研究论文

盐酸达利雷生的有关物质合成及杂质控制

周万成，潘海波，何　可，包　涵，裘鹏程*
（中国医药工业研究总院，上海 201203）

摘要：为控制双食欲素受体拮抗药盐酸达利雷生（**1**）原料药的质量，对 **1** 中间体和 API 杂质进行研究。通过与对照品比较，鉴定出 1 个中间体杂质为 2- 羟基 -5- 甲氧基苯甲酸（**13**）；同时定向合成了 2 个难去除的中间体杂质，分别是 5- 甲氧基 -*N*,*N*- 二甲基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯甲酰胺（**16**）和（*S*）-1-［5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯甲酰基］-*N*,*N*,2- 三甲基吡咯烷 -2- 甲酰胺（**24**）。4 个 API 杂质分别鉴定为：（*S*）-［2-（5- 氯 -4- 甲基 -1H- 苯并［*d*］咪唑 -2- 基）-2- 甲基吡咯烷 -1- 基］-［5- 甲氧基 -2-（1*H*-1,2,3- 三唑 -1- 基）苯基］甲酮盐酸盐（**25**）、（*S*）-（2- 溴 -5- 甲氧基苯基）［2-（5- 氯 -4- 甲基 -1*H*- 苯并［*d*］-咪唑 -2- 基）-2- 甲基吡咯烷 -1- 基］甲酮盐酸盐（**26**）、（*R*）-［2-（5- 氯 -4- 甲基 -1*H*- 苯并［*d*］咪唑 -2- 基）-2- 甲基吡咯烷 -1- 基］［5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯基］甲酮盐酸盐（**27**）和（*S*）-［5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯基］［2- 甲基 -2-（4- 甲基 -1*H*- 苯并［*d*］咪唑 -2- 基）吡咯烷 -1- 基］甲酮盐酸盐（**29**）；2 个降解杂质分别为：5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）-苯甲酸（**4**）和（*S*）-5- 氯 -4- 甲基 -2-（2- 甲基吡咯烷 -2- 基）-1*H*- 苯并［*d*］咪唑（**30**）。该文首次报道了杂质 **16**、**24**、**25**、**26**、**27**、**29** 的合成与表征，同时首次揭示了 **1** 在高温碱性条件下的降解现象。对含水量、反应温度、反应时间等条件进行控制，并通过重结晶与洗涤操作，可将 **1** 中上述杂质的含量控制在 0.1% 以下。

关键词：盐酸达利雷生；双食欲素受体拮抗药；抗失眠药；有关物质；合成
中图分类号：TQ460.6；R971^{+}.3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)08-0893-12
引用：周万成, 潘海波, 何可, 等. 盐酸达利雷生的有关物质合成及杂质控制[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(8): 893-904.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.08.003

Synthesis of Related Substances and Impurity Control of Daridorexant Hydrochloride

ZHOU Wancheng, PAN Haibo, HE Ke, BAO Han, QIU Pengcheng*
(*China State Institute of Pharmaceutical Industry Shanghai 201203*)

ABSTRACT: To control the quality of daridorexant hydrochloride (**1**), a dual orexin receptor antagonist, investigations on the impurities of intermediates and API were carried out in this study. An intermediate impurity was identified as 2-hydroxy-5-methoxybenzoic acid (**13**) by comparison with a reference standard. A series of impurities were synthesized, including two difficult-to-remove intermediate impurities, namely 5-methoxy-*N*,*N*-dimethyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl) benzamide (**16**) and (*S*)-1-[5-methoxy-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl) benzoyl]-*N*,*N*,2-trimethylpyrrolidine-2-carboxamide (**24**). Four API impurities were also identified, including (*S*)-[2-(5-chloro-4-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-methylpyrrolidin-1-yl][5-methoxy-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) phenyl]methanone hydrochloride (**25**), (*S*)-(2-bromo-5-methoxyphenyl)[2-(5-chloro-4-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-methylpyrrolidin-1-yl]methanone hydrochloride (**26**), (*R*)-[2-(5-chloro-4-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-methylpyrrolidin-1-yl][5-methoxy-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl) phenyl]methanone hydrochloride (**27**), and (*S*)-[5-methoxy-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl) phenyl][2-methyl-2-(4-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) pyrrolidin-1-yl]methanone hydrochloride (**29**). In addition, two degradation impurities were isolated, including 5-methoxy-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl) benzoic acid (**4**) and (*S*)-5-chloro-4-methyl-2-(2-methylpyrrolidin-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (**30**). The synthesis and structural characterization of impurities **16**, **24**, **25**, **26**, **27** and **29** were reported for the first time in this work. The degradation behavior of compound **1** under high-temperature alkaline conditions was revealed. By controlling parameters such as water content, temperature and reaction time, together

with recrystallization or washing operations, the contents of the above-mentioned impurities in the final product can be controlled below 0.1%.

Key Words: daridorexant hydrochloride; dual orexin receptor antagonist; hypnotics; related substance; synthesis

盐酸达利雷生（daridorexant hydrochloride，**1**）是一种新型的双食欲素受体拮抗药（dual orexin receptor antagonist，DORA），由瑞士 Idorsia 公司原研。2022 年，**1** 经美国 FDA 批准用于治疗成人失眠[1]。**1** 通过竞争性拮抗下丘脑中的食欲素 -1 和食欲素 -2 受体，选择性抑制觉醒信号，促进睡眠的启动与维持，且不显著改变睡眠结构[2]。与传统镇静催眠药物（如苯二氮䓬类药物）相比，**1** 对睡眠 - 觉醒节律的调节更精准，在临床研究中展现出改善夜间睡眠、日间功能的双重优势，而潜在的依赖性和宿醉效应风险低[3]。

