

文章编号:1008-1542(2020)02-0158-06

## 苏沃雷生的合成

杨媛媛<sup>1</sup>, 张志光<sup>1</sup>, 李明乐<sup>1</sup>, 张 勇<sup>1,2</sup>

(1.河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄 050018;2.河北省药用分子化学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地,河北石家庄 050018)

**摘 要:**为了改进苏沃雷生的合成路线,简化实验操作,完善中间体理化性质及图谱数据,对其合成方法进行了研究。以 2-氨基-5-甲基苯甲酸为起始原料,依次经过重氮化反应、碘代反应、Ullmann 反应、酰胺化反应、脱保护反应、亲核取代反应得到目标化合物。通过优化合成方法,使用重结晶代替柱层析纯化,直接得到中间体及目标化合物。结果表明:重氮化反应和碘代反应中,以盐酸水溶液为溶剂, $n(2\text{-氨基-5-甲基苯甲酸}) : n(\text{亚硝酸钠}) : n(\text{碘化钾}) = 1 : 1.2 : 1.4$  时,收率为 92.31%;Ullmann 反应中,以 N,N-二甲基甲酰胺为溶剂, $n(2\text{-碘-5-甲基苯甲酸}) : n(2\text{H-1,2,3-三唑}) : n(\text{碘化亚铜}) = 1 : 2 : 0.05$  时,收率为 63.47%;脱保护反应中,以乙腈为溶剂, $n((R)5\text{-甲基-4-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)-1,4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯}) : n(\text{对甲苯磺酸}) = 1 : 1.2$  时,收率为 93.02%;优化后,总收率为 47.99%,产品纯度为 99.89%,目标化合物经 <sup>1</sup>H-NMR 和 <sup>13</sup>C-NMR 得到结构确证。新的合成路线反应条件温和,实验操作及后处理简单,适合工业化生产。

**关键词:**有机合成化学;苏沃雷生;失眠症;食欲素受体拮抗剂;Ullmann 反应

中图分类号:R971.3

文献标识码:A

doi:10.7535/hbkj.2020yx02005

## Synthesis of Suvorexant

YANG Yuanyuan<sup>1</sup>, ZHANG Zhiguang<sup>1</sup>, LI Mingle<sup>1</sup>, ZHANG Yong<sup>1,2</sup>

(1.School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 2.State Key Laboratory Breeding Base-Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

**Abstract:** In order to explore the synthetic route of Suvorexant, simplify experimental process and clarify the physicochemical properties and spectral data of intermediates, the synthetic method of Suvorexant was studied. The target compound was synthesized from 2-amino-5-methylbenzoic acid, followed by diazotization reaction, iodination reaction, Ullmann reaction, amidation reaction, deprotection reaction, and nucleophilic substitution reaction. By optimizing the synthesis parameters, Suvorexant

收稿日期:2020-02-27;修回日期:2020-03-30;责任编辑:张士莹

基金项目:河北省自然科学基金(B2019208137)

第一作者简介:杨媛媛(1994—),女,河北沧州人,硕士研究生,主要从事药物化学方面的研究。

通讯作者:张 勇教授。E-mail:zhangyong@hebust.edu.cn

杨媛媛,张志光,李明乐,等.苏沃雷生的合成[J].河北科技大学学报,2020,41(2):158-163.

YANG Yuanyuan,ZHANG Zhiguang,LI Mingle,et al.Synthesis of Suvorexant[J].Journal of Hebei University of Science and Technology, 2020,41(2):158-163.

