



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110218165 A

(43)申请公布日 2019.09.10

(21)申请号 201910555194.4

(22)申请日 2019.06.25

(71)申请人 吴赣药业(苏州)有限公司

地址 215216 江苏省苏州市吴江区同里镇  
屯村东关路159号

(72)发明人 计建明 钱炜雯

(74)专利代理机构 苏州根号专利代理事务所  
(普通合伙) 32276

代理人 项丽

(51) Int. Cl.

C07C 303/40(2006.01)

C07C 311/39(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法

(57)摘要

本发明(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,包括以下步骤:S1.将亚硫酸氢钠的水溶液加入到甲醛溶液中,控制温度,第一PH调成弱碱性,通入气体赶走甲醛;加入活性炭,过滤得到第一滤液,将第一滤液的第二PH调成酸性,得到羟甲基磺酸钠溶液;S2.将对氨基苯磺酰胺与水进行加热得到水溶液,在一定时间内向水溶液中滴加羟甲基磺酸钠溶液进行反应;再加入活性炭过滤得到第二滤液,向第二滤液中加入乙醇进行搅拌,再经后处理得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠。(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠由于在水中的高溶解性而应用于可注射剂、滴注及手术的预防感染;用于链球菌、淋球菌等引起的感染。其合成方法,产率高,更加符合工业化生产的需求。

1. 一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其特征在于,它包括以下步骤:

S1. 将亚硫酸氢钠的水溶液加入到甲醛溶液中,控制温度搅拌,第一PH调成弱碱性,通入气体赶走甲醛;再加入活性炭,过滤得到第一滤液,将所述的第一滤液的第二PH调成酸性,得到羟甲基磺酸钠溶液;

S2. 将对氨基苯磺酰胺与水混合得到水溶液,在一定时间内,向所述的水溶液中滴加所述的羟甲基磺酸钠溶液进行反应;再加入活性炭,过滤得到第二滤液,向所述的第二滤液中加入乙醇进行搅拌,再经过后处理得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠。

2. 根据权利要求1所述的(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其特征在于: S1中,所述的亚硫酸氢钠与所述的甲醛的投料摩尔比为1:1-1.2。

3. 根据权利要求1所述的(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其特征在于: S1中,所述的第一PH为8.0-8.2,所述的温度为50-60℃。

4. 根据权利要求1所述的(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其特征在于: S1中,所述的第二PH为4.0-4.5, S2中,将对氨基苯磺酰胺与水进行加热到70-75℃得到水溶液。

5. 根据权利要求1所述的(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其特征在于: S1中,所述的羟甲基磺酸钠溶液的质量浓度为30%-40%。

6. 根据权利要求1或5所述的(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其特征在于: 所述的对氨基苯磺酰胺与所述的羟甲基磺酸钠的投料摩尔比为1:1-1.2。

7. 根据权利要求1所述的(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其特征在于: 所述的对氨基苯磺酰胺需要经过提纯,且其纯度 $\geq 99.5\%$ 。

8. 根据权利要求7所述的(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其特征在于: 所述的对氨基苯磺酰胺的提纯的方法如下:

将所述的对氨基苯磺酰胺溶解在热水中,加入硫代硫酸钠,并加入活性炭搅拌,过滤得到第三滤液,再将所述的第三滤液经过冷却、结晶、烘干,得到经过提纯的对氨基苯磺酰胺。

9. 根据权利要求1所述的(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其特征在于: S2中,所述的后处理为冷却,搅拌并过滤得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠晶体,再用乙醇洗涤晶体,过滤干燥得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠。

10. 根据权利要求1-5, 7-9中任一所述的(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其特征在于: 它包括以下步骤:

S1. 将亚硫酸氢钠的水溶液,缓慢加入到甲醛溶液中,缓慢升温并控制温度,继续搅拌,第一PH调成弱碱性,继续进行搅拌,通入氮气赶走甲醛;再加入活性炭,搅拌过滤得到第一滤液,用水冲洗过滤得到的活性炭得到第四滤液,将所述的第一滤液与所述的第四滤液合并,且将第二PH调成酸性,得到羟甲基磺酸钠溶液;

S2. 将对氨基苯磺酰胺与水混合进行加热得到水溶液,在一定时间内,向所述的水溶液中滴加所述的羟甲基磺酸钠溶液进行反应;再加入活性炭,搅拌并过滤得到第二滤液,向所述的第二滤液中加入乙醇进行搅拌,冷却,搅拌并过滤得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠晶体,再用乙醇洗涤晶体,过滤干燥得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠。