本研究在文献[4-5]以及课题组前期合成工艺研究的基础上，系统性地对 **1** 有关物质进行了研究。**1** 的合成路线如图 1 所示。

以 2- 溴 -5- 甲氧基苯甲酸（**2**）为起始原料，与 1,2,3- 三唑（**3**）经 Ullmann 反应，得中间产物 5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯甲酸（**4**）。**4** 在甲苯中与二氯亚砜反应得 5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯甲酰氯（**5**）。**5** 在甲苯 / 水两相体系中与（*S*）-2- 甲基脯氨酸甲酯盐酸盐（**6**）缩合，在碱性条件下水解脱去酯基并酸化得到（*S*）-1-[5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯甲酰]-2- 甲基吡咯烷 -2- 羧酸（**8**）。**8** 与二氯亚砜反应得（*S*）-1-[5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯甲酰]-2- 甲基吡咯烷 -2- 羰酰氯（**9**）。**9** 与 4- 氯 -3- 甲苯 -1,2- 二胺（**10**）缩合，得（*S*）-*N*-（2- 氨基 -4- 氯 -3- 甲基苯基）-1-[5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯甲酰基]-2- 甲基吡咯烷 -2- 甲酰胺（**11**）。最后，在乙醇中加入浓盐酸，**11** 脱水、关环，结晶得目标产物 **1**。总收率 46.0%（以 **2** 计），纯度 99.98%。

目前 **1** 尚未有药典标准，为了加强 **1** 的质量控制、提高临床用药安全性，需要对其各步中间体及 API 杂质进行研究。

①中间体杂质研究如下。

第一步反应，在制备 **4** 时会产生 *N*[1]- 异构体杂质，即 5- 甲氧基 -2-（1,2,3- 三唑 -1- 基）苯甲酸（**12**），二者性质相似，需控制其小于 5%。同时，由于该反应过程中需要加入少量水，而 **2** 会与水发生水解取代反应产生杂质，结合反应机制、LC-MS 测得的相对分子质量开展综合分析，并经 HPLC 法与对照品比较，证实该杂质为 2- 羟基 -5- 甲氧基苯甲酸（**13**）。因此，此步骤应控制加水量小于 5%，再通过结晶纯化，使杂质 **13** 的含量小于 0.1%。另外，未反应完全的原料 **2** 也会进入后续反应。因此，在反应尽可能完全转化的基础上，可通过结晶操作控制 **2** 含量小于 0.5%。上述杂质的产生及后续转化，具体如图 2 所示。

第二步与第五步反应，将化合物 **4** 与 **8** 进行酰氯化反应时，需要加入少量 DMF 进行催化。当反应时间过长或温度过高时，DMF 可能分解产生二甲胺[6]，而二甲胺可分别与酰氯 **5** 和 **9** 经酰胺化反应生成杂质 5- 甲氧基 -*N*,*N*- 二甲基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）-苯甲酰胺（**16**）与（*S*）-1-[5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯甲酰基]-*N*,*N*,2- 三甲基吡咯烷 -2- 甲酰胺（**24**），如图 3 所示。杂质 **16** 与 **24** 难以通过洗涤去除，因此反应过程中应采用低沸点溶剂，或避免长时间加热，控制温度不超过 70 ℃，从而控制 **16** 与 **24** 小于 0.1%。

第二步反应，在制备酰氯中间体 **5** 时，第一步反应中带入的杂质 **12** 与未完全反应的原料 **2** 均会参与后续反应，生成对应的酰氯：5- 甲氧基 -2-（1,2,3- 三唑 -1- 基）苯甲酰氯（**14**）和 2- 溴 -5- 甲氧基苯甲酰氯（**15**）。该步骤所得的酰氯中间体无需分离和纯化，可直接投入下一步反应，因此杂质 **14** 与 **15** 均

收稿日期：2026-02-04

作者简介：周万成，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：裘鹏程，研究员，博士生导师，从事药物绿色产业化合成工艺及质量控制研究。

