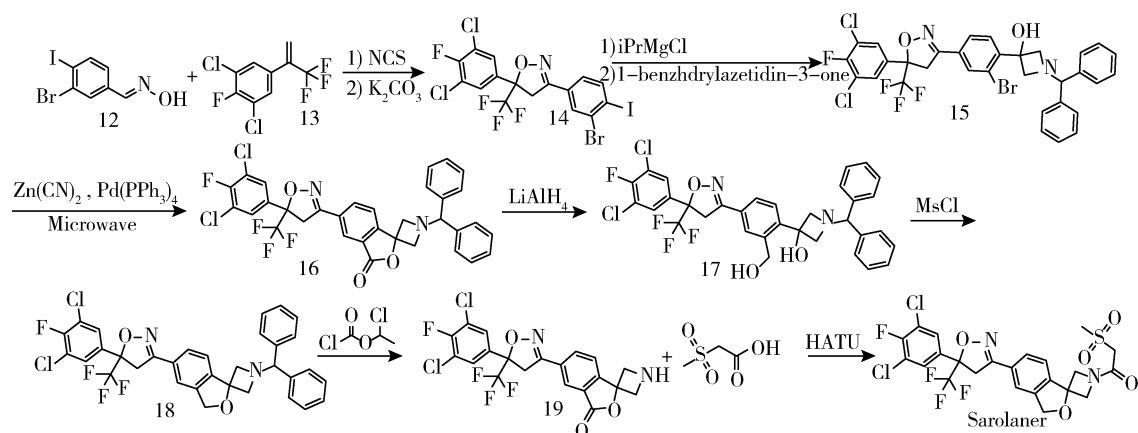


图5 Sarolaner 合成路线一

Fig 5 The first Synthetic route of Sarolaner

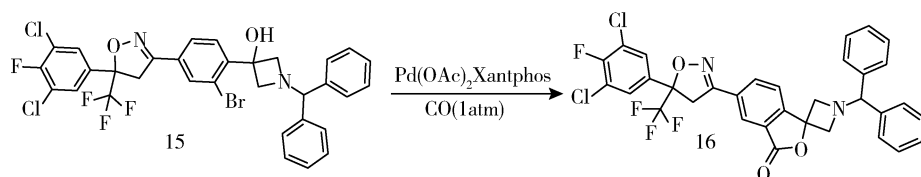


图6 Sarolaner 合成路线二

Fig 6 The second Synthetic route of Sarolaner

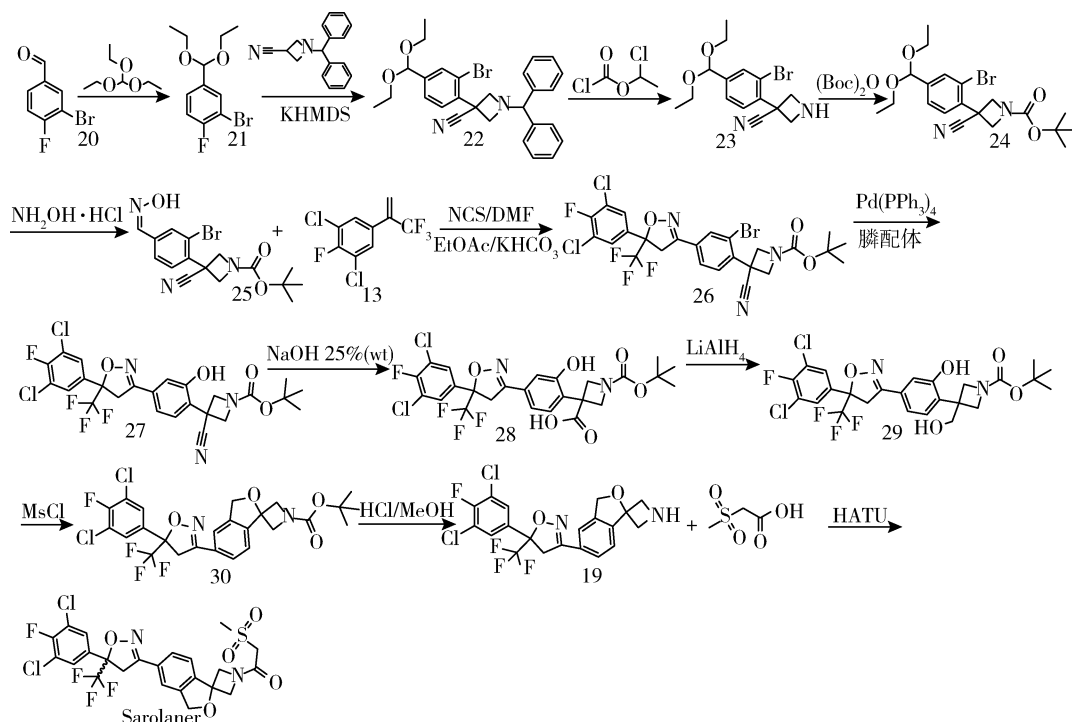


图7 Sarolaner 合成路线三

Fig 7 The third Synthetic route of Sarolaner

缩合得到查尔酮(33),并利用手性相转移催化剂(34)获得 R:S=1:9 的手性中间体(30*),经脱保护、酸胺缩合、消旋体分离,获得 S 构型 Sarolaner 的方法(图 8)。该路线利用物理方法获得了单一构型的 Sarolaner,异构体拆分的成本与难度大大降

低。手性催化剂的使用,也为 Sarolaner 单一构型的合成提供了新的思路与方法。但由于该催化剂尚未实现商品化,无法满足工业化生产的要求,目前仅适用于实验室研究。