## 一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法。

### 背景技术

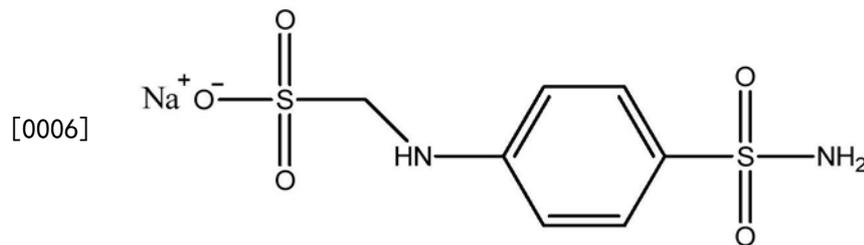
[0002] 磺胺类药物临床应用已经有几十年的历史,它具有较广的抗菌谱,而且疗效确切、性质稳定、使用简便、价格便宜,又便于长期保存,故目前仍是仅次于抗生素的一大类药物。磺胺类药物能抑制革兰氏阳性菌及一些阴性菌。对其高度敏感的细菌有:链球菌、肺炎球菌、沙门氏菌、化脓棒状杆菌、大肠杆菌。对葡萄球菌、肺炎杆菌、巴氏杆菌、炭疽杆菌、志贺氏杆菌、亚利桑那菌等有抑制作用,对危害家禽的某些原虫也有作用。

[0003] 大多数磺胺类药物在水中溶解度极低,无法大剂量使用;其较易溶于稀碱,形成钠盐后则易溶于水,但是水溶液呈强碱性,遇到酸性物质容易析出,限制了应用范围。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的是为解决现有技术问题,而提供一种高水溶性的磺胺类药物(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法。

[0005] 分子结构如下:



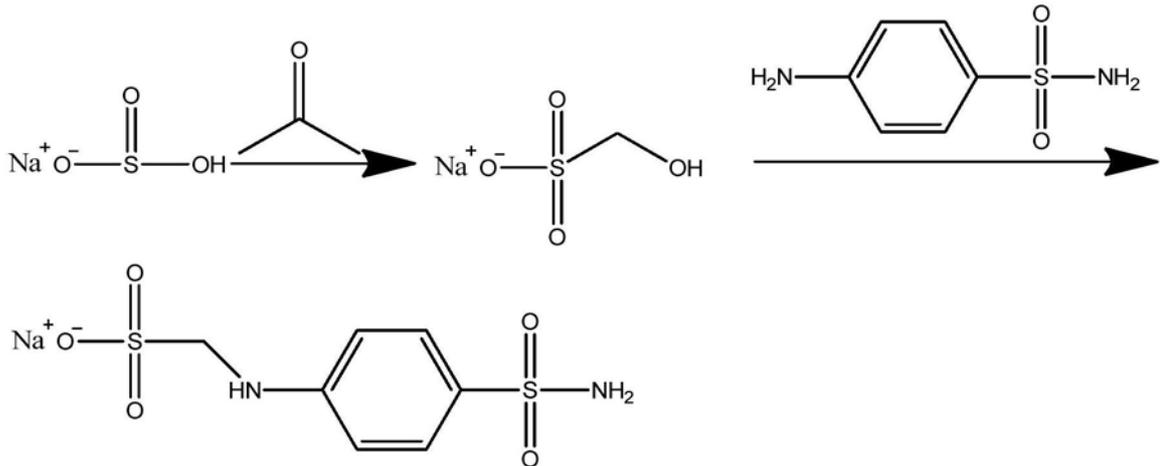
[0007] 为达到上述目的,本发明采用的技术方案是:一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,它包括以下步骤:

[0008] S1. 将亚硫酸氢钠的水溶液加入到甲醛溶液中,控制温度搅拌,第一PH调成弱碱性,通入气体赶走甲醛;再加入活性炭,过滤得到第一滤液,将所述的第一滤液的第二PH调成酸性,得到羟甲基磺酸钠溶液;

[0009] S2. 将对氨基苯磺酰胺与水混合得到水溶液,在一定时间内,向所述的水溶液中滴加所述的羟甲基磺酸钠溶液进行反应;再加入活性炭,过滤得到第二滤液,向所述的第二滤液中加入乙醇进行搅拌,再经过后处理得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠。

[0010] 以上的化学反应的过程如下所示:

[0011]



