

# Novel Preparation Method of High-purity Flomoxef Acid

Min Lin

Fujian Province FUKANG Pharmaceutical Ltd., Fuzhou, Fujian, 350309, China

## Abstract

**Objective:** To prepare (6R, 7R)-7-(2-difluoromethylsulfanylacetamido)-3-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-ylsulfanylmethyl]-7-methoxy-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid with high purity. **Methods:** Flomoxef nucleus was used as the starting material to prepare flomoxef acid by five-step synthesis. **Results and conclusion:** The process is simple operation, environment-friendly and suitable for industrial production. The purity of flomoxef acid obtained is above 99.5%.

## Keywords

flomoxef acid; flomoxef nucleus; synthesis; crystallization

# 一种新的高纯度氟氧头孢酸的制备方法

林敏

福建省福抗药业股份有限公司, 中国·福建 福州 350309

## 摘要

**目的:** 制备高纯度氟氧头孢酸(6R,7R)-7-(2-二氟甲基硫烷基乙酰氨基)-3-[1-(2-羟乙基)-1H-四唑-5-基硫烷基甲基]-7-甲氧基-8-氧代-5-氧杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸。**方法:** 以氟氧头孢母核为起始原料, 通过5步合成制备氟氧头孢酸, 在制备过程中通过萃取结晶方法去除杂质。**结果与结论:** 此工艺操作简单, 环境友好, 适合于工业化生产, 所得氟氧头孢酸纯度达到99.5%以上。

## 关键词

氟氧头孢酸; 氟氧头孢母核; 合成; 结晶

## 1 引言

氟氧头孢钠由日本盐野义制药株式会社开发, 氟氧头孢钠是一种广谱的氧头孢烯(氧杂头孢菌素)抗菌药物, 对 $\beta$ -内酰胺酶十分稳定, 几乎不产生耐药性, 而且肾毒性很低, 对葡萄球菌, 链球菌(肠球菌除外), 肺炎链球菌, 消化链球菌, 卡他球菌, 淋球菌, 大肠杆菌, 克雷白杆菌, 变形杆菌, 流感嗜血杆菌以及拟杆菌等有很好的防治作用。因此氟氧头孢钠的合成具有重要的临床和工业价值。<sup>[1]</sup>然而, 我国氧头孢烯类药物开发滞后, 虽然目前国内已有4家医药企业获得了氟氧头孢的生产批文, 但是氟氧头孢的原料药还只能依赖于进口。氟氧头孢于1988年首先在日本上市, 并分别于1992年和1993年在德国和比利时获得注册, 随后在韩国, 荷兰, 菲律宾等国家注册上市。国内专利已于2002年12月到期, 但由于原料药合成难度较大, 步骤比较多, 生产工艺及技术水平要求较高, 目前国内尚无厂家申报。在专利保护期间, 海南省海灵药业作为做氟氧头孢唯一代理商, 以商

品名“氟吗宁”销售, 规格1g/支, 售价185元<sup>[2]</sup>。

作为合成氟氧头孢钠的重要中间体, 目前合成氟氧头孢酸的方法主要有以下几种:

①以发酵产物7-氨基-3-氯甲基-氧头孢烯酯类化合物为起始原料的氟氧头孢合成路线<sup>[3]</sup>。②以7-苯甲酰胺基-3-氯甲基-氧头孢烯二苯甲醇酯为起始原料的氧头孢酸合成路线<sup>[4]</sup>。该路线先引入四氮唑并对其羟基保护, 之后引入甲氧基, 氨基脱保护之后引入二氟甲基硫代乙酰基, 羧基脱保护, 得到产物。初始原料头孢母核保护基团较多, 可能会给产品纯化带来一定困难。③以6-APA为起始原料经过10多步反应合成氟氧头孢酸, 路线虽较长, 但可行性尚可, 只是反应条件较为苛刻<sup>[5]</sup>。④起始物料也为氟氧头孢母核, 仅是3位和7位侧链连接顺序做了调整, 并将甲氧基引入方法、四氮唑羟基保护基脱除方法、二氟硫代乙酰基化合物等做了改进, 收率较高, 是一条良好的工业化工艺。使用硝酸铈铵进行甲醚化、固载青霉素酰化酶PGA-300进行脱苯甲酰基, 具有较大TFA脱去二苯甲基<sup>[6]</sup>。