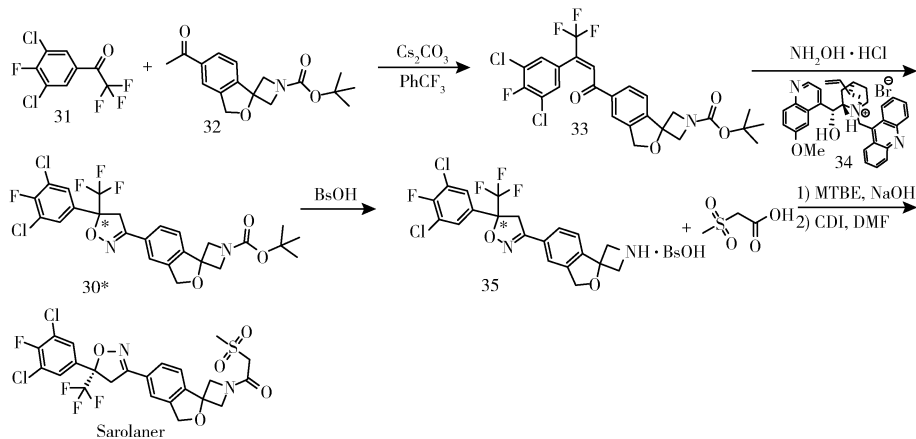


图 8 Sarolaner 合成路线四

Fig 8 The fourth Synthetic route of Sarolaner

3 Afoxolaner 的合成方法

Afoxolaner 化学名称为 4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-1-萘酰胺,有一对对映异构体。2014 年 2 月,欧洲药品管理局批准了口服咀嚼片 NexGard(通用名:Afoxolaner 咀嚼片)上市,用于治疗犬的跳蚤和蜱虫感染^[25]。2017 年 6 月,中华人民共和国农业部公告第 2544 号批准该剂在国内上市(商品名:尼可信)。2018 年 5 月,中华人民共和国农业农村部公告第 27 号批准口服咀嚼片超可信(通用名:Afoxolaner 米尔贝肟咀嚼片)在国内上市,用于治疗犬跳蚤、蜱感染,同时预防犬心丝虫感染或治疗胃肠道线虫感染。Afoxolaner 通过作用于配体门控氯离子通道,尤其是抑制由神经递质 γ -氨基丁酸门控的通道,阻断氯离子从突触前膜到突触后膜的传递,导致昆虫神经元活性增加兴奋过度死亡^[26,27]。