[0012] 本发明中,S1步骤中,加入活性炭为了去除未参与反应的甲醛。

[0013] 具体地,S1中,所述的亚硫酸氢钠与所述的甲醛的投料摩尔比为1:1-1.2。

[0014] 优选地,S1中,所述的亚硫酸氢钠与所述的甲醛的投料摩尔比为1:1-1.1。

[0015] 具体地,S1中,所述的第一PH为8.0-8.2,所述的温度为50-60℃。

[0016] 优选地,S1中,所述的第一PH为8.1-8.2,所述的温度为53-56℃。

[0017] 具体地,S1中,所述的第二PH为4.0-4.5,S2中,将对氨基苯磺酰胺与水进行加热到70-75℃得到水溶液。

[0018] 优选地,S1中,所述的第二PH为4.1-4.3,S2中,将对氨基苯磺酰胺与水进行加热到72-74℃得到水溶液。

[0019] 具体地,S1中,所述的羟甲基磺酸钠溶液的质量浓度为30%-40%。

[0020] 优选地,S1中,所述的羟甲基磺酸钠溶液的质量浓度为34%-37%。

[0021] 在本发明中,对氨基苯磺酰胺需要完全参与反应且添加量不能过量,其原因如下:第一因为对氨基苯磺酰胺的价格比较高;第二如果添加过量,那后处理中去除没有参与反应的对氨基苯磺酰胺的难度较大,会有残留;第三,如果对氨基苯磺酰胺过量,那我们的目标产品(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠会与过量的对氨基苯磺酰胺同时析出,造成产量下降。

[0022] 具体地,所述的对氨基苯磺酰胺与所述的羟甲基磺酸钠的投料摩尔比为1:1-1.2。

[0023] 优选地,所述的对氨基苯磺酰胺与所述的羟甲基磺酸钠的投料摩尔比为1:1.1-1.2。

[0024] 本发明中,为了能够提高目标产物的纯度,对氨基苯磺酰胺的纯度要求也比较高,一般市售的对氨基苯磺酰胺的纯度 $\leq 98.5\%$ ,因此在反应前,我们将对氨基苯磺酰胺进行提纯。

[0025] 具体地,所述的对氨基苯磺酰胺需要经过提纯,且其纯度 $\geq 99.5\%$ 。

[0026] 优选地,所述的对氨基苯磺酰胺需要经过提纯,且其纯度 $\geq 99.8\%$ 。

[0027] 具体地,所述的对氨基苯磺酰胺的提纯的方法如下:将所述的对氨基苯磺酰胺溶解在热水中,加入硫代硫酸钠,并加入活性炭搅拌,过滤得到第三滤液,再将所述的第三滤液经过冷却、结晶、烘干,得到经过提纯的对氨基苯磺酰胺。

[0028] 优选地,所述的热水为85-95℃;进一步优选地,所述的热水为89-92℃;更进一步

优选地,所述的热水为90℃。

[0029] 优选地,所述的对氨基苯磺酰胺与所述的热水投料的质量比为1:9-11。

[0030] 优选地,所述的活性炭为酸性活性炭,且所述的对氨基苯磺酰胺与所述的热水的投料质量比为19-21:1。

[0031] 优选地,所述的搅拌时间为29-40min。

[0032] 具体地,S2中,所述的后处理为冷却,搅拌并过滤得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠晶体,再用乙醇洗涤晶体,过滤干燥得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠。

[0033] 优选地,冷却到10-15℃,搅拌12-18h,乙醇选用质量浓度为90-98%的乙醇。

[0034] 具体地,合成方法包括以下步骤:

[0035] S1.将亚硫酸氢钠的水溶液,缓慢加入到甲醛溶液中,缓慢升温并控制温度,继续搅拌,第一PH调成弱碱性,继续进行搅拌,通入氮气赶走甲醛;再加入活性炭,搅拌过滤得到第一滤液,用水冲洗过滤出的活性炭得到第四滤液,将所述的第一滤液与所述的第四滤液合并,且将第二PH调成酸性,得到羟甲基磺酸钠溶液;

[0036] S2.将对氨基苯磺酰胺与水进行加热得到水溶液,在一定时间内,向所述的水溶液中滴加所述的羟甲基磺酸钠溶液进行反应;再加入活性炭,搅拌并过滤得到第二滤液,向所述的第二滤液中加入乙醇进行搅拌,冷却,搅拌并过滤得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠晶体,再用乙醇洗涤晶体,过滤干燥得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠。

[0037] 优选地,本发明中使用的水为纯水,甲醛为质量分数为35-45%的甲醛。

[0038] 优选地,S1中,需要在搅拌条件下,将亚硫酸氢钠的水溶液缓慢加到甲醛溶液中,再缓慢升高温度。

[0039] 优选地,S1中,利用质量分数为8-12%的硫酸调节第二PH。

[0040] 优选地,S2中,在0.5-1.5h内,向所述的水溶液中滴加所述的羟甲基磺酸钠溶液进行反应,且继续搅拌反应2-3h。

[0041] 优选地,加入活性炭需要在70-80℃下添加,并且搅拌20-40min。

[0042] 优选地,S2中,向所述的第二滤液中加入乙醇,且水与乙醇的添加体积比为4:4.8-5.2,保持温度45-50℃,进行搅拌16-18h。

[0043] 由于上述技术方案运用,本发明与现有技术相比具有下列优点:(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠由于其在水中的高溶解性而可应用于注射剂、滴注及手术的预防感染;同时(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠能用于链球菌、淋球菌、脑膜炎球菌、肺炎球菌和大肠杆菌引起的感染。本发明(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,成本低且产率高,更加符合工业化生产的需求。