and intermediates can be directly obtained by using recrystallization method instead of column chromatography purification. The results show as follows: Hydrochloric acid aqueous solution is used as the solvent in the diazotization reaction and the iodination reaction,  $n(2\text{-amino-5-methylbenzoic acid}) : n(\text{sodium nitrite}) : n(\text{potassium iodide}) = 1 : 1.2 : 1.4$ , the yield is 92.31%; N, N-dimethylformamide is used as the solvent in the Ullmann reaction,  $n(2\text{-iodine-5-methylbenzoic acid}) : n(2\text{H-1,2,3-triazole}) : n(\text{copper iodide}) = 1 : 2 : 0.05$ , the yield is 63.47%. Acetonitrile is used as the solvent in the deprotection reaction,  $n((R)\text{-methyl-4-(5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)-1,4-diaza-1-carboxylic acid tert-butyl ester}) : n(p\text{-toluenesulfonic acid}) = 1 : 1.2$ , the yield is 93.02%. The total yield of the route is 47.99% after optimization, and the purity is 99.89%. The structure of the target compound is confirmed by  $^1\text{H-NMR}$  and  $^{13}\text{C-NMR}$ . The optimized route has advantages of mild reaction conditions and simple process and workup operation, which is suitable for industrial production.

**Keywords:** organic synthesis chemistry; Suvorexant; insomnia; orexin receptor antagonist; Ullmann reaction

失眠是一种常见的持续性睡眠障碍,长期失眠可能导致一系列精神健康问题,甚至引发其他疾病,如心血管疾病、糖尿病等<sup>[1-2]</sup>。失眠症的治疗方法主要包括药物治疗、认知行为疗法、刺激控制疗法、睡眠环境改变疗法等,目前主要采用的是药物治疗<sup>[3]</sup>。根据药物作用靶点的不同,将催眠药物分为  $\gamma$ -氨基丁酸受体激动剂、褪黑激素受体激动剂、食欲素受体拮抗剂<sup>[4]</sup>。近年来,食欲素受体已经成为治疗失眠症药物新的作用靶点。

苏沃雷生(Suvorexant),商品名为 Belsomra,化学名为 5-氯-2-[(5R)-5-甲基-4-[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1,3-苯并[d]恶唑(简称化合物 1,下同),由美国默沙东公司研发,2014 年经 FDA 批准上市,是首个经批准上市的双食欲素受体拮抗剂,主要用于治疗原发性失眠症<sup>[5]</sup>。临床试验表明,苏沃雷生具有良好的安全性和耐受性,能够显著改善失眠症状<sup>[6]</sup>。

苏沃雷生的化学结构如图 1 所示,其含有一个手性中心,按照手性中心引入方法的不同,目前已报道的合成路线主要分为 2 类:手性拆分合成法<sup>[7-17]</sup>和手性源合成法<sup>[18-25]</sup>,详细的合成路线图解已经有文献报道<sup>[26-27]</sup>。本文在相关文献<sup>[13,18]</sup>的基础上对苏沃雷生的合成工艺进行了改进,以 2-氨基-5-甲基苯甲酸为起始原料,经重氮化反应和碘代反应得到 2-碘-5-甲基苯甲酸(化合物 2),化合物 2 经 Ullmann 反应得到 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(化合物 3),化合物 3 与(R)-5-甲基-1,4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯(化合物 4)经酰胺化反应,得到(R)-5-甲基-4-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(化合物 5),化合物 5 经脱保护反应后,与 2,5-二氯苯并[d]恶唑(化合物 6)发生亲核取代反应得到目标化合物 1。Ullmann 反应中,以 N, N-二甲基甲酰胺为溶剂,通过优化反应条件及后处理过程,使用重结晶方法代替酸碱纯化,所得收率与文献值接近;脱保护反应中,以乙腈为溶剂,在对甲苯磺酸条件下进行反应,反应完成后不经处理,直接补加三乙胺及化合物 6 进行亲核取代反应,实现了两步反应采用“一锅法”完成亲核取代反应。与文献<sup>[13]</sup>所述方法相比,直接使用手性原料,避免了使用手性拆分试剂,所得产品纯度更高。该法操作简单,解决了柱层析纯化方法的局限性,适合工业化生产。反应路线如图 2 所示。

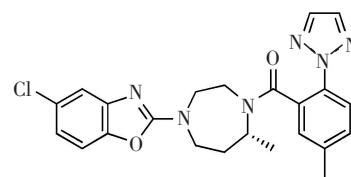


图 1 苏沃雷生的结构

Fig.1 Structure of Suvorexant

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

Bruck-400 型核磁共振仪;X-4 精密显微熔点测定仪,上海精密科学仪器有限公司提供;ZF-2 三用紫外分析仪,上海市安亭电子仪器厂提供;电热鼓风干燥箱,天津市泰斯特仪器有限公司提供;LCMS-2020 液相色谱质谱联用仪,日本岛津公司提供。