片)在国内上市,用于治疗犬跳蚤、蜱感染,同时预防犬心丝虫感染或治疗胃肠道线虫感染。Afoxolaner 通过作用于配体门控氯离子通道,尤其是抑制由神经递质 γ -氨基丁酸门控的通道,阻断氯离子从突触前膜到突触后膜的传递,导致昆虫神经元活性增加兴奋过度死亡^[26,27]。

G·D·安尼斯^[12]报道了以 2-甲基-4-乙酰基萘甲酸甲酯(36)与 1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮(37)为起始原料,经缩合、关环、水解、酸胺缩合共四步反应得到 Afoxolaner 的合成路线。该合成方法与 Fluralaner 合成路线二基本一致,路线短,且适合工业化生产。

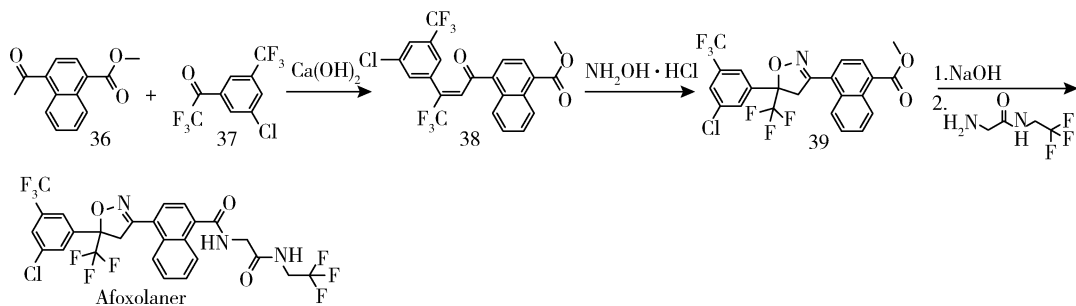


图 9 Afoxolaner 合成路线

Fig 9 Synthesis route of Afoxolaner

4 Lotilaner 的合成方法

Lotilaner 化学名称为 5-[5-(3,4,5-三氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噻唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-羧酸[(2,2,2-三氟乙基氨基甲酰基)-甲酰胺,有一对对映异构体。2017 年 4 月欧洲药品管理局批准其上市,用于治疗狗和猫的跳蚤和壁虱感染^[28]。2019 年 12 月, FDA 批准其上市,用于治疗猫的跳蚤治疗与防止跳蚤感染^[19]。