本文采用从氟氧头孢母核为起始原料开始合成是目前公认最优也是工业化较成功的一条路线。这条合成路线首先对氟氧头孢母核进行甲氧基化, 然后在五氯化磷的作用下脱

【作者简介】林敏(1981-), 男, 中国福建诏安人, 硕士, 工程师, 从事药物合成研究与生产工作研究。

苯甲酰保护基，再和二氟甲基硫代乙酸钾反应在 7 位进行酰化反应，接着进行 3 位硫化反应，最后间甲酚的作用下进行脱二苯甲酸保护基，后处理进行萃取，结晶得到高纯度的氟氧头孢酸。以此方法制备出来的氟氧头孢酸的纯度达 99.5% 以上，完全满足制备氟氧头孢钠的要求。

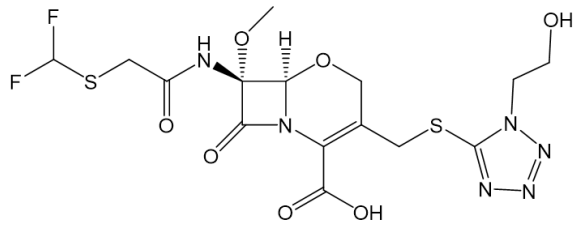


图 1 氟氧头孢酸结构式

由氟氧头孢母核开始制备氟氧头孢酸的合成路线如下:

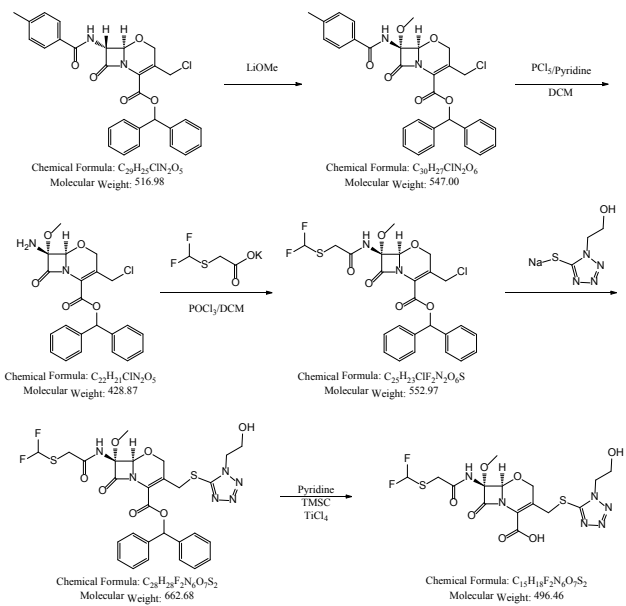


图 2 氟氧头孢酸的合成路线

## 2 合成方法

### 2.1 甲氧基化反应 (FS1 制备)

在干净的三口烧瓶中分别投入二氯甲烷 500ml、氟氧头孢母核 40g 搅拌溶解，控温 -50℃，加入次氯酸叔丁酯，在 -50~-60℃ 反应 20 分钟，加入 200g10% 甲醇锂溶液，加

完反应 3 小时，然后加入醋酸淬灭反应，用二氯甲烷萃取，减压浓缩，用乙醇结晶得白色固体 FS2 中间体 37g，纯度 95% 以上。

### 2.2 脱苯甲酰基保护 (FS5 制备)

在干净的三口烧瓶中分别投入二氯甲烷 50ml、12g 五氯化磷和 10g 吡啶，室温下搅拌溶解，后加入上步的甲氧基化产物 20g，室温搅拌 30 分钟后，冷却至 0℃，加入 100ml 甲醇，加完液相检测原料小于 1%。然后加入 300ml10% 的碳酸氢钠水溶液和 200ml 二氯甲烷，萃取分层，有机相干燥浓缩待下一步反应。