2-氨基-5-甲基苯甲酸,2H-1,2,3-三氮唑,购自阿拉丁试剂有限公司;化合物 4 和化合物 6,艾博仕医药科技石家庄有限公司提供;其他试剂均购自天津市永大化学试剂有限公司。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 2-碘-5-甲基苯甲酸(化合物 2)的合成

向 500 mL 反应瓶中依次加入 15.20 g(0.10 mol)2-氨基-5-甲基苯甲酸、200 mL 5 mol/L 盐酸溶液,维

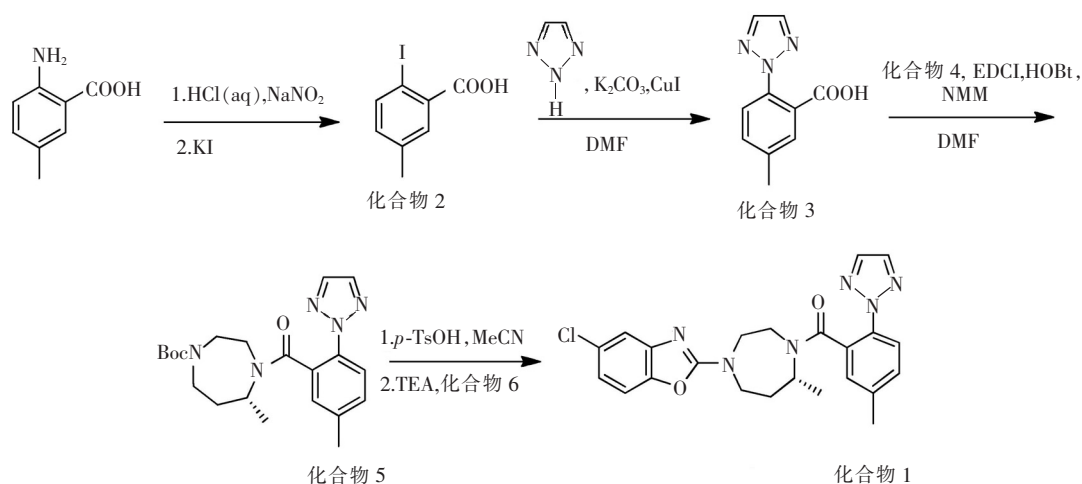


图2 苏沃雷生的合成路线

Fig.2 Synthetic route of Suvorexant

持温度于  $0\sim 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 滴加  $20\text{ mL}$  水溶解的  $8.28\text{ g}$  ( $0.12\text{ mol}$ ) 亚硝酸钠, 滴毕, 维持此温度搅拌  $2\text{ h}$ , 制成重氮盐溶液备用。

向另一个  $500\text{ mL}$  反应瓶中依次加入  $23.24\text{ g}$  ( $0.14\text{ mol}$ ) 碘化钾、 $50\text{ mL}$  水, 搅拌溶解, 维持温度  $0\sim 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。滴加上述制备好的重氮盐溶液, 反应液逐渐变为紫黑色, 滴毕, 加热至  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  搅拌过夜。采用 TLC(展开剂:  $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{冰乙酸})=20:20:1$ ) 监测反应完毕。冷却至室温, 向反应液中滴加饱和亚硫酸钠溶液, 直至上清液颜色为无色, 室温搅拌  $30\text{ min}$ , 抽滤, 干燥后得到  $24.19\text{ g}$  浅棕色固体, 收率为  $92.31\%$ , 熔点为  $118\sim 120\text{ }^{\circ}\text{C}$  (文献[28]熔点为  $118\sim 119\text{ }^{\circ}\text{C}$ )。 $^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $7.92$  (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.84$  (d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.07\sim 6.99$  (m,  $1\text{H}$ ),  $2.36$  (s,  $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ )。