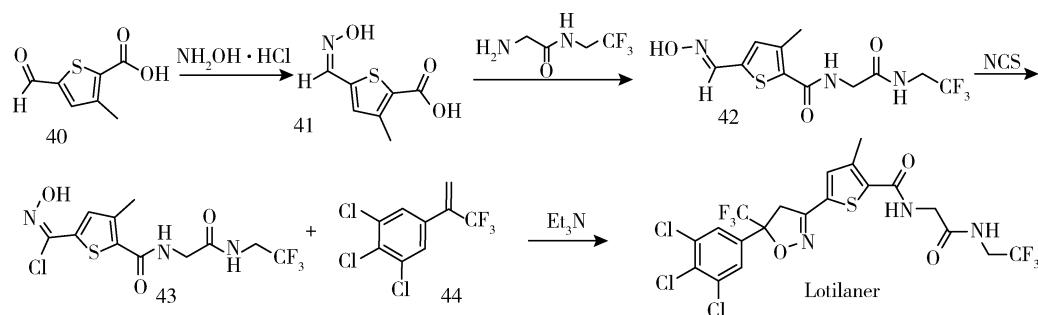


图 10 Lotilaner 合成路线

Fig 10 Synthesis route of Lotilaner

5 结 论

异噻唑啉类药物自投放市场以来,表现出优越的治疗效果,且几乎无不良反应与环境污染。目前,异噻唑啉类药物主要用于猫和犬的抗寄生虫病的治疗,但相信随着研究的深入与各种复方制剂的研发,其将会有越来越广泛的应用,被更多的学者关注。目前,四种异噻唑啉类药物的合成报道与研究较少,且具有一定的局限性,从实验室到工业化生产也有较长的路要走,期待更多、更高效、更利于工业化生产的异噻唑啉类药物合成路线问世。

参考文献:

- [1] Weber T, Selzer P M. Isoxazolinols: A Novel Chemotype Highly Effective on Ectoparasites[J]. ChemMedChem, 2016, 11(3): 270-276.
- [2] Sojka, Peter A. Therapeutic review - Isoxazolinols[J]. Journal of Exotic Pet Medicine, 2018, 27: 118-122.
- [3] Emmerich I U. Neue Arzneimittel für Kleintiere 2014 [J]. Tierärztliche Praxis K Kleintiere/heimtiere, 2018, 46(02): 99-104.
- [4] Otranto, Domenico. Arthropod-borne pathogens of dogs and

目前未在国内上市。

李冰冰等^[29]报道了以 5-甲酰基-3-甲基噻吩-2-羧酸(40)为起始原料,经羟胺肟化、酰胺缩合、取代、消除环合共四步反应合成 Lotilaner 的方法。该方法与 Fluralaner 合成路线一(图 2)、Sarolaner 合成路线一(图 5)采用的是同一种策略,是目前异噻唑啉类化合物合成较为常用的一种方法。

cats: From pathways and times of transmission to disease control [J]. Veterinary Parasitology, 2018, 251:68-77.

- [5] 黄道友. 新型兽药 Fluralaner 的合成工艺研究[D]. 湖北工业大学, 2017.
- Huang Daoyou. Study on the Synthetic Technology of New Veterinary Drug Fluralaner [D]. Hubei University of Technology, 2017.
- [6] 赵春青, 韩召军, 唐涛. 杀虫剂 fluralaner 及其衍生物的生物效应和毒理学研究进展[J]. 农药学报, 17(3): 251-256.
- Zhao C Q, Han Z J, Tang T. Research progress on bioeffect and toxicology of insecticide fluralaner and its derivatives[J]. Chinese Journal of Pesticide Science, 17(3): 251-256.
- [7] Fourie J J, Liebenberg J E, Crafford D, et al. Immediate and persistent efficacy of Sarolaner (Simparica™) against Haemaphysalis elliptica on dogs[J]. Parasites & vectors, 2019, 12(1): 1-6.
- [8] Otranto D. NEXGARD®. Afoxolaner, a new oral insecticide - acaricide to control fleas and ticks in dogs[J]. Veterinary Parasitology, 2014, 201(3-4): 177.
- [9] Mita T, Kikuchi T, Mizukoshi, et al. Isoxazolinol - substituted benzamide compound and noxious organism control agent: WO2005085126[P]. 2005-03-04.