### 2.3 7 位甲酰化反应 (FS7 制备)

在干净的三口烧瓶中分别投入二氯甲烷 50ml、10g 二氟甲基硫代乙酸钾和 50g 水，滴加 10% 盐酸调节 pH 至 1.0，分层，有机层用 50g15% 氯化钠洗涤，5g 硫酸镁干燥 20 分钟，过滤，得到二氟甲基硫代乙酸的二氯甲烷溶液。加入 35g 吡啶，降温至 -20℃，加入上述浓缩的有机相，继续加入 16g 三氯氧磷，加完搅拌 20 分钟后，液相检测原料反应完全。反应液加入 70ml 水和 50ml 二氯甲烷萃取，分出有机相待用。

### 2.4 3 位硫化反应 (FS9 制备)

在干净的三口烧瓶中加入 MTE-Na8g 和 40ml 水，2gTBAB 和上一步反应液，室温搅拌均匀后，加入 30%1g 盐酸，保温反应 3 小时，液相检测反应完全后，静置分层，有机相干燥浓缩后，加入甲醇结晶得类白色固体 FS9 中间体 18.3g，纯度 99% 以上。

### 2.5 氟氧头孢酸制备 (FS10 制备)

在干净的三口烧瓶中加入 20ml 间甲酚及上一步中间体 10g，升温至 40℃，反应 3 小时，取样检测反应完全后，加入 20ml 异丁醇，30ml 乙酸乙酯及 20ml 水进行萃取分层，有机相浓缩至干后，加入 30ml 二氯甲烷及 20ml 丙酮进行结晶，得到氟氧头孢酸 6.5g，纯度 99.5% 以上。

## 3 结果

用此方法制备的氟氧头孢酸总重量收率达到 50% 以上，所得产品纯度 99.8%，各个单杂均小于 0.1%，其中 HTT 体 0.03%，DP-N，DP-L，DP-B (RRT0.6)，deHTT-dimer，5R-dimer，5S-dimer 均小于忽略限，其他单个杂质 0.08%，总杂 0.20%，含量在 101.6%，具体结果如下见表 1。

表 1 氟氧头孢酸检测结果

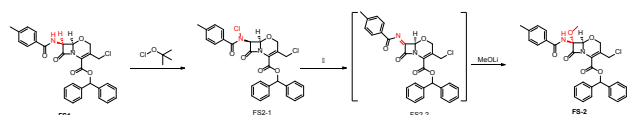
| 样品                   | 重量收率 (%) | 含量 (%) | 纯度 (%) | 有关物质 (%) |      |      |             |         |          |      |      |
|----------------------|----------|--------|--------|----------|------|------|-------------|---------|----------|------|------|
|                      |          |        |        | HTT 体    | DP-N | DP-L | deHTT-dimer | 5R-dime | 5S-dimer | DP-B | 其他单杂 |
| 氟氧头孢酸 (FS10-2303001) | 55       | 101.6  | 99.8   | 0.04     | n.a. | n.a. | n.a.        | n.a.    | n.a.     | n.a. | 0.08 |

## 4 工艺开发过程简述

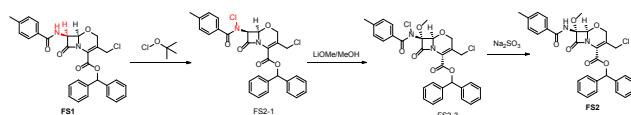
工艺开发过程主要经历两个阶段包括从路线打通到工艺参数优化,开发过程描述如下:

①步骤 1: 通过文献摸索,将路线打通并推出新的反应机理,氟氧头孢母核先与次氯酸叔丁酯发生氯代,之后脱除氯化氢成双键,再与甲醇锂反应引入甲氧基,醋酸破坏多余甲醇锂,次氯酸叔丁酯再次反应引入氯原子,之后加入亚硫酸钠还原得到 FS2。本反应成功在于次氯酸叔丁酯的含量的确定及合适的投料量,反应温度和反应速率的控制。

