



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113354597 A

(43) 申请公布日 2021.09.07

(21) 申请号 202110731237.7

(22) 申请日 2021.06.29

(71) 申请人 上海应用技术大学

地址 201418 上海市奉贤区海泉路100号

(72) 发明人 毛海舫 焦炳熹 刘吉波 王朝阳

李金海 江海波 靳苗苗 胡金盛

孟杰 李鹏 李宁 章平毅

徐雨生 徐露 袁平 许芬 吴蜜

吴咏锜

(74) 专利代理机构 上海科盛知识产权代理有限

公司 31225

代理人 蒋亮珠

(51) Int.Cl.

C07D 277/593 (2006.01)

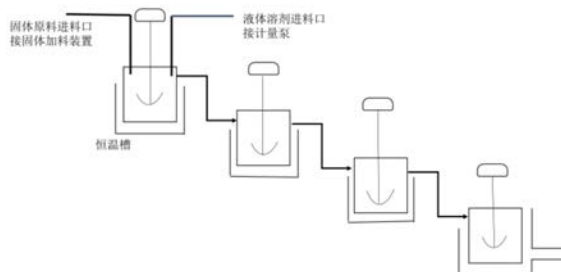
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法

(57) 摘要

本发明涉及一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,该方法包括以下步骤:(1)将多个精制釜串联,在第一个精制釜中加入溶剂,再加入待精制的有水氨噻肟酸搅拌均匀,升温至转晶温度作为连续反应底料;(2)控制有水氨噻肟酸和溶剂的加入速率,在第一个精制釜中按比例连续加入有水氨噻肟酸和溶剂;(3)控制各精制釜的温度和搅拌速度;(4)待出料釜接满后放出料液混合物,经固液分离、洗涤、干燥后,得到无水氨噻肟酸。与现有技术相比,本发明具有收率更高、产品纯度更高、出料时间可控、反应效率高、操作简单、运行稳定和成本低等优点。



1. 一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,其特征在于,该方法包括以下步骤:

(1) 将多个精制釜串联,前一个精制釜出料口高于后一个精制釜进料口,在第一个精制釜中加入溶剂,再加入待精制的有水氨噻肟酸搅拌均匀,升温至转晶温度作为连续反应底料;

(2) 控制有水氨噻肟酸和溶剂的加入速率,在第一个精制釜中按比例连续加入有水氨噻肟酸和溶剂;

(3) 前一个精制釜达到一定液位之后通过溢流的方式进入下一个精制釜,中间经过若干个精制釜,最后一个精制釜为出料釜,控制各精制釜的温度和搅拌速度;

(4) 待出料釜接满后放出料液混合物,经固液分离、洗涤、干燥后,得到无水氨噻肟酸。

2. 根据权利要求1所述的一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,其特征在于,步骤(1)中所述有水氨噻肟酸和溶剂的质量比为1:(1.5-5)。

3. 根据权利要求2所述的一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,其特征在于,所述有水氨噻肟酸和溶剂的质量比为1:(1.5-4)。

4. 根据权利要求1所述的一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,其特征在于,步骤(2)中所述有水氨噻肟酸和溶剂的质量流量比为(1.8-10):(2.7-25)。

5. 根据权利要求1所述的一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,其特征在于,各精制釜的温度为0-95℃。

6. 根据权利要求5所述的一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,其特征在于,所述第一个精制釜的温度为0-70℃,最后一个精制釜的温度为0-35℃。

7. 根据权利要求1所述的一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,其特征在于,所述的溶剂包括但甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、四氢呋喃或丙酮中的一种或多种。

8. 根据权利要求1所述的一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,其特征在于,所述精制釜的数目为2-6个。

9. 根据权利要求1所述的一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,其特征在于,各精制釜的搅拌速率为150-650r/min。

10. 根据权利要求1所述的一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,其特征在于,所述的固液分离方式包括离心、过滤或抽滤。

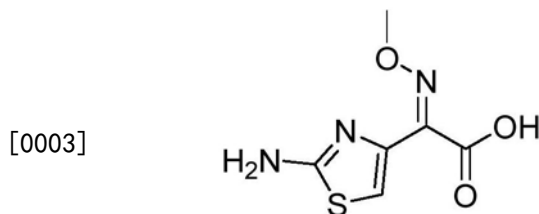
一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学技术领域,具体涉及一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法。