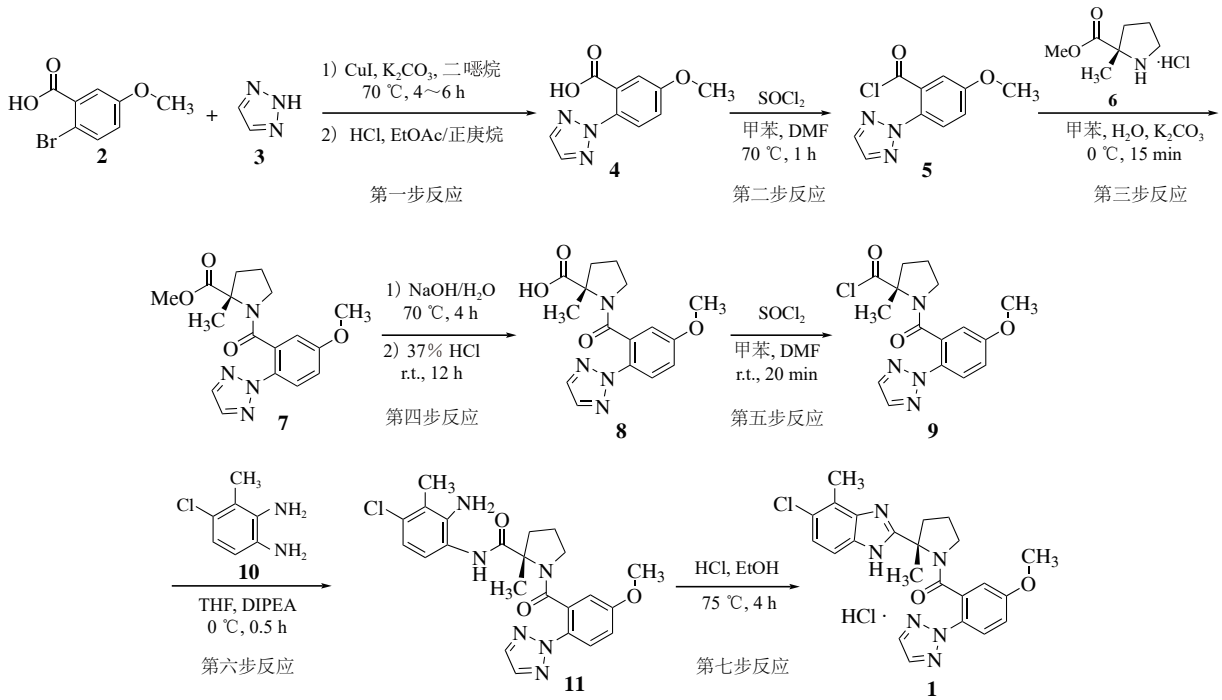


图 1　1 的合成路线

Fig.1　The Synthetic Route of **1**

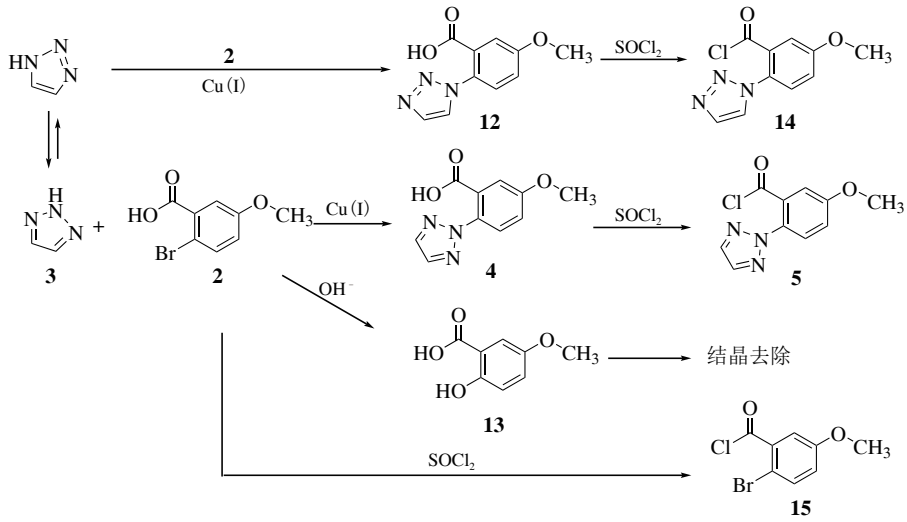


图 2　合成 4 时产生的杂质及后续转化

Fig.2　Impurities Generated during the Synthesis of **4** and Their Subsequent Transformations

会随之带入后续反应中。

第三和第四步反应通过缩合反应与水解反应制备中间体 **8** 时，杂质 **14**、**15** 会反应生成 **8** 的 N^1- 位置异构体杂质和溴代杂质，即 (*S*)-1-[5- 甲氧基 -2-(1*H*-1,2,3- 三唑 -1- 基）苯甲酰基]-2- 甲基吡咯烷 -2- 甲酸 (**17**) 和 (*S*)-1-(2- 溴 -5- 甲氧基苯甲酰基)-2- 甲基吡咯烷 -2- 甲酸 (**18**)。由于原料 **6** 在其自身的合成制备过程中可能发生外消旋化 [7]，生成手性异构杂质 (*R*)-2- 甲基脯氨酸甲酯 (**19**)，该杂质也会参与第三步反应，产生 **8** 的手性异构体杂质 (*R*)-1-[5-

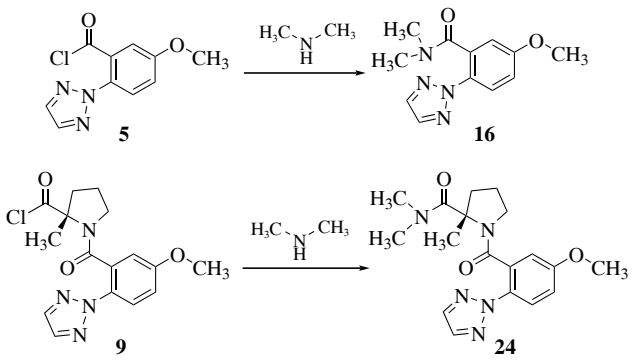


图 3　杂质 16 和 24 的生成

Fig.3　The Generation of Impurities **16** and **24**

甲氧基 -2-(2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基) 苯甲酰基]-2- 甲基吡咯烷 -2- 甲酸 (**20**)。杂质 **14**、**15**、**17**、**18**、**20** 的产生机制如图 4 所示。此外，原料 **6** 中也可能存在未完全酯化的杂质，即 (*S*)-2- 甲基脯氨酸盐酸盐 (**31**)。杂质 **31** 参与缩合反应得到的产物主要为中间体 **8**。经尝试，若直接使用未酯化保护的 **31** 与 **5** 进行缩合，会产生酸酐等副产物，反应较杂、收率较低。因此，在缩合反应中，将原料 **6** 中 **31** 的含量应控制在 5% 以下，可避免酸酐等副产物的影响，产生的少量中间体 **8** 为后续水解反应的产物，无需去除。杂质 **17**、**18**、**20** 可通过重结晶控制在 0.1% 以下，但该操作会使收率降低。后续制备中间体 **11** 的步骤中，用异丙醇进行重结晶时能够 (使杂质 **17**、**18**、**20**) 降至 0.5% 以下；并且，**11** 在脱水、关环制备终产品过程中，使用乙醇进行结晶，可将对应杂质降至 0.1% 以下，因此在该步骤无需刻意控制。

第五步反应，在制备酰氯中间体 **9** 时，杂质 **17**、**18**、**20** 会分别生成对应的酰氯杂质 (*S*)-1-[5- 甲氧基 -2-(1*H*-1,2,3- 三唑 -1- 基) 苯甲酰基]-2- 甲基吡咯烷 -2- 甲酰氯 (**21**)、(*S*)-1-(2- 溴 -5- 甲氧基苯甲酰基)-2- 甲基吡咯烷 -2- 甲酰氯 (**22**)、(*R*)-1-[5- 甲氧基 -2-(2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基) 苯甲酰基]-2- 甲基吡咯烷 -2- 甲酰氯 (**23**)。该步骤所得酰氯中间体也不需分离和纯化，直接投入下一步反应，因此杂质 **17**、**18**、**20** 也会随之带入后续反应当中。

②原料药杂质。

在第六、七步反应中，中间体 **9** 与原料 **10** 进行缩合，并在酸性条件下脱水关环，经过结晶得到终产品 **1**。在该过程中，由第五步反应中带入的杂质 **21**、**22**、**23** 也可与原料 **10** 经缩合反应并脱水环合，分别生成 **1** 的 N^1- 位置异构体 (*S*)-[2-(5- 氯 -4- 甲基 -