### 1.2.2 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(化合物3)的合成

向  $250\text{ mL}$  反应瓶中依次加入  $23.00\text{ g}$  ( $0.09\text{ mol}$ ) 化合物 2, 以及  $100\text{ mL}$   $N,N$ -二甲基甲酰胺, 搅拌溶解, 直接加入  $0.84\text{ g}$  ( $4.39\text{ mmol}$ ) 碘化亚铜和  $30.33\text{ g}$  ( $0.22\text{ mol}$ ) 碳酸钾, 溶液颜色逐渐变为蓝色, 加入  $12.12\text{ g}$  ( $0.18\text{ mol}$ ) 2H-1,2,3-三氮唑, 加毕, 升温至  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 搅拌  $2\text{ h}$ 。采用 TLC(展开剂:  $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{冰乙酸})=20:20:1$ ) 监测反应完毕。加入  $0.77\text{ g}$  ( $8.78\text{ mmol}$ )  $N,N$ -二甲基乙二胺, 搅拌  $0.5\text{ h}$ , 冷却至室温。加入  $600\text{ mL}$  水及少量活性炭, 抽滤。将滤液用  $2\text{ mol/L}$  盐酸调节 pH 值为 2, 水相用乙酸乙酯 ( $200\text{ mL}\times 3$ ) 提取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥有机相。将过滤液浓缩, 向浓缩物中加入乙酸乙酯  $10\text{ mL}$  和环己烷  $20\text{ mL}$ , 搅拌析晶, 冷却至  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  搅拌  $1\text{ h}$ , 抽滤, 经干燥后得到  $11.32\text{ g}$  白色固体, 收率为  $63.47\%$  (文献[13]收率为  $60\%$ ), 熔点为  $175\sim 177\text{ }^{\circ}\text{C}$  (文献[13]熔点为  $174\sim 176\text{ }^{\circ}\text{C}$ )。 $^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$   $12.99$  (s,  $1\text{H}$ ,  $\text{COOH}$ ),  $8.04$  (s,  $2\text{H}$ ,  $2\times\text{CH}=\text{N}$ ),  $7.66\sim 7.55$  (m,  $2\text{H}$ ),  $7.50$  (ddd,  $J=8.1, 2.1, 0.8\text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $2.42$  (s,  $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ )。

### 1.2.3 (R)-5-甲基-4-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(化合物5)的合成

向  $250\text{ mL}$  反应瓶中加入  $40\text{ mL}$   $N,N$ -二甲基甲酰胺、 $10.00\text{ g}$  ( $0.05\text{ mol}$ ) 化合物 3,  $10.33\text{ g}$  ( $0.054\text{ mol}$ ) EDCI 和  $7.30\text{ g}$  ( $0.054\text{ mol}$ ) HOBt, 室温搅拌  $30\text{ min}$ 。加入  $14.87\text{ g}$  ( $0.15\text{ mol}$ )  $N$ -甲基吗啉、 $10.55\text{ g}$  ( $0.05\text{ mol}$ ) 化合物 4, 室温搅拌  $5\text{ h}$ 。采用 TLC(展开剂:  $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:1$ ) 监测反应完毕。向反应液中缓慢加入  $400\text{ mL}$  水, 搅拌析晶, 冷却至  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  搅拌  $1\text{ h}$ , 抽滤, 经干燥后得到  $17.86\text{ g}$  白色固体, 收率为  $91.23\%$  (文献[18]收率为  $87\%$ ), 熔点为  $124\sim 127\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $7.87$  (m,  $1\text{H}$ ),  $7.81\sim 7.71$  (m,  $2\text{H}$ ,  $2\times\text{CH}=\text{N}$ ),  $7.30$  (m,  $1\text{H}$ ),  $7.21\sim 7.05$  (m,  $1\text{H}$ ),  $4.93\sim 3.46$  (m,  $4\text{H}$ ,  $2\times\text{CH}_2$ ),  $3.39\sim 2.85$  (m,  $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ),  $2.40$  (s,  $3\text{H}$ ,  $\text{Ar-CH}_3$ ),  $1.75$  (s,  $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ),  $1.52\sim 1.36$  (m,  $9\text{H}$ ,  $3\times\text{CH}_3$ ),  $1.30\sim 1.04$  (m,  $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ )。