背景技术

[0002] 氨噻肟酸,又称2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚氨基乙酸,分子式 $C_6H_7N_3O_3S$,氨噻肟酸结构式如Scheme 1所示。氨噻肟酸作为多个第三、四代头孢菌素的7位氨基侧链中间体,普遍采用以乙酰乙酸乙酯为原料经过肟化、醚化、溴化、蒸馏、环合、水解、结晶生成有水氨噻肟酸,再经过脱水、过滤、干燥得到无水氨噻肟酸。没有精制过的氨噻肟酸中含有结晶水和上步反应中残留的杂质,在下步反应中会严重后续头孢活性酯的质量,所以对氨噻肟酸的精制必不可少。



Scheme 1.氨噻肟酸的结构示意图

[0004] 期刊(Cryst.Struct.Com.1981.10:1015-1023)中报道有水氨噻肟酸为结晶1.5个水分子的结晶物。

[0005] 中国专利CN101805311A中提到经过均相肟化反应、甲基化反应、三光气氯化反应、环合反应制得氨噻肟酸乙酯,经过水解以后得到有水氨噻肟酸,然后使用甲醇、乙醇、二氯甲烷、氯仿中的一种使有水氨噻肟酸经过脱水得到无水氨噻肟酸。

[0006] 中国专利CN104478825A中提到制备氨噻肟酸的方法为将亚硝酸钠和乙酰乙酸乙酯为起始原料,经过一系列反应得氨噻肟酸甲酯;经水解,酸化,得有水氨噻肟酸;将粗品加入到甲醇中回流精制,得氨噻肟酸纯品,将有水氨噻肟酸加入到甲醇中回流精制,得到氨噻肟酸纯品。

[0007] 中国专利CN101096362A中介绍一种制备氨噻肟酸的方法依次包括肟化反应、肟化产物的甲基化反应,然后经过卤化、环合、水解得到有水氨噻肟酸。对有水氨噻肟酸精制得到无水氨噻肟酸,精制溶剂可以选择丙酮、乙腈、甲醇、乙醇或者是他们的混合物。

[0008] 以上专利对有水氨噻肟酸脱水精制的工艺基本都靠间歇反应进行,容易物料损失、产品纯度不稳定的缺点,造成时间和成本上的浪费。

发明内容

[0009] 本发明的目的就是为了解决上述现有技术存在的缺陷而提供一种收率更高、产品纯度更高、出料时间可控、反应效率高、操作简单、运行稳定和成本低的无水氨噻肟酸的连续化精制方法。

[0010] 本发明的目的可以通过以下技术方案来实现:

[0011] 一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,该方法包括以下步骤:

[0012] (1) 将多个精制釜串联,前一个精制釜出料口高于后一个精制釜进料口,在第一个精制釜中加入溶剂,再加入待精制的有水氨噻肟酸搅拌均匀,升温至转晶温度作为连续反应底料;

[0013] (2) 控制有水氨噻肟酸和溶剂的加入速率,在第一个精制釜中按比例连续加入有水氨噻肟酸和溶剂;

[0014] (3) 前一个精制釜达到一定液位之后通过溢流的方式进入下一个精制釜,中间经过若干个精制釜,最后一个精制釜为出料釜,控制各精制釜的温度和搅拌速度;

[0015] (4) 待出料釜接满后放出料液混合物,经固液分离、洗涤、干燥后,得到无水氨噻肟酸。

[0016] 初始温度不同对转晶速率影响很大,温度越高,转晶速度越快,但是转晶速度过快可能会影响其他指标,同一个转晶温度对使用不同的溶剂生产出来的无水氨噻肟酸也会对形成影响,所以转晶温度要根据溶剂种类在15-70℃左右进行适当调整。

[0017] 本发明选择的甲醇、乙醇等有机溶剂为亲水性溶剂,当有水酸溶解在这些溶剂中,有水氨噻肟酸的结晶水进入甲醇等有机溶剂中。当达到饱和状态,无水氨噻肟酸晶体就会析出,从而形成有水氨噻肟酸-溶解的氨噻肟酸-无水氨噻肟酸共存的状态,水转移到溶剂中去会导致平衡向右移动,从而形成无水氨噻肟酸晶体。