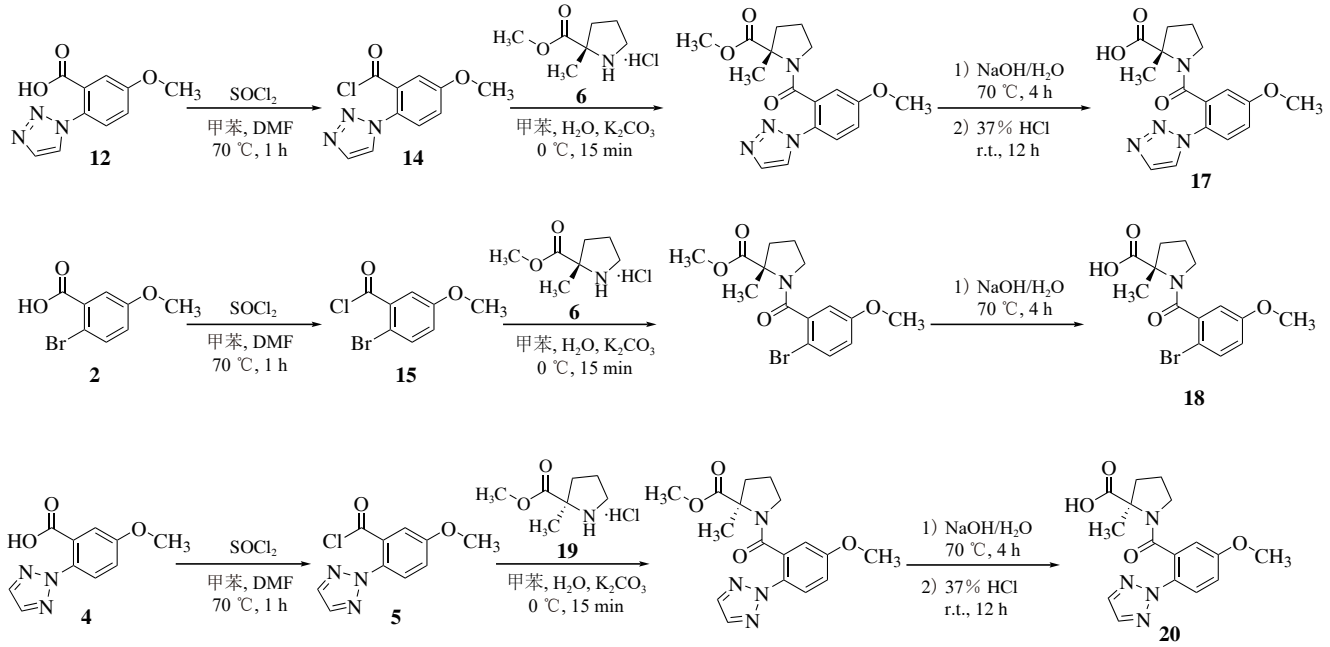


图 4　杂质 14、15、17、18 和 20 的生成

Fig.4　Generation of Impurities **14**, **15**, **17**, **18** and **20**

1*H*- 苯并［*d*］咪唑 -2- 基）-2- 甲基吡咯烷 -1- 基］［5- 甲氧基 -2-（1*H*-1,2,3- 三唑 -1- 基）苯基］甲酮盐酸盐（**25**）、溴代杂质（*S*）-（2- 溴 -5- 甲氧基苯基）［2-（5- 氯 -4- 甲基 -1*H*- 苯并［*d*］咪唑 -2- 基）-2- 甲基吡咯烷 -1- 基］甲酮盐酸盐（**26**）和 **1** 的手性异构体（*R*）-［2-（5- 氯 -4- 甲基 -1*H*- 苯并［*d*］咪唑 -2- 基）-2- 甲基吡咯烷 -1- 基］［5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）-苯基］甲酮盐酸盐（**27**）。

另外，由于原料 **10** 的合成制备过程 [8-10] 中可能产生脱氯杂质 3- 甲基苯 -1,2- 二胺（**28**），具体如图 5 所示。杂质 **28** 会参与第六和第七步反应，导致脱氯杂质（*S*）-［5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯基］［2- 甲基 -2-（4- 甲基 -1*H*- 苯并［*d*］咪唑 -2- 基）-吡咯烷 -1- 基］甲酮盐酸盐（**29**）的生成。

在 **1** 的制备过程中，用无水乙醇进行重结晶，通过梯度降温实现缓慢析晶，并用乙醇充分洗涤滤饼，可将上述杂质（**25** ～ **29**）的含量控制为小于 0.1%，总杂小于 0.5%。

杂质 **12** ～ **29** 的产生过程与控制如图 6 所示。

对 **1** 进行强制降解，在高温、酸、光照、氧化等降解条件下未见明显降解杂质，仅在碱性条件，主峰含量降至 99.5% 以下。将 **1** 在氢氧化钠水 / 甲醇溶液中回流 48 h，得 2 种碱降解杂质。其中 1 种杂质的 HPLC 保留时间与中间体 **4** 相同，因此推测另 1 种杂质可能为（*S*）-5- 氯 -4- 甲基 -2-（2- 甲基吡咯烷 -2- 基）-1*H*- 苯并［*d*］咪唑（**30**）。通过文献 [11] 方法制备了杂质 **30** 对照品，并经过 HPLC 图谱与核磁图谱比对，确认 2 种杂质为中间体 **4** 与杂质 **30**。**1** 在碱性、高温条件下降解产生 **4** 与 **30** 的反应路线如图 7 所示。因此，为避免碱性降解杂质的产生，在 **1** 的贮存和制剂生产过程中应规避高温与强碱性环境。

③杂质定向合成。

杂质 **12** 为 **4** 的异构体。在制备 **4** 的反应过程阶段，**12** 以钾盐形式存在于体系中。**12** 钾盐在二噁烷中的溶解度高于 **4** 钾盐，因此可将母液浓缩后调酸使其析出，再通过甲苯打浆获得较纯的 **12**。杂质 **13** 为常见化合物，可直接购买获得。

对二甲胺盐酸杂质 **16**、**24** 和 N^1- 异构体杂质 **25**、溴代杂质 **26**、手性异构体杂质 **27**，以及脱氯杂质 **29** 进行定向合成。其中，手性异构体杂质 **27** 的合成沿用 **1** 的工艺路线（图 1），仅将原料 **6** 更换为手性异构体 **19**，其余试剂、操作等均相同。杂质 **16**、**24**、**25**、**26**、**27**、**29** 的合成路线如图 8 所示。

降解杂质 **4** 与 **30** 均为文献 [11] 报道的 **1** 合成中间体，可参考文献方法合成。

上述杂质均通过 ^{1}H NMR 和 MS 进行结构确证，可对 **1** 的生产控制和质量标准制定提供一定参考。其中，N^1- 异构体杂质 **25**、溴代杂质 **26**、手性异构杂质 **27** 与脱氯杂质 **29**，以及二甲胺衍生杂质 **16**、**24** 的合成与表征均未见报道。

