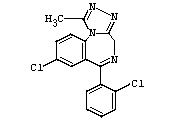
【中文品名】三唑仑  
【药效类别】催眠镇静药>苯并二氮卓类  
【通用药名】TRIAZOLAM  
【别　　名】三唑安定，三唑苯二氮, Clorazolam，Halcion，U-33030  
【化学名称】 *4H-[1,2,4]Triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine, 8-chloro-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-*  
【CA登记号】[28911-01-5]  
【结 构 式】  


【分 子 式】C17H12Cl2N4

【分 子 量】343.21

【收录药典】

【开发单位】Upjohn S.A. (意大利)

【首次上市】1983年，意大利

【性　　状】褐色结晶。不溶于水。 mp223~225℃。

【用　　途】催眠药。用于治疗失眠、复发性失眠、焦虑、神经紧张等症状。本品具有口服后吸收快，半衰期短等特点。

一、2-氨基-5,2'-二氯二苯酮(2)的制备

　　在干燥反应瓶中，加入2-氯苯甲酰氯600g(3.43mol)，加热到110℃。搅拌下加入4-氯苯胺175g(1.37mol)。升温到180℃，加入无水氯化锌230g(1.69mol)。缓缓升温至220~230℃，保持此温度反应至不再产生氯化氢为止(约1~2h)。冷却至120℃，小心与水混合，混合物加热回流。倾出上部水层，此操作重复2~3次。最后将不溶于水的褐色物质悬浮于水350ml、醋酸500ml和浓硫酸650ml的混合物中，加热回流17h。冷却后倾入冰水中，用乙醚提取。醚层用2mol/L氢氧化钠溶液洗至中性后浓缩，加入少量石油醚，得(2)的黄色结晶。用乙醚和石油醚的混合液重结晶，得(2)218.7g(60%)，mp88~89℃。

　　二、2-(2-溴乙酰胺基)-5,2'-二氯二苯酮(3)的制备

　　在反应瓶中，加入(2)26.6g(0.lmol)、乙醇和乙醚混合液500ml，分次加入溴乙酰溴26.3g(0.13mol)和冰500g，保持温度10~15℃反应至溶液黄色消失为止(约1~2h)。分离有机层，用水和冷的稀碱溶液分别洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，剩余物用苯和己烷混合液重结晶，得无色结晶(3)34.8g(90%)，mp133~135℃。

　　三、2-(2-氨基乙酰胺基)-5,2'-二氯二苯酮(4)的制备

　　在反应瓶中，加入(3)7.7g(0.02mol)、二氯甲烷l00ml和液氨l00ml。搅拌下回流5h(干冰冷凝管)，室温下挥去氨，二氯甲烷层用水洗涤，干燥，减压浓缩，剩余物用乙醚结晶得(4)5.5g (85%)，mp122~124℃。

　　四、7-氯-5-(2-氯苯基)-1,3-二氢-2H-1,4-苯并二氮杂卓-2-酮(5)的制备

　　在反应瓶中，加入(4)16.2g(0.05mol)和吡啶200ml，回流反应16h，减压浓缩，剩余物由乙醇结晶，得(5)11.4g(75%)，mp199~201℃。

　　五、7-氯-5-(2-氯苯基)-1,3-二氢-2H-1,4-苯并二氮杂卓-硫酮(6)的制备

　　在干燥反应瓶中，加入(5)305.2g(1.0mol)和五硫化二磷242g(1.1mol)的2L无水吡啶溶液。用氯化钙干燥管防护空气中湿气，搅拌下加热回流45min，冰浴冷却后缓缓倾入5L冰冷却的氯化钠饱和溶液中。滤取沉淀，水洗，干燥，所得产物溶于二氯甲烷中，用活性氧化铝柱过滤。滤液浓缩后用石油醚结晶，乙醇重结晶，得(6)128.5g(40%)，mp251~253℃。

　　六、三唑仑(1)的合成

　　在反应瓶中，加入(6)1.0g(3.lmmol)、乙酰肼0.8g(10.8mmol)和正丁醇40ml。氮气流下加热回流24h，浓缩，剩余物与水混合后过滤，干燥，得橙色固体(7)0.9g (80%)。在氮气下加热到250℃，冷却，固体用乙酸乙酯结晶，然后用异丙醇重结晶，得褐色结晶(1)0.46g(43%)，mp223~225℃。

【光谱数据】[9]

　　1H-NMR (CDCl3): δ7.63(dd, 1H, J1=4.5Hz, J2=9.5Hz, C9-H), 7.43(d, 1H, J=9.5Hz, C10-H), 7.3~7.5(m, 4H, 5-2-ClC6H4); 7.2(d, 1H, J=4.5Hz, C7-H), 5.45(d, 1H, J=13.0, C4-Ha), 4.15(d, 1H, J=13.0, C4-Hb)。

　　13C-NMR(CDCl3):δ167.7(C6), 154.6(C3a), 150.5(C), 138.l(C1), 133.6(C8), 132.5(C2), 131.7(C9), 131.5(C10a), 131.3(C7), 130.9(C4), 130.5(C6a), 130.2(C6'), 129.6(C3'), 127.3(C5'), 124.8(C10), 46.3(C4), 12.0(CH3)。

【其它合成路线】  
　　详见参考文献。

【参考文献】  
　　〔1〕Sternbach LH et a1. J Org Chem, 1962, 27:3781  
　　〔2〕Sternbach LH et al. ibid, 1962, 27:3788  
　　〔3〕Sternbach LH et al. ibid, 1964, 29:230  
　　〔4〕CS 1985, 226281(CA, 1987, 106:213985u)  
　　〔5〕US 1976, 4000153(CA, l977, 86:140053v)  
　　〔6〕DE 1976, 254086(CA, l976, 85:33094s)  
　　〔7〕ES I985, 539698(CA, 1987, 106:50263r)  
　　〔8〕US 1976, 471490(CA, 1976, 85:21490e)  
　　〔9〕Scahill TA et al. Magn Reson Chem, 1985, 23:280  
　　〔10〕DOF 2, 558(1977)  
　　〔11〕DOT 15, 30(1979); 24, 458; 661(1988)  
　　〔12〕DE 2012190(1970); 2203782(1972); 2302525(1973)  
　　〔13〕US 3987052(1976)