[0018] 进一步地,步骤(1)中所述有水氨噻肟酸和溶剂的质量比为1:(1.5-5)。

[0019] 进一步地,所述有水氨噻肟酸和溶剂的质量比为1:(1.5-4)。

[0020] 质量比例过低,粘稠度变大,不利于物料流动,另外也会影响搅拌桨的正常工作。比例过高,处理相同的物料所需的溶剂量会增多,成本会升高,因此在允许的范围内,溶剂使用越少越好。总之要按照最适合生产,最能够提高生产力的方向去改变溶质溶剂比。

[0021] 进一步地,步骤(2)中所述有水氨噻肟酸和溶剂的质量流量比为(1.8-10):(2.7-25)。步骤(1)中有水氨噻肟酸和溶剂的质量比与步骤(2)中有水氨噻肟酸和溶剂的质量流量比可以保持一致。

[0022] 进一步地,各精制釜的温度为0-95℃。各精制釜的温度可以控制在相同温度也可以在不同温度。

[0023] 进一步地,所述第一个精制釜的温度为0-70℃,最后一个精制釜的温度为0-35℃。

[0024] 进一步地,所述的溶剂包括但甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、四氢呋喃或丙酮中的一种或多种。

[0025] 进一步地,所述精制釜的数目为2-6个。

[0026] 进一步地,各精制釜的搅拌速率为150-650r/min。

[0027] 进一步地,所述的固液分离方式包括离心、过滤或抽滤。

[0028] 本发明提供了一种高效稳定、连续精制有水氨噻肟酸的方法,精制溶剂选择范围更广泛,可通过改变精制釜的数量和溶剂加入速度改变有水氨噻肟酸的停留时间,能保证在出料前脱水得到无水氨噻肟酸。采用连续化生产的方法具有收率更高、产品纯度更高、出料时间可控、反应效率高、操作简单、运行稳定和成本低等优点。

[0029] 本发明中,改变有水氨噻肟酸和溶剂的质量比,流量,反应釜的数量的目的之一是改变停留时间,之二是改变降温速率,降温过快和过慢会影响收率和纯度。转速会影响粒径

大小,转速快粒径会变小。

[0030] 与现有技术相比,本发明通过连续化控制,在含有一定剂量有水氨噻肟酸作为反应底料的溶剂体系中,连续不断的按一定比例加入有水氨噻肟酸和试剂。以往的生产模式采用人工加料,特别是长时间的加料存在加料稳定性差、劳动强度大、效率低等问题,限制了该体系连续化的进行。所以将采用固体加料器连续加料,通过调节控制轴的震动频率从而控制固体物料的加料速度,固体加料器加料具有加料稳定、均匀、高效等优点。

附图说明

[0031] 图1为无水氨噻肟酸连续精制装置示意图;

[0032] 图2为原料有水氨噻肟酸的X射线粉末衍射;

[0033] 图3为实施例1的无水氨噻肟酸的X射线粉末衍射图。

具体实施方式

[0034] 下面结合附图和具体实施例对本发明进行详细说明。本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施,给出了详细的实施方式和具体的操作过程,但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0035] 本发明利用X射线粉末衍射仪对样品进行X射线粉末衍射表征,证明有水氨噻肟酸精制为无水氨噻肟酸的样品。

[0036] 一种无水氨噻肟酸的连续化精制方法,如图1,该方法包括以下步骤:

[0037] (1) 将多个精制釜串联,前一个精制釜出料口高于后一个精制釜进料口,在第一个精制釜中加入溶剂,再加入待精制的有水氨噻肟酸,如图2,搅拌均匀,升温至转晶温度,一般是15-70℃,作为连续反应底料;其中,有水氨噻肟酸和溶剂的质量比为1:(1.5-5),优选1:(1.5-4)。溶剂包括但甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、四氢呋喃或丙酮中的一种或多种。精制釜的数目为2-6个。

[0038] (2) 控制有水氨噻肟酸和溶剂的加入速率,在第一个精制釜中按比例连续加入有水氨噻肟酸和溶剂;其中,有水氨噻肟酸和溶剂的质量流量比为(1.8-10):(2.7-25)。步骤(1)中有水氨噻肟酸和溶剂的质量比与步骤(2)中有水氨噻肟酸和溶剂的质量流量比可以保持一致。

[0039] (3) 前一个精制釜达到一定液位之后通过溢流的方式进入下一个精制釜,中间经过若干个精制釜,最后一个精制釜为出料釜,控制各精制釜的温度和搅拌速度;各精制釜的温度为0-95℃。各精制釜的温度可以控制在相同温度也可以在不同温度。第一个精制釜的温度为0-70℃,最后一个精制釜的温度为0-35℃。各精制釜的搅拌速率为150-650r/min。