### 1.2.4 苏沃雷生(化合物1)的合成

向  $250\text{ mL}$  反应瓶中加入  $70\text{ mL}$  乙腈、 $13.50\text{ g}$  ( $0.03\text{ mol}$ ) 化合物 5 和  $6.20\text{ g}$  ( $0.036\text{ mol}$ ) 对甲苯磺酸,

室温搅拌 12 h,采用 TLC(展开剂:V(石油醚):V(乙酸乙酯)=1:1)监测反应完毕。向反应液中加入 4.55 g(0.045 mol)三乙胺、6.77 g(0.036 mol)化合物 6,升温至 65 °C 搅拌 1 h,采用 TLC(展开剂:V(石油醚):V(乙酸乙酯)=1:1)监测反应完毕。冷却至室温,加入 350 mL 水,搅拌析晶,冷却至 10~15 °C 搅拌 3 h,抽滤,经干燥后得到白色固体 13.76 g,收率为 89.76%,纯度为 99.89%(文献[13]纯度为 99.6%),熔点为 152~153 °C(文献[13]熔点为 153 °C)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (m, 1H), 7.76~7.67 (m, 2H), 7.36~7.27 (m, 2H, 2×CH=N), 7.21~7.01 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 5.11~4.48 (m, 1H, CH), 4.28~2.99 (m, 6H, 3×CH<sub>2</sub>), 2.44~2.35 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37~1.08 (m, 3H, CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>C-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.40, 163.07, 147.52, 144.79, 138.20, 135.61, 130.59, 129.38, 128.95, 128.11, 122.56, 122.12, 120.30, 116.23, 109.22, 52.23, 47.08, 43.86, 41.04, 36.30, 21.04, 19.93。

## 2 结果与讨论

### 2.1 2-碘-5-甲基苯甲酸(化合物 2)合成中影响因素的讨论

通过重氮化反应和碘代反应制得化合物 2,由于 Cl<sup>-</sup> 和 Br<sup>-</sup> 的亲核能力较 I<sup>-</sup> 弱,氯化钾和溴化钾很难与重氮盐进行卤代反应,常常需要加入亚铜盐进行催化,因此实验选择碘化钾制备化合物 2。为了抑制原料的自身偶合,使原料全部转化,本实验采用 1.2 eq 亚硝酸钠进行重氮化反应,主要考察此条件下碘化钾用量对反应收率的影响,结果如表 1 所示。

由表 1 可知,随着碘化钾用量的增加,收率也随之增加,当碘化钾用量为 1.4 eq 时,收率较高,继续增加碘化钾的用量,对收率无明显影响。从反应成本考虑,最终选择采用 1.4 eq 碘化钾进行反应。

### 2.2 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(化合物 3)合成中影响因素的讨论

此反应为 Ullmann 反应,使用碘化亚铜作为催化剂构建 C—N 键。文献[13]中采用四氢呋喃和 N,N-二甲基甲酰胺的混合溶液作为溶剂,考虑到反应物溶解性对反应的影响,本反应采用 N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂进行实验,主要考察反应温度对收率的影响,结果如表 2 所示。

由表 2 可知,温度较低时,原料反应不完全,收率较低;当温度达到 100 °C 时,收率较高,继续升高温度对收率无明显影响。因此,反应温度选择 100 °C 为最优条件。

### 2.3 苏沃雷生(化合物 1)合成中影响因素的讨论

化合物 3 和化合物 4 缩合生成化合物 5,化合物 5 先进行脱保护反应得到相应的胺,再与化合物 6 发生亲核取代反应得到苏沃雷生。本研究在参照文献[29]中脱 Boc 方法的基础上,考察了脱保护试剂的种类及其用量对脱保护反应的影响,结果如表 3 和表 4 所示。为了降低反应成本、便于下一步亲核取代反应操作,采用乙腈作为溶剂,与 1.2 eq 的对甲苯磺酸进行脱保护反应,实现两步反应“一锅法”完成亲核取代反应制备苏沃雷生。