实验部分

5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯甲酸（4）

室温，将化合物 **2**（100.0 g，0.43 mol，上海泰坦科技股份有限公司）、二噁烷（1.5 L）、碳酸钾（150.0 g，1.09 mol）、氧化亚铜（6.0 g，41.93 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）、水（5 mL）加至 2 L 三颈烧瓶中，搅拌，加热至 40 ℃。加入化合物 **3**（60.0 g，0.86 mol，上海泰坦科技股份有限公司），升至 70 ℃，反应 4 h，降至室温，过滤，滤液保留，待用；滤饼于 55 ℃ 鼓风烘干，用水（1 L）溶解，用浓盐酸调至 pH 值小于 1，用乙酸乙酯（1 L）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至 250 mL，搅拌

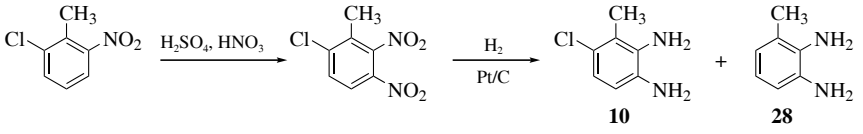


图 5 杂质 28 的生成

Fig.5 The Generation of Impurity **28**

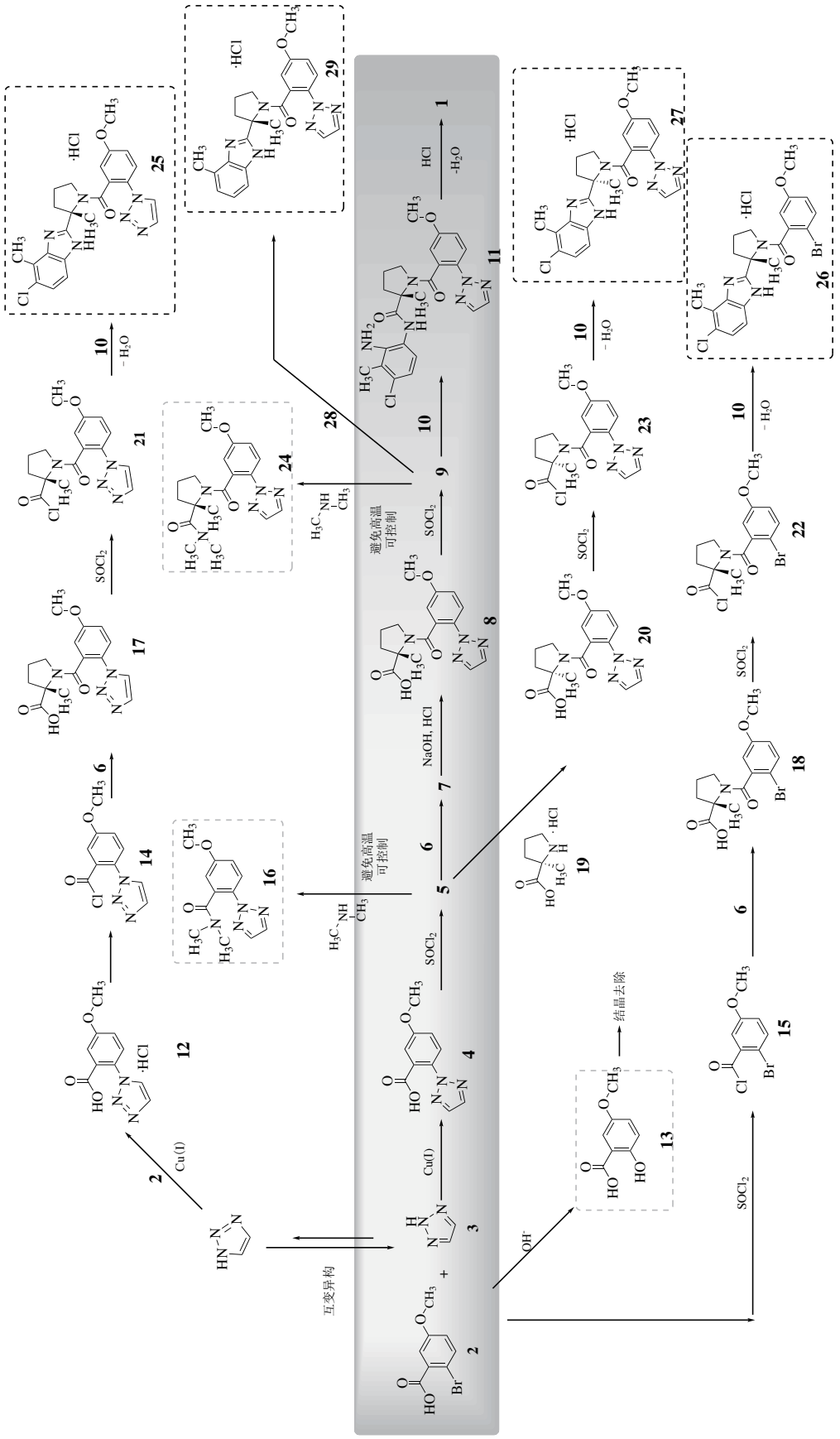
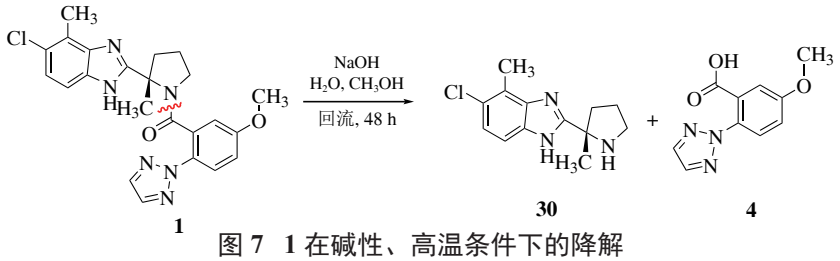