[0040] (4) 待出料釜接满后放出料液混合物,经固液分离(包括离心、过滤或抽滤)、洗涤、干燥后,得到无水氨噻肟酸。

[0041] 实施例1

[0042] 连续反应用料质量比如下:

[0043] 有水氨噻肟酸:溶剂=1:1.8;甲醇作为精制用溶剂;

[0044] 采用两个精制釜以溢流的方式进行釜式连续精制;

[0045] (1) 首先将180g甲醇加入到第一个精制釜中,然后升温至 $65 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后加入100g

有水氨噻肟酸,搅拌转速为300r/min,搅拌均匀作为连续反应底料;

[0046] (2)通过固体加料装置将有水氨噻肟酸以2.0g/min连续加至第一个精制釜中,通过计量泵将甲醇以3.6g/min流速泵入第一个精制釜内。第一个精制釜温度控制在 $65\pm 2^{\circ}\text{C}$,最后一个精制釜为出料釜,温度控制在 $15\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。控制所有精制釜搅拌转速为300r/min,由出料釜溢流出的物料经过固液分离、洗涤后真空干燥得到无水氨噻肟酸。

[0047] 总计停留时间96min,连续操作时间12h,共计消耗有水氨噻肟酸1446.2g,获得无水氨噻肟酸1258.8g,如图3,产品纯度99.94%,收率98.3%。

[0048] 实施例2

[0049] 连续反应用料质量比如下:

[0050] 有水氨噻肟酸:溶剂=1:2.0;甲醇作为精制用溶剂;

[0051] 采用六个精制釜以溢流的方式进行釜式连续精制;

[0052] (1)首先将400g甲醇加入到第一个精制釜中,然后升温至 $15\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。然后加入200g有水氨噻肟酸,搅拌转速为150r/min,搅拌均匀作为连续反应底料;

[0053] (2)通过固体加料装置将有水氨噻肟酸以5.0g/min连续加至第一个精制釜中,通过计量泵将甲醇以10.0g/min流速泵入第一个精制釜内,第一个精制釜温度控制在 $15\pm 2^{\circ}\text{C}$,第二个与第三个精制釜温度控制在 $45\pm 2^{\circ}\text{C}$,第四个与第五个精制釜温度控制在 $65\pm 2^{\circ}\text{C}$,最后一个精制釜为出料釜,温度控制在 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。控制所有精制釜搅拌转速为150r/min,由出料釜溢流出的物料经过固液分离、洗涤后真空干燥得到无水氨噻肟酸。

[0054] 总计停留时间104min,连续操作时间20h,共计消耗有水氨噻肟酸6012.8g,获得无水氨噻肟酸5239.1g,产品纯度99.87%,收率98.4%。

[0055] 实施例3

[0056] 连续反应用料质量比如下:

[0057] 有水氨噻肟酸:溶剂=1:2.5;乙醇作为精制用溶剂;

[0058] 采用五个精制釜以溢流的方式进行釜式连续精制;

[0059] (1)首先将250g乙醇加入到第一个精制釜中,然后升温至 $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。然后加入100g有水氨噻肟酸,搅拌转速为650r/min,搅拌均匀作为连续反应底料;

[0060] (2)通过固体加料装置将有水氨噻肟酸以10g/min连续加至第一个精制釜中,通过计量泵将乙醇以25g/min流速泵入第一个精制釜内。第一个精制釜温度控制在 $45\pm 2^{\circ}\text{C}$,第二个精制釜温度控制在 $55\pm 2^{\circ}\text{C}$,第三个与第四个精制釜温度控制在 $65\pm 2^{\circ}\text{C}$,最后一个精制釜为出料釜,温度控制在 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。控制所有精制釜搅拌转速为650r/min,由出料釜溢流出的物料经过固液分离、洗涤后真空干燥得到无水氨噻肟酸。

[0061] 总计停留时间36min,连续操作时间10h,共计消耗有水氨噻肟酸6011.2g,获得无水氨噻肟酸5195.1g,产品纯度99.92%,收率97.6%。

[0062] 实施例4

[0063] 连续反应用料质量比如下:

[0064] 有水氨噻肟酸:溶剂=1:4.0;甲醇和乙腈(质量比1:1)作为精制用溶剂;

[0065] 采用三个精制釜以溢流的方式进行釜式连续缩合:

[0066] (1)首先将400g混合溶剂加入到第一个精制釜中,然后升温至 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。然后加入100g有水氨噻肟酸,搅拌转速为300r/min,搅拌均匀作为连续反应底料;

[0067] (2) 通过固体加料装置将有水氨噻肟酸以1.8g/min连续加至第一个精制釜中,通过计量泵将混合溶剂以7.2g/min流速泵入第一个精制釜内。第一个精制釜温度控制在 $50 \pm 2^\circ\text{C}$,第二个精制釜温度控制在 $65 \pm 2^\circ\text{C}$,最后一个精制釜为出料釜,温度控制在 $0 \pm 2^\circ\text{C}$,控制每个精制釜搅拌转速为300r/min。由出料釜溢流出的物料经过固液分离、洗涤后真空干燥得到无水氨噻肟酸。

[0068] 总计停留时间72min,连续操作时间30h,共计消耗有水氨噻肟酸3246.4g,获得无水氨噻肟酸2834.4g,产品纯度99.86%,收率98.6%。

[0069] 实施例5

[0070] 连续反应用料质量比如下:

[0071] 有水氨噻肟酸:溶剂=1:1.5;乙腈作为精制用溶剂;

[0072] 采用四个精制釜以溢流的方式进行釜式连续缩合:

[0073] (1) 首先将150g乙腈加入到第一个精制釜中,然后升温至 $15 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后加入100g有水氨噻肟酸,搅拌转速为400r/min,搅拌均匀作为连续反应底料;

[0074] (2) 通过固体加料装置将有水氨噻肟酸以1.8g/min连续加至第一个精制釜中,通过计量泵将乙腈以2.7g/min流速泵入第一个精制釜内。第一个精制釜温度控制在 $15 \pm 2^\circ\text{C}$,第二个精制釜温度控制在 $45 \pm 2^\circ\text{C}$,第三个精制釜温度控制在 $70 \pm 2^\circ\text{C}$,最后一个精制釜为出料釜,温度控制在 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 。控制所有精制釜搅拌转速为400r/min,由出料釜溢流出的物料经过固液分离、洗涤后真空干燥得到无水氨噻肟酸。

[0075] 总计停留时间256min,连续操作时间25h,共计消耗有水氨噻肟酸2712.9g,获得无水氨噻肟酸2349.4g,产品纯度99.76%,收率97.8%。

[0076] 实施例6

[0077] 连续反应用料质量比如下:

[0078] 有氨噻肟酸:溶剂=1:2.0;乙腈作为精制用溶剂;

[0079] 采用两个精制釜以溢流的方式进行釜式连续缩合:

[0080] (1) 首先将100g乙腈加入到第一个精制釜中,然后升温至 $70 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后加入200g有水氨噻肟酸,搅拌转速为500r/min,搅拌均匀作为连续反应底料;

[0081] (2) 通过固体加料装置将有水氨噻肟酸以1.8g/min连续加至第一个精制釜中,通过计量泵将乙腈以3.6g/min流速泵入第一个精制釜内。第一个精制釜温度控制在 $70 \pm 2^\circ\text{C}$,最后一个精制釜为出料釜,温度控制在 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 。控制所有精制釜搅拌转速为500r/min,由出料釜溢流出的物料经过固液分离、洗涤后真空干燥得到无水氨噻肟酸。

[0082] 总计停留时间91min,连续操作时间17h,共计消耗有水氨噻肟酸1836.5g,获得无水氨噻肟酸1600.2g,产品纯度99.92%,收率98.4%。

[0083] 实施例7

[0084] 连续反应用料质量比如下:

[0085] 有水氨噻肟酸:溶剂=1:4.0丙酮作为精制用溶剂;

[0086] 采用三个精制釜以溢流的方式进行釜式连续缩合;

[0087] (1) 首先将400g丙酮加入到第一个精制釜中,然后升温至 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后加入100g有水氨噻肟酸,搅拌转速为550r/min,搅拌均匀作为连续反应底料;