表 1 碘化钾用量对收率的影响

Tab.1 Effect of the amount of potassium iodide on the yield

编号	n(2-氨基-5-甲基苯甲酸):n(碘化钾)	收率/%
1	1:1.2	89.59
2	1:1.3	91.23
3	1:1.4	92.31
4	1:1.5	92.36
5	1:1.6	92.32

表 2 反应温度对收率的影响

Tab.2 Effect of reaction temperature on the yield

编号	温度/°C	收率/%
1	80	47.87
2	90	55.28
3	100	63.47
4	110	63.41

表 3 脱保护试剂种类对收率的影响

Tab.3 Effect of the type of deprotection reagent on the yield

编号	脱保护试剂	收率/%
1	三氟乙酸-二氯甲烷	92.91
2	盐酸-乙酸乙酯	91.78
3	对甲苯磺酸-乙腈	93.02

表4 对甲苯磺酸用量对收率的影响

Tab.4 Effect of the amount of *p*-toluenesulfonic acid on the yield

编号	<i>n</i> (化合物5) : <i>n</i> (对甲苯磺酸)	收率/%
1	1 : 1	89.31
2	1 : 1.1	91.74
3	1 : 1.2	93.02
4	1 : 1.3	93.06
5	1 : 1.4	93.05

### 3 结 语

以2-氨基-5-甲基苯甲酸为起始原料,对苏沃雷生的合成工艺进行了研究。通过重氮化碘代反应制备了2-碘-5-甲基苯甲酸,2-碘-5-甲基苯甲酸经过 Ullmann 反应、酰胺化反应得到(R)-5-甲基-4-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯,最后经“一锅法”完成脱保护及亲核取代两步反应得到苏沃雷生,反应总收率为47.99%,产品纯度为99.89%,目标化合物经<sup>1</sup>H-NMR和<sup>13</sup>C-NMR得到结构确证。

本文对关键工艺参数进行了优化,采用直接结晶法获得了中间体及产物,克服了已有文献中柱层析纯化方法的局限性,降低了反应成本,简化了实验操作,为工业化生产奠定了基础。

今后还需在增大投料规模上,对苏沃雷生的合成进行进一步研究,并对可能发生的副反应进行更为深入的探讨。

### 参考文献/References:

- [1] LAUGSAND L E, VATTEN L J, PLATOUC, et al. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: A population study[J]. Circulation, 2011, 124(19): 2073-2081.
- [2] VGONTZAS A N, LIAO D, PEJOVIC S, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(11): 1980-1985.
- [3] MASTERS P A. In the clinic:Insomnia[J]. Annals of Internal Medicine, 2014,161(7): ITC1-ITC15.
- [4] 谢承双.抗失眠药物的临床应用[J].中国医药指南,2013,11(17): 490.
- [5] US FDA.FDA Approves New Type of Sleep Drug, Belsomra[EB/OL]. <https://www.rxlist.com/script/main/art.asp?articlekey=180046>, 2014-08-13.
- [6] MICHELSON D, SNYDER E, PARADIS E, et al. Safety and efficacy of Suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: A phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(5): 461-471.
- [7] BERGMAN J M, BRESLIN M J, COLEMAN P J, et al. Substituted Diazepam Orexin Receptor Antagonists[P]. US: 20080132490, 2008-06-05.
- [8] IQBAL J, DAHANUKAR V H, ORUGANTI S, et al. Process for the Preparation of Suvorexant and Intermediates Useful in the Synthesis of Suvorexant[P]. WO: 2015008218, 2015-01-22.
- [9] BARTH R, HÖFERL-PRANTZ K, RICHTER F, et al. Novel Route of Synthesis for the Preparation of Suvorexant[P]. WO: 2016020406, 2016-02-11.
- [10] 陈志勇,王春燕,王聪.一种制备 Suvorexant 中间体及其类似物的方法[P].中国专利:106866632,2017-06-20.
- [11] 何必飞,刘光元,樊玉平,等.一种制备 N-杂环化合物的方法[P].中国专利:107304204,2017-10-31.
- [12] COX C D, BRESLIN M J, WHITMAN D B, et al. Discovery of the dual orexin receptor antagonist [(7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone(MK-4305) for the treatment of insomnia[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53(14): 5320-5332.
- [13] BAXTER C A, CLEATOR E, BRANDS K M J, et al. The first large-scale synthesis of MK-4305: A dual orexin receptor antagonist for the treatment of sleep disorder[J]. Organic Process Research & Development,2011,15(2): 367-375.