### 具体实施方式

[0044] 下面结合具体实施例对本发明做进一步详细的说明,但本发明并不限于以下实施例。实施例中采用的实施条件可以根据具体使用的不同要求做进一步调整,未注明的实施条件为本行业中的常规条件。

[0045] 本发明中对氨基苯磺酰胺的提纯的方法如下:

[0046] 将对氨基苯磺酰胺按照与90℃热水的体积比为1:10溶解在热水中,加入对氨基苯磺酰胺1%质量的硫代硫酸钠,并加入对氨基苯磺酰胺1%质量的酸性活性炭搅拌30min,过

滤得到第三滤液,再将第三滤液经过冷却、结晶、烘干,得到经过提纯的对氨基苯磺酰胺。

[0047] 实施例1

[0048] 本实施例提供一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,它包括以下步骤:

[0049] S1.将10.4kg亚硫酸氢钠溶解到17kg纯水中,搅拌条件下缓慢加入到8.25kg的质量分数为40%甲醛溶液中,温度缓慢上升,加完控制温度为55℃,第一PH控制在8.1,继续进行搅拌10min,通入氮气赶走甲醛;再加入100g活性炭,搅拌30min,过滤得到第一滤液,用3L纯水冲洗过滤出的活性炭得到第四滤液,将所述的第一滤液与所述的第四滤液合并,用质量分数为10%的硫酸调节第二PH为4.2,得到质量分数为35%的羟甲基磺酸钠溶液;

[0050] S2.将6.88kg经过提纯的对氨基苯磺酰胺与4L纯水加热到75℃得到水溶液,在1h内,向所述的水溶液中滴加所述的羟甲基磺酸钠溶液进行反应,继续搅拌反应3h;再加入200g活性炭,搅拌30min并过滤得到第二滤液,向所述的第二滤液中加入5L乙醇保持在50℃进行搅拌18h,冷却到10-15℃,搅拌18h并过滤得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠晶体,再用10L质量分数为95%乙醇洗涤晶体,过滤干燥得到(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠,最终收率60.3%(按对氨基苯磺酰胺计算)。

[0051] 实施例2

[0052] 本实施例提供一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其步骤与实施例1中的基本一致,不同的是:S1中,搅拌条件下缓慢加入到7.0kg的质量分数为40%甲醛溶液中,温度缓慢上升,加完控制温度为50℃,最终收率58.2%(按对氨基苯磺酰胺计算)。

[0053] 实施例3

[0054] 本实施例提供一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其步骤与实施例1中的基本一致,不同的是:S1中,搅拌条件下缓慢加入到9.0kg的质量分数为40%甲醛溶液中,温度缓慢上升,加完控制温度为60℃,最终收率61.8%(按对氨基苯磺酰胺计算)。

[0055] 实施例4

[0056] 本实施例提供一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其步骤与实施例1中的基本一致,不同的是:S1中,用质量分数为10%的硫酸调节第二PH为4.5,得到含量36%的羟甲基磺酸钠溶液,最终收率61.2%(按对氨基苯磺酰胺计算)。

[0057] 实施例5

[0058] 本实施例提供一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其步骤与实施例1中的基本一致,不同的是:S1中,用质量分数为10%的硫酸调节第二PH为4.0,得到含量32%的羟甲基磺酸钠溶液,最终收率58.4%(按对氨基苯磺酰胺计算)。

[0059] 实施例6

[0060] 本实施例提供一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其步骤与实施例1中的基本一致,不同的是:S2中,将6.88kg经过提纯的对氨基苯磺酰胺与4L纯水加热到70℃得到水溶液,在30min内向所述的水溶液中滴加所述的羟甲基磺酸钠溶液进行反应,继续搅拌反应2h;最终收率60.2%(按对氨基苯磺酰胺计算)。

[0061] 对比例1

[0062] 本实施例提供一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其步骤与实施例1中的基本一致,不同的是:S1中,用质量分数为10%的硫酸调节第二PH为3.0,收率35%(按对氨基苯磺酰胺计算)。

[0063] 对比例2

[0064] 本实施例提供一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其步骤与实施例1中的基本一致,不同的是:S1中,用质量分数为10%的硫酸调节第二PH为6.0,收率36%(按对氨基苯磺酰胺计算)。

[0065] 对比例3

[0066] 本实施例提供一种(4-磺酰胺基苯胺)甲基磺酸钠的合成方法,其步骤与实施例1中的基本一致,不同的是:S2中,加入17.22kg经过提纯的对氨基苯磺酰胺,收率27%(按对氨基苯磺酰胺计算)。

[0067] 上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点,其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施,并不能以此限制本发明的保护范围,凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围之内。