- [10] U. S. Food and Drug Administration. Approves first oral drug for fleas and ticks in dogs with three month duration. [DB/OL]. [2014-06-05]. <http://www.fda.gov/animalveterinary/newsevents/cvmupdates/ucmm399546>. Html
- [11] 三田猛志, 菊池隆正, 水越隆司等. 异噁唑啉取代苯甲酰胺化合物的制备中间体: 中国, 101768129A [P]. 2010-07-07.
- Takeshi Mita, Takamasa Kikuchi, Takashi Mizugoshi, etc. Intermediates for the preparation of isoxazoline substituted benzamide compounds: China, 101768129A [P]. 2010-07-07.
- [12] G·D·安尼斯. 用于制备 3-三氟甲基查耳酮的方法: 中国, 101990530A [P]. 2011-03-23.
- G·D·Annis. Method for preparing 3-trifluoromethylchalcone: China, 101990530A [P]. 2011-03-23.
- [13] Lee K, Silverio D L, Torker S, *et al.* Catalytic enantioselective addition of organoboron reagents to fluoroketones controlled by electrostatic interactions[J]. *Nature Chemistry*, 2016, 8(8): 768-777.
- [14] Breitschwerdt E, Little S, Rugg D. Sarolaner—a novel isoxazoline—addresses the need for enhanced flea and tick control[J]. *Veterinary Parasitology*, 2016, 222: 1-2.
- [15] FDA 兽药中心批准的新兽药 [EB]. <https://wenku.baidu.com/view/43d86cae900ef12d2af90242a8956bec0975a5fa.html>
- [16] Emmerich I. Neue Arzneimittel für Kleintiere 2017 [J]. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere*, 2018, 46(02): 99-104.
- [17] Zoetis. Simparica Trio™ (一种新的狗用组合寄生虫预防剂) 获得 FDA 批准 [EB]. http://www.heyada.com/News/Info_151562_1002_106_2.html
- [18] U. S. Food and Drug Administration. Approves Simparica Trio, a Combination Drug for Heartworm and Other Parasites. [DB/OL]. [2020-02-03]. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/fda-approves-simparica-trio-combination-drug-heartworm-and-other-parasites>
- [19] U. S. Food and Drug Administration. Recent Animal Drug Approvals. [DB/OL]. [2020-01-04]. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/approved-animal-drug-products-green-book/recent-animal-drug-approvals>
- [20] Beeskei C, Fias D, Mahabir S P, *et al.* Efficacy of a novel oral chewable tablet containing sarolaner, moxidectin and pyrantel (Simparica Trio™) against natural flea and tick infestations on dogs presented as veterinary patients in Europe[J]. *Parasites & vectors*, 2020, 13(1): 1-9.
- [21] Curtis M, Menon S, Vaillancourt V A, *et al.* Spirocyclic isoxazoline derivatives as antiparasitic agents: EP2683723 [P]. 2013-06-18.
- [22] Curtis M P, Vaillancourt V, Goodwin R M, *et al.* Design and synthesis of sarolaner, a novel, once-a-month, oral isoxazoline for the control of fleas and ticks on dogs[J]. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2016, 26(7): 1831-1835.
- [23] J A, Asper D J. Spirocyclic isoxazoline derivatives for treatment of sea lice: US20150223463 [P]. 2015-8-13.
- [24] Billen D, Birchmeier M J, VanderRoest R J. Crystalline forms of 1-(5'-(5-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-3'H-spiro[azetidine-3,1'-isobenzofuran]-1-yl)-2-(methylsulfonyl) ethanone: US9200003 [P]. 2015-12-01.
- [25] European Medicines Agency. An overview of NexGard and why it is authorised in the EU. [DB/OL]. [2020-04-08].
- [26] Emmerich I U. Neue Arzneimittel für Kleintiere 2014 [J]. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere*, 2015, 43(03): 170-180.
- [27] Shoop W L, Hartline E J, Gould B R, *et al.* Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs [J]. *Veterinary Parasitology*, 2014, 201(3-4): 179-189.
- [28] European Medicines Agency. An overview of Credelio and why it is authorised in the EU. [DB/OL]. [2018-07-26] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/credelio>
- [29] 李冰冰, 姜桥, 朱君琳. 一种异噁唑啉类杀虫剂的制备方法: 中国, 109879826A [P]. 2019-06-14.
- Li Bingbing, Jiang Qiao, Zhu Junlin. Preparation method of an isoxazoline insecticide: China, 109879826A [P]. 2019-06-14.

(编辑:陈希)