[0088] (2) 通过固体加料装置将有水氨噻肟酸以3.0g/min连续加至第一个精制釜中,通

过计量泵将丙酮以3.0g/min流速泵入第一个精制釜内。第一个精制釜温度控制在 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ，第二个精制釜温度控制在 $55 \pm 2^\circ\text{C}$ ，最后一个精制釜为出料釜，温度控制在 $10 \pm 2^\circ\text{C}$ 。控制每个釜搅拌转速为550r/min，由出料釜溢流出的物料经过固液分离、洗涤后真空干燥得到无水氨噻肟酸。

[0089] 总计停留时间54min，连续操作时间16h，共计消耗有水氨噻肟酸2885.3g，获得无水氨噻肟酸2508.9g，产品纯度99.87%，收率98.2%。

[0090] 实施例8

[0091] 连续反应用料质量比如下：

[0092] 有水氨噻肟酸：溶剂=1:1.5；异丙醇作为精制用溶剂；

[0093] 用五个精制釜以溢流的方式进行釜式连续缩合；

[0094] (1) 首先将150g异丙醇加入到第一个精制釜中，然后升温至 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后加入100g有水氨噻肟酸，搅拌转速为450r/min，搅拌均匀作为连续反应底料；

[0095] (2) 通过固体加料装置将有水氨噻肟酸以3.5g/min连续加至第一个精制釜中，通过计量泵将异丙醇以5.3g/min流速泵入第一个精制釜内。第一个精制釜温度控制在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ，第二个精制釜温度控制在 $45 \pm 2^\circ\text{C}$ ，第三个精制釜温度控制在 $60 \pm 2^\circ\text{C}$ ，第四个精制釜温度控制在 $80 \pm 2^\circ\text{C}$ ，最后一个精制釜为出料釜，温度控制在 $30 \pm 2^\circ\text{C}$ 。控制所有精制釜搅拌转速为450r/min，由出料釜溢流出的物料经过固液分离、洗涤后真空干燥得到无水氨噻肟酸。

[0096] 总计停留时间163min，连续操作时间9h，共计消耗有水氨噻肟酸1890.3g，获得无水氨噻肟酸1648.7g，产品纯度99.89%，收率98.5%。

[0097] 实施例9

[0098] 连续反应用料质量比如下：

[0099] 有水氨噻肟酸：溶剂=1:2.5；乙腈作为精制用溶剂；

[0100] 采用四个精制釜以溢流的方式进行釜式连续缩合；

[0101] (1) 首先将250g乙腈加入到第一个精制釜中，然后升温至 $50 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后加入100g有水氨噻肟酸，搅拌转速为200r/min，搅拌均匀作为连续反应底料；

[0102] (2) 通过固体加料装置将有水氨噻肟酸以4g/min连续加至第一个精制釜中，通过计量泵将乙腈以10g/min流速泵入第一个精制釜内。第一个精制釜温度控制在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ，最后一个精制釜为出料釜，温度控制在 $0 \pm 2^\circ\text{C}$ ，其余精制釜温度控制在 $81 \pm 2^\circ\text{C}$ ，控制每个釜搅拌转速为200r/min，由出料釜溢流出的物料经过固液分离、洗涤后真空干燥得到无水氨噻肟酸。

[0103] 停留时间69min，连续操作时间21h，共计消耗有水氨噻肟酸5042.3g，获得无水氨噻肟酸4406.9g，产品纯度99.91%，收率98.7%。

[0104] 实施例10

[0105] 连续反应用料质量比如下：

[0106] 有水氨噻肟酸：溶剂=1:2.0；四氢呋喃作为精制用溶剂；

[0107] 采用五个精制釜以溢流的方式进行釜式连续缩合；

[0108] (1) 首先将200g四氢呋喃加入到第一个精制釜中，然后升温至 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后加入100g有水氨噻肟酸，搅拌转速为400r/min，搅拌均匀作为连续反应底料；

[0109] (2) 通过固体加料装置将有水氨噻肟酸以2.4g/min连续加至第一个精制釜中，通

过计量泵将四氢呋喃以4.8g/min流速泵入第一个精制釜内。第一个精制釜温度控制在 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ，第二个精制釜温度控制在 $50 \pm 2^\circ\text{C}$ ，第三个和第四个精制釜温度控制在 $65 \pm 2^\circ\text{C}$ ，最后一个精制釜为出料釜，温度控制在 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 。控制所有精制釜搅拌转速为400r/min，使用在线粒径仪监测各个精制釜反应过程中混合物粒径大小的变化。由出料釜溢流出的物料经过固液分离、洗涤后真空干燥得到无水氨噻肟酸。