- [14] BAXTER C A, CLEATOR E, KRASKA S W, et al. Process for the Preparation of an Orexin Receptor Antagonist[P]. WO: 2012148553, 2012-11-01.
- [15] FLEITZ F, MANGION I, YIN J. Process for the Preparation of an Intermediate for an Orexin Receptor Antagonist[P]. WO: 2013169610, 2013-11-14.
- [16] 王志龙. Suvorexant 的合成工艺研究[D]. 天津:天津工业大学, 2016.
- [17] 田国栋. 抗失眠药物苏沃雷生的合成工艺研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2017.  
TIAN Guodong, Synthesis Method's Research of Anti-insomnia Drug Suvorexant[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2017.
- [18] MINEHIRA D, TAKAHARA S, ADACHI I, et al. Laboratory and practical synthesis of Suvorexant, a selective dual orexin receptor antagonist[J]. Tetrahedron Letters, 2014, 55(42): 5778-5780.
- [19] CHEN Yin, ZHOU Yan, LI Junhong, et al. Facile synthesis of Suvorexant, an orexin receptor antagonist, via a chiral diazepane intermediate[J]. Chinese Chemical Letters, 2015, 26(1): 103-107.
- [20] 林建平, 郭效文, 高晓飞, 等. 苏沃雷生中间体化合物及其制备方法[P]. WO: 2017133620, 2017-08-10.
- [21] 张桂森, 刘笔锋, 周言. 用于制备 Suvorexant 的化合物及其制备方法[P]. 中国专利: 103923068, 2014-07-16.
- [22] 常松, 王喆明, 魏勇, 等. 一种原料药苏沃雷生的制备方法[P]. 中国专利: 107298678, 2017-10-27.
- [23] KUDUK S D, REGER T S, SKUDLAREK J W. Methyl Diazepane Orexin Receptor Antagonists[P]. WO: 2016085784, 2016-06-02.
- [24] 刘开湘, 马红敏, 李凯. 手性高哌嗪环的制备方法[P]. 中国专利: 105367506, 2016-03-02.
- [25] 刘开湘, 周易遂, 李凯. 5 氯-2-[5-(R)-甲基-1, 4 二氮杂环庚烷-1-]苯并恶唑的制备方法[P]. 中国专利: 105330657, 2016-02-17.
- [26] 刘瑞星, 王思宇, 张美慧. 苏沃雷生合成路线图解[J]. 中国药物化学杂志, 2015, 25(6): 485-487.  
LIU Ruixing, WANG Siyu, ZHANG Meihui. Graphical synthetic route of Suvorexant[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 25(6): 485-487.
- [27] 相延英, 金晓东, 张燕, 等. 苏沃雷生合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(4): 489-492.  
XIANG Yanying, JIN Xiaodong, ZHANG Yan, et al. Graphical synthetic route of Suvorexant[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2016, 47(4): 489-492.
- [28] KATRITZKY A R, SAVAGE G P, GALLOS J K, et al. Convenient large scale preparation of 5-methyl-and 4-nitro-2-iodosobenzoic and of 4-nitro-2-iodoxybenzoic acids[J]. Organic Preparations and Procedures International, 1989, 21(2): 157-162.
- [29] 张勇, 张俏艳, 刘甜甜. 氟吡菌酰胺的合成工艺改进[J]. 河北科技大学学报, 2017, 38(3): 263-268.  
ZHANG Yong, ZHANG Qiaoyan, LIU Tiantian. Improvement of the synthetic process of fluopyram[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2017, 38(3): 263-268.