图 6　杂质 12 ～ 29 的产生与控制

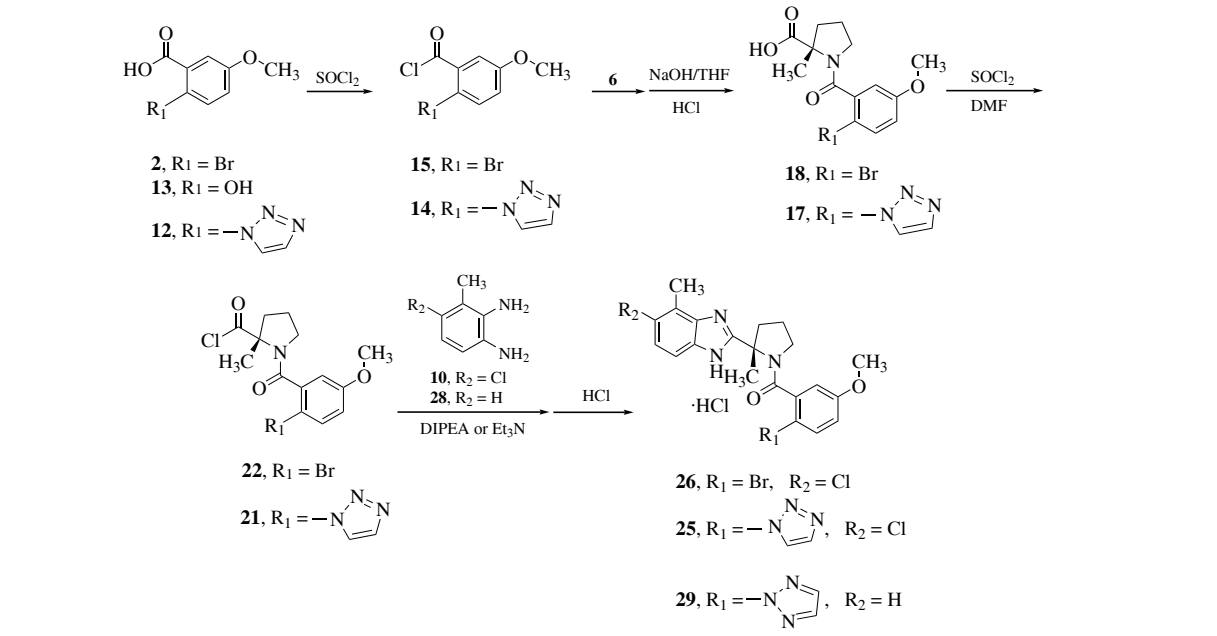
Fig.6　The Generation and Control of Impurities **12** – **29**

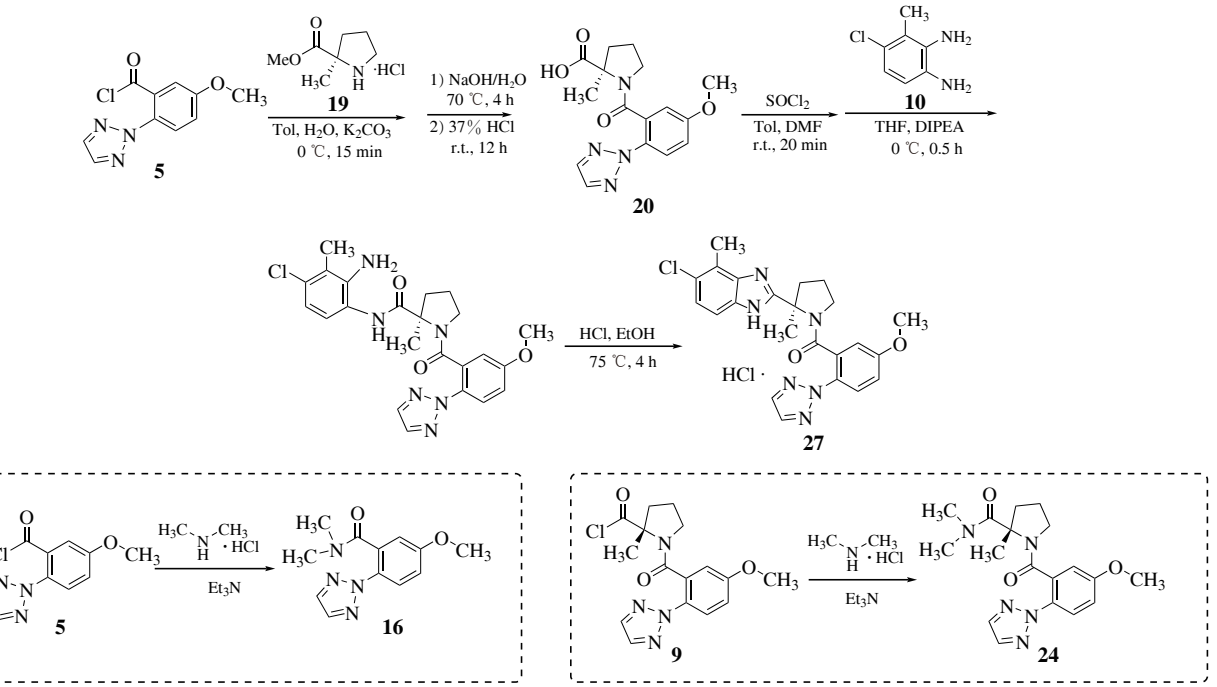


1 **30** **4**

图 7 1 在碱性、高温条件下的降解

Fig.7 Degradation of **1** under Alkaline and High-temperature Conditions





DIPEA 为 *N*,*N*- 二异丙基乙胺（*N*,*N*-disopropyle thylamine）

图 8 杂质 16、24、25、26、27 和 29 的合成路线

Fig.8 The Synthetic Routes of Impurities **16**, **24**, **25**, **26**, **27** and **29**

下滴加正庚烷（1.25 L），析出白色固体。过滤，滤液于 50 ℃减压干燥，得白色至淡黄色固体，即化合物 **4**（70.0 g，74.5％）。mp 129.7 ～ 131.2 ℃（文献[4]：130 ℃）。纯度 96.69％［HPLC 归一化法：色谱柱 ChromCore 120 C_{18} 柱（4.6 mm×50 mm，3 μm）；流动相 A 为 0.1％甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—1.0 min，A 95％；1.0—12.0 min，A 95％—10％；12.0—15.0 min，A 10％—95％）；柱温 30 ℃；检测波长 254 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 5 μL。保留时间为 5.1 min］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 13.01 ～ 13.22（br s, 1H），8.02（s, 2H），7.64（d, J= 8.7 Hz, 1H），7.23 ～ 7.28（m, 2H），3.87（s, 3H）。ESI-MS（m/z）: 220.09［M+H］$^+$。