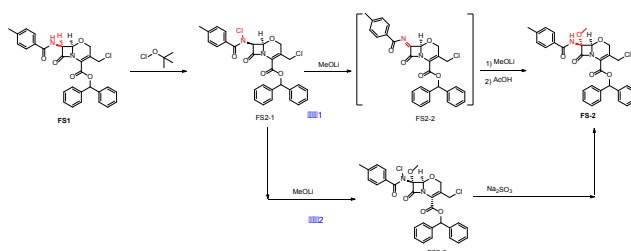
氟氧头孢母核在头孢烯 7- 位碳上引入甲氧基得到 FS2, 文献主要提供了两种方法, 第一种, 硝酸铈铵- 甲醇法, 该方法仅有一篇专利报道, 即浙江永宁专利 CN105037393A, 重复该专利实施例 1 及反应温度考察, 无法得到产物。第二种, 甲醇锂法。甲醇锂法需要低温操作, 反应进程推断如下: 氟氧头孢母核先在头孢烯 C-6 位酰胺氮上氯化生成 FS2-1, 再生成酰亚胺活性中间体 FS2-2, 之后与甲醇锂反应生成 FS2, 反应完毕, 后处理加醋酸淬灭, 反应方程式如下:



专利 WO2006006290[10] 对反应进程作了另一番解读: 反应物氯代之后, 与甲醇锂反应生成 FS2-3, 之后用还原剂亚硫酸钠得到 FS2, 反应方程式如下:



由此, 根据文献, 我们初步确定反应路径, 氟氧头孢母核先与次氯酸叔丁酯反应生成中间态 FS2-1, 之后与甲醇锂反应, 可能直接生成 FS2, 也可能生成 FS2-3, 加亚硫酸钠还原得到 FS2, 路线如下:



②步骤 2: 该步骤机理明确, 分三小步, 先氯代, 之后甲酯化, 最后脱除苯甲酸甲酯, 得到 FS5, 各步对 pH 较

敏感。氯代时吡啶量要缚住所有 HCl, 甲酯化时体系中 HCl 促进甲酯化, 加水时体系要保证 pH 6~7, 这样才能顺利得到 FS5。

③步骤 3: 该步骤难度小, FS6 制备成酰氯后与 FS5 顺利形成酰胺得到 FS7。高收率的关键因素为缚酸剂的引入和 FS2 中残留甲醇的控制。

④步骤 4: 该步骤难度小, FS7 与右侧链 FS8 反应顺利合成 FS9, 收率较高。本步骤核心在于提高 FS9 的纯度, 优化各参数均相反应, 减少基因毒杂质形成的条件。

⑤步骤 5: 本步骤脱羧基保护基, 有三氟乙酸法、四氯化钛法和间甲酚法等。三氟乙酸法得到的头孢酸收率和纯度在三者中最低, 四氯化钛法收率和间甲酚法相当, 但头孢酸中的杂质较多, 质量不及间甲酚法。从收率、质量和产品外观综合来看, 间甲酚法是最优的。

⑥工艺确定, 根据小试工艺摸索结合中试经验, 确定的工艺如下: 以氟氧头孢母核为起始原料经甲氧基化、脱氨基保护、接左侧链、接右侧链、脱羧基保护得到氟氧头孢酸。

## 5 结论

本文所述氟氧头孢酸中间体制备方法中第 2, 3 步未进行结晶处理, 而是采用了有机相直接投料方式, 这样制备出来的氟氧头孢酸收率高, 纯度完全能够满足往下制备氟氧头孢钠的质量要求, 该工艺操作简单, 环境友好, 适合于工业化生产。

## 参考文献

- [1] 叶天健、陈识峰、陈鑫等. 一种氟氧头孢酸的合成方法: CN, CN105399755A[P]. 2018-05-11.
- [2] 邵波, 氟氧头孢母核的合成[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [3] DALL'ASTA, LEONE.PROCESS FOR THE PREPARATION OF (1-OXA- OR 1-THIA-)3- CEPHEM DERIVATIVES AND RELATED INTERMEDIATES:WO,WO2007105253A2 [P].2007-09-20.
- [4] TERUJI TSUJI, HISAO SATOH, MASAYUKI NARISADA, et al.SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 6315-S, A NEW MEMBER OF THE OXACEPHEM ANTIBIOTIC[J]. THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS.1984, 38(4): 466-476.
- [5] Yi He, Jian Bo Wu, Fan Lei, et al.Design, synthesis and antibacterial activity of novel 1-oxacephem analogs[J].Chinese Chemical Letters.2012, 23( 4): 407-410.
- [6] 叶天健、陈鑫、陈识峰等. 一种氟氧头孢钠的制备方法: CN, CN105399755A[P]. 2017-11-10.