[0110] 总计停留时间89min，连续操作时间18h，共计消耗有水氨噻肟酸2592.6g，获得无水氨噻肟酸2254.2g，产品纯度99.92%，收率98.2%。

[0111] 以上所述，仅是本发明的较佳实施例而已，并非是对本发明作其它形式的限制，任何熟悉本专业的技术人员可能利用上述揭示的技术内容加以变更或改型为等同变化的等效实施例。但是凡是未脱离本发明技术方案内容，依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与改型，仍属于本发明技术方案的保护范围。

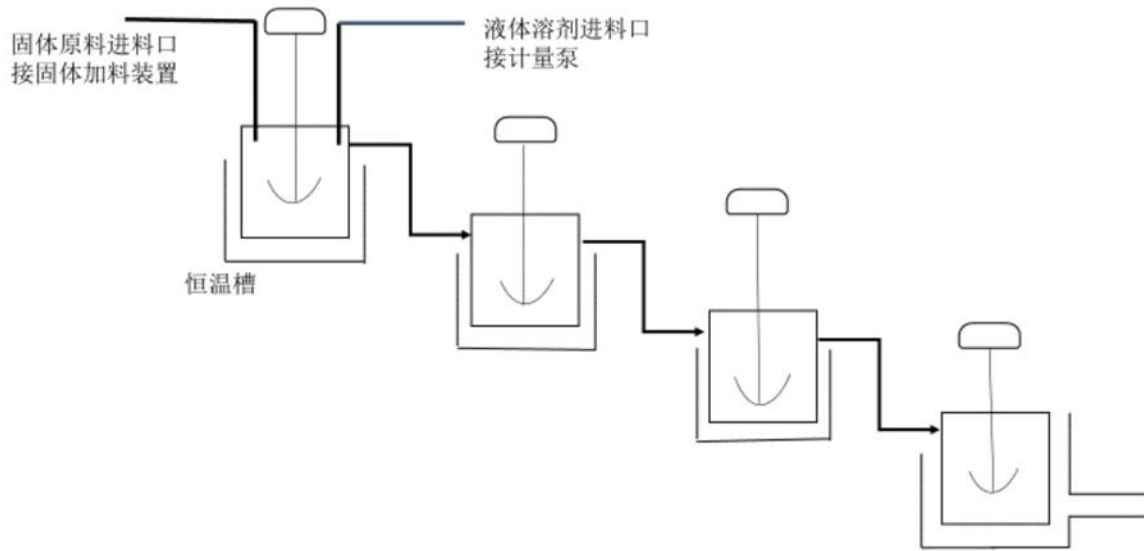


图1

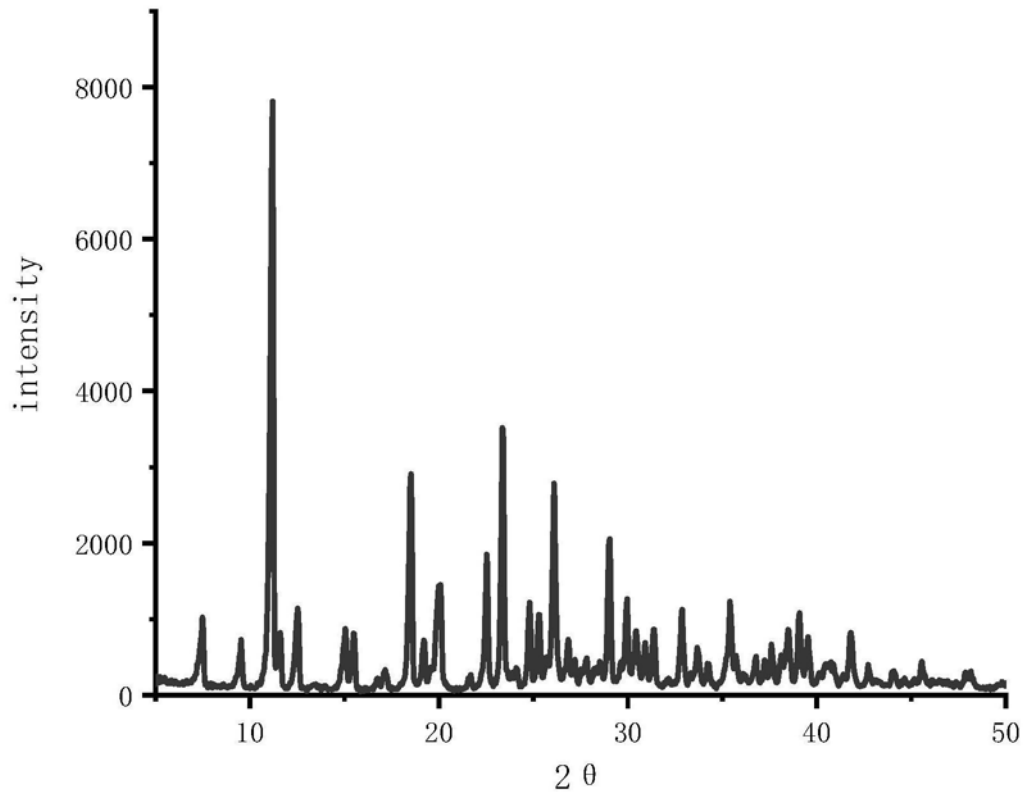


图2

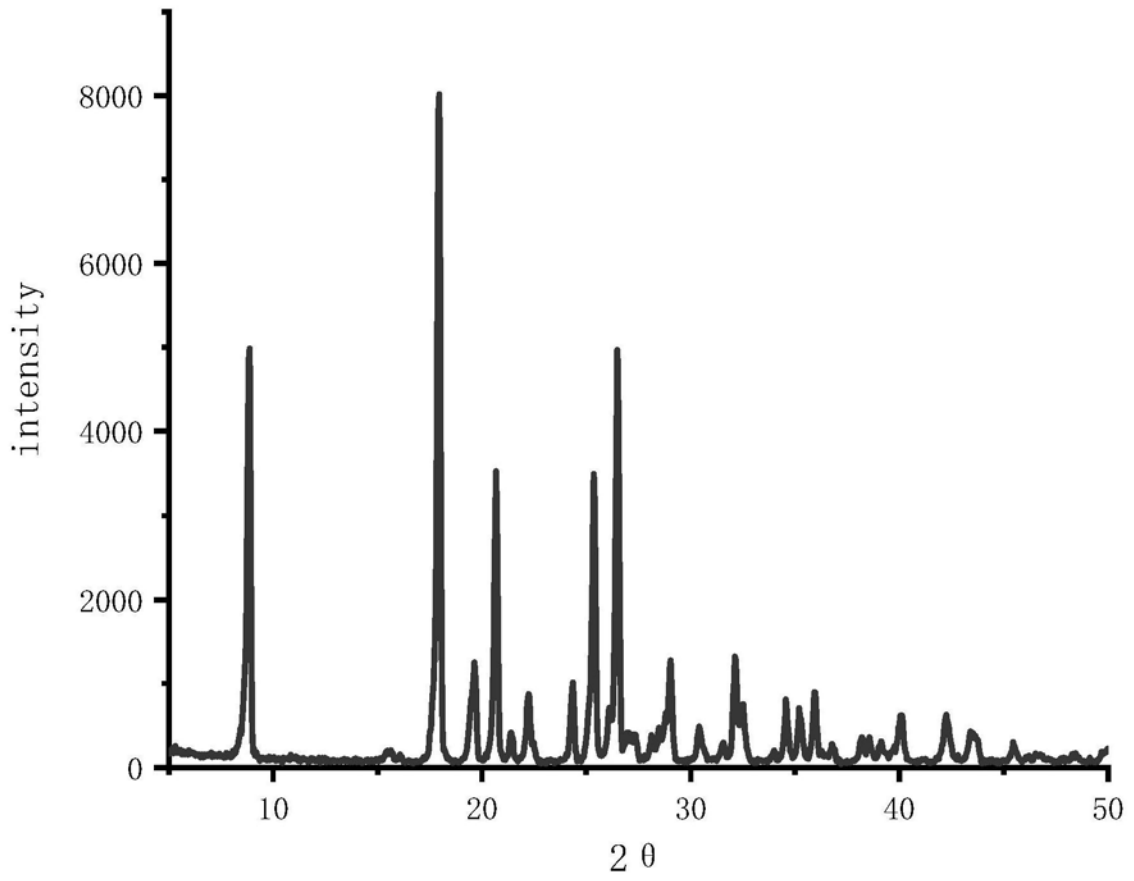


图3