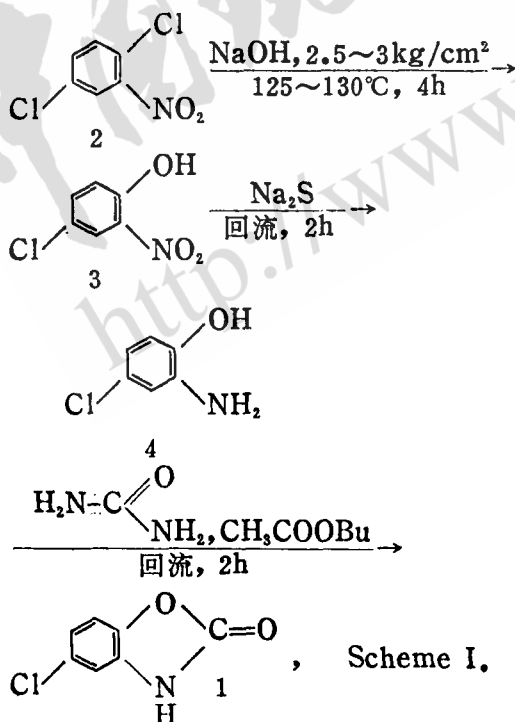


肌肉松弛药氯唑沙宗的合成

浙江永宁制药厂(浙江省黄岩市317400) 王友海

氯唑沙宗(Chlorzoxazone, 1), 化学名: 5-氯-2(3H)苯并噁唑酮, 是一种新型神经肌肉阻断药。其特点为作用快而持久, 毒副作用小, 几无胃肠道刺激作用^[1], 与扑热息痛配合使用, 效果更佳^[2]。适用于治疗骨骼肌肉疼痛和肌肉痉挛疼痛, 对纤维组织炎、粘膜囊炎、脊椎炎、肌肉劳损、扭伤等疾病尤有疗效。此外对骨骼肌有解痉作用, 对儿童大脑功能失调也有一定的疗效^[3]。氯唑沙宗是美国近年100种常用药物之一, 已列入第二十一版美国药典, 国内则东台市制药厂首家生产。

本文按下图制备氯唑沙宗



文献^[4]报导, 以邻-硝基-对氯苯酚为原料, 在贵金属催化剂存在下, 于一氧化碳高压下(100~200 kg/cm²)合成1, 该法对设备要求高, 还需用贵金属催化剂, 成本偏高。文献^[5]报导, 以5-氯水杨酰胺为原料, 于碱性条件下, 与次氯酸钠反应来合成1, 反应条件虽温和, 但5-氯水杨酰胺不易制备, 工业化生产似有困难。文献^[6-8]报导, 以邻-氨基对氯苯酚为原料, 与脲素反应来合成1, 反应条件温和, 合于我国国情。本文报导, 以2,5-二氯硝基苯为原料, 制备邻-氨基对氯苯酚, 再进而合成1的方法。

实验部分

熔点用双浴熔点仪测定, 温度计未校正。

一、邻-硝基对氯苯酚(3)^[9]

于500 ml的高压釜中, 加入2,5-二氯硝基苯38.4 g(0.2 mol)和20% NaOH溶液200 g(1 mol), 搅拌下升温, 于125~130℃温度, 2.5~3 kg/cm²压力下, 保持4 h, 反应完毕, 冷却后, 再加水100 ml溶解, 抽出反应液, 用6 mol/L盐酸酸化至pH 3~4, 放冷, 抽滤, 得淡黄色粒状粗品, 晾干, 重31.2 g, 收率90%, 熔点83~85℃。用乙醇复结晶, 得精品, 重28.1 g, 收率81%, 熔点85~86℃, 与标准品的混合熔点不下降。

元素分析: 计算值: C 41.50, H 2.31, N 8.07。

实验值: C41.30, H2.10,
N7.75。

IR 谱图与标准品的谱图一致。

二、邻三氨基对氯苯酚(4)

邻氨基对氯苯酚(4)按文献〔8〕方法制备,得粗品30 g,用含少量NaHSO₃的水重结晶,得白色精品28 g,收率80%,熔点137—138℃,与标准品的混合熔点不下降。

三、氯唑沙宗(1)

氯唑沙宗(1)按文献〔8〕方法制备,得浅灰色粗品15 g,经用乙醇-水(1:1)复结晶,得白色针状晶体,重13 g,收率73.4%,熔点189—191℃,与标准品的混合熔点不下降。

元素分析:计算值: C49.55, H2.36,
N8.26。

实验值: C49.56, H2.35,

N8.26。

IR 谱图与标准品的谱图一致。

致谢 C, H, N 元素分析和 IR 谱图, 请中国科学院药物研究所分析室测定。

参 考 文 献

- 〔1〕 Desiraju R K et al J. pharm, Sci. 1983, 72, 991.
- 〔2〕 Stewart J. T. et al ibid. 1979, 68, 910.
- 〔3〕 CA 1974, 60, 1024e
- 〔4〕 EP 1983, 87347 (CA 1984, 100, 6498y)
- 〔5〕 Rom 1983, 75339 (CA 1983, 98, 16673f)
- 〔6〕 Nagano T et al J. A. C. S. 1953, 75, 2770
- 〔7〕 王绍寅等《医药工业》1987, 18(2), 49—50.
- 〔8〕 焦建宁等《医药工业》1988, 19(9), 417—418.
- 〔9〕 辽宁石油化工技术情报总站编: 有机化工原料及中间体便览178页(1980年版, 辽宁)