（*S*）-2- 甲基脯氨酸甲酯盐酸盐（6）

室温，将化合物 **31**（150.0 g，0.91 mol，四川同晟生物医药有限公司）、甲醇（1.5 L）加至 2 L 三颈烧瓶中，搅拌溶清，滴加二氯亚砜（15.0 g，0.12 mol），滴毕，升温至 65 ℃，回流反应 12 h，TLC［展开剂 二氯甲烷、甲醇和乙酸（体积比 40 ∶ 10 ∶ 1）］跟踪反应，降至室温，减压浓缩至最小体积，分批次加入甲醇（50 mL×5），减压浓缩至干，得白色至淡黄色固体，即 **6** 粗品。将 **6** 粗品与甲醇（1.5 L）加至 2 L 三颈烧瓶中，搅拌溶清，滴加二氯亚砜（15.0 g，0.12 mol），滴毕，升温至 65 ℃，回流反应 4 h。反应液降至室温，减压浓缩，析出固体，于 50 ℃鼓风干燥，得白色固体 **6**（163.0 g，100％）。mp 133.6 ～ 135.1 ℃（文献[12]：133 ～ 135 ℃）。纯度 98.90％（手性异构体 **19** 未检出）［HPLC 归一化法：2,4- 二硝基氟苯柱前衍生，色谱柱 CHIRALPAK IC 手性柱（4.6 mm×100 mm，5 μm）；流动相 A 为乙腈，B 为 10％乙腈，梯度洗脱（0—3.0 min，A 0；3.0—30.0 min，A 0—100％；30.0—35.0 min，A 100％；35.0—38.0 min，A 100％—0；38.0—41.0 min，A 0）；柱温 30 ℃；检测波长 360 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。**6** 保留时间为 24.5 min，**31** 保留时间为 23.4 min，**19**（对照品，上海泰坦科技股份有限公司）保留时间为 24.8 min］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 3.86（s, 3H），3.62（t, J=6.6 Hz, 2H），2.38 ～ 2.45（m, 1H），2.20 ～ 2.00（m, 3H），1.85（s, 3H）。ESI-MS（m/z）: 144.10［M+H］$^+$。

（*S*）-1-［5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯甲酰］-2- 甲基吡咯烷 -2- 羧酸（8）

室温，将化合物 **4**（68.3 g，0.31 mol）、甲苯（410 mL）、二氯亚砜（44.5 g，0.37 mol，上海泰坦科技股份有限公司）和 DMF（1.1 g，15.6 mmol）加热至 70 ℃反应 1 h，得含 **5** 甲苯溶液。控温 0 ℃，滴加化合物 **6**（58.8 g，0.33 mol）、碳酸钾（215.6 g，1.56 mol）和水的混合液（680 mL），两相反应后 10 min；升温至 70 ℃，弃去水相，得无色至淡黄色溶液，即 **7** 粗品液。向其中加入氢氧化钠（18.72 g，0.47 mol），于 70 ℃水解 4 h。反应完毕，降至室温，滴加浓盐酸（41 mL），搅拌结晶 12 h，过滤，于 50 ℃减压干燥，得白色晶体 **8**（87 g，82.58％）。mp 178.2 ～ 179.4 ℃（文献[4]：178 ℃）。纯度 99.09％（HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**。保留时间为 5.8 min）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.3（s,1H），8.04（s, 2H），7.79（d, 1H），7.20（dd, J=2.8、8.9 Hz, 1H），6.84（d, 1H），3.88（s, 3H），3.29（m, 1H），2.99（s, 1H），2.04 ～ 2.16（m, 1H），1.66 ～ 1.90（m, 3H），1.47（s, 3H）。ESI-MS（m/z）: 331.12［M+H］$^+$。

4- 氯 -3- 甲苯 -1,2- 二胺（10）

室温，将 DCM（200 mL）和浓硫酸（100 mL）加至 1 L 三颈烧瓶中，再加入 2- 氯 -6- 硝基甲苯（17.1 g，0.2 mol），冰浴条件下滴加发烟硝酸（8.0 g，上海泰坦科技股份有限公司），略微放热，滴毕，升至室温反应 3 h。将反应液缓慢加入冰水混合物（200 g）中，静置分层，用 DCM（25 mL×2）萃取，有机相合并后用饱和氯化钠溶液（50 mL×2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后减压浓缩，于 30 ℃鼓风干燥，得黄色固体（20.6 g）。将该固体和甲醇（200 mL）加至 500 mL 三口烧瓶中，再加入 5％钯炭催化剂［2.0 g，水分 55％，康纳新型材料（杭州）有限公司］，置换氢气后，连接氢气球反应 24 h。过滤，滤液减压浓缩后进行柱色谱［洗脱液 二氯甲烷、甲醇（体积比 10 ∶ 1）］分离，得棕色油状物 **10**（10.56 g，73％）。纯度 98.65％（HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**。保留时间为 4.4 min，脱氯杂质 **28** 保留时间为 2.2 min）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 6.43（q,

J=8.3 Hz, 2H), 4.64(s, 4H), 2.10(s, 3H)。ESI-MS(*m*/*z*): 157.08[M+H]$^+$。

5-甲氧基-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸(12)

将**4**制备过程中保留待用的滤液(多批次合并,约4 L)减压浓缩至最小体积,得淡黄色油状液体,滴加1 mol/L稀盐酸,直至不再产生白色固体,过滤,滤饼用适量冰水洗涤,于50 ℃鼓风干燥,得白色粉状固体(9.95 g),即**12**粗品。将其与甲苯(300 mL)加至500 mL三颈烧瓶中,升至70 ℃,打浆2 h,趁热抽滤;重复上述操作1次。滤饼用冰水(20 mL)洗涤,于80 ℃鼓风干燥12 h,得白色固体**12**(9.08g)。mp 184.9～185.2 ℃。纯度98.97%(HPLC归一化法,条件同化合物**4**。保留时间为4.6 min)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.42(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.51(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.41(d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.30(dd, *J*=8.7、3.0 Hz, 1H), 3.89(s, 3H)。ESI-MS(*m*/*z*): 220.09[M+H]$^+$。

2-羟基-5-甲氧基苯甲酸(13)

杂质**13**的对照品购自上海泰坦科技股份有限公司,批号P2470781,纯度100%(HPLC归一化法,条件同化合物**4**。与**4**的相对保留时间为1.09)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.01(s, 1H), 10.10(s, 1H), 7.30(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.15(d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.90(dd, *J*=2.8、8.7 Hz, 1H), 3.74(s, 3H)。ESI-MS(*m*/*z*): 169.10[M+H]$^+$。

5-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(16)

室温,将化合物**4**(2.19 g,10 mmol)、DCM(50 mL)和催化量的DMF加至100 mL三口烧瓶中,冰浴条件下缓慢滴加二氯亚砜(1.43 g,12 mmol,上海泰坦科技股份有限公司),滴毕,升温至40 ℃,回流2 h。反应液减压浓缩,去除过量二氯亚砜,重新加入DCM 50 mL,室温、搅拌下加入二甲胺盐酸盐(0.82 g,10 mmol,上海泰坦科技股份有限公司),再滴加过量的三乙胺(4.05 g,40 mmol),滴毕,继续搅拌0.5 h,静置分层,有机相用水(50 mL×2)洗涤后,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩,析出白色固体,50 ℃减压干燥,得淡黄色固体**16**(2.10 g,85.3%)。mp 99.8～100.4 ℃。纯度98.59%(HPLC归一化法,条件同化合物**4**。保留时间为6.9 min)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.04(s, 2H), 7.81(d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.17(dd, *J*=8.9、2.9 Hz, 1H), 6.99(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 2.91(s, 3H), 2.66(s, 3H)。ESI-MS(*m*/*z*): 247.12[M+H]$^+$。

(*S*)-1-[5-甲氧基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基]-*N*,*N*,2-三甲基吡咯烷-2-甲酰胺(24)

室温,将化合物**8**(1.65 g,5 mmol)、DCM(50 mL)及催化量的DMF加至100 mL三口烧瓶中,冰浴,缓慢滴加二氯亚砜(0.71 g,6 mmol),滴毕,升温至40 ℃回流反应12 h。反应液减压浓缩,去除过量的二氯亚砜,再加入DCM(50 mL),室温、搅拌下加入二甲胺盐酸盐(0.41 g,5 mmol,上海泰坦科技股份有限公司),再滴加过量的三乙胺(2.02 g,20 mmol),滴毕,继续搅拌0.5 h,依次用水(50 mL×2)和饱和碳酸氢钠溶液(50 mL×2)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩,于50 ℃减压干燥,得黄色油状液体**24**(1.44g,80%)。纯度99.44%(HPLC归一化法,条件同化合物**4**。保留时间为5.7 min)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.01(s, 2H), 7.79(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.18(dd, *J*=9.0、2.8 Hz, 1H), 6.89(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.41～3.52(m, 1H), 3.22～3.31(m, 1H), 3.00(s, 6H), 2.11～2.23(m, 1H), 1.86～1.98(m, 2H), 1.76～1.86(m, 1H), 1.48(s, 3H)。ESI-MS(*m*/*z*): 358.19[M+H]$^+$。

盐酸达利雷生(1)

室温,将化合物**8**(10.0 g,30.0 mmol)、甲苯(50 mL)、DMF(110 mg)加至100 mL三颈烧瓶中,加入二氯亚砜(3.95 g,33 mmol,上海泰坦科技股份有限公司),搅拌20 min溶清,得化合物**9**的甲苯溶液,待下步反应备用。

将化合物**10**(5.6 g,35.9 mmol)溶于THF(60 mL),加入*N*,*N*-二异丙基乙胺(DIPEA,14.30 g,0.11 mol),冰浴条件下搅拌10 min,滴加**9**的甲苯溶液,10 min滴毕,反应0.5 h,加入水(25 mL×2)洗涤,有机相减压浓缩,析出棕色固体,即**11**粗品。将**11**粗品用异丙醇(30 mL)溶解,升温至75 ℃搅拌3 h,缓慢梯度降温至室温,抽滤,滤饼用异丙醇(5 mL)洗涤,50 ℃减压干燥,得类白色固体**11**(11.50 g)。

将化合物 **11** 加入无水乙醇（60 mL），加入 6 mol/L 盐酸（5 mL），升温至 75 ℃反应 4 h，自然降至室温，逐渐析出灰白色固体，过滤，滤饼经冰乙醇（10 mL）洗涤后于 50 ℃减压干燥，得灰色固体 **1**（10.46 g，71.67%）。mp 270.6 ～ 270.9 ℃（文献[4]：277 ℃）。纯度 99.98%［HPLC 归一化法：色谱柱 XBridge C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1%甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0 min，A 99%；0—10.0 min，A 99%—49%；10.0—14.0 min，A 49%—46%；14.0—17.0 min，A 46%—30%；17.0—20.0 min，A 30%—26%；20.0—24.0 min，A 26%；24.0—24.1 min，A 26%—99%；24.1—27.0 min，A 99%）；柱温 30 ℃；检测波长 254 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 5 μL。保留时间为 15.8 min］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.70（d, *J*=8.7 Hz, 1H），7.59（t, *J*=6.6 Hz, 2H），7.52（d, *J*=8.8 Hz, 1H），6.94（dd, *J*=8.9、3.1 Hz, 1H），3.93（q, *J*=8.4 Hz, 1H），3.83（s, 3H），3.29 ～ 3.40（m, 1H），2.78（s, 3H），2.22 ～ 2.31（m, 1H），2.05 ～ 2.19（m, 2H），2.07（s, 3H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 451.16［M+H］$^+$。

（*S*）-［2-（5- 氯 -4- 甲基 -1*H*- 苯并［*d*］咪唑 -2- 基）-2- 甲基吡咯烷 -1- 基］［5- 甲氧基 -2-（1*H*-1,2,3- 三唑 -1- 基）苯基］甲酮盐酸盐（25）

室温，将化合物 **12**（4.0 g，18.26 mmol）、DCM（100 mL）和 DMF（0.2 mL）加至 250 mL 反应瓶中，搅拌，冰浴条件下滴加二氯亚砜（2.39 g，20.09 mmol），升温至 40 ℃回流反应 24 h，减压浓缩以去除过量二氯亚砜，再加入 DCM（100 mL），得 **14** 的 DCM 溶液。室温，向反应液中加入化合物 **6**（3.28 g，18.26 mmol），用三乙胺调至 pH 9 ～ 10，升温至 40 ℃，回流反应 12 h，依次用水（100 mL×2）和饱和碳酸氢钠溶液（100 mL×2）洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩，得棕色油状物。向该棕色油状物中加入 THF（30 mL）和氢氧化钠溶液（1.2 g，75 mL），于 70 ℃反应 12 h。反应液用甲苯（100 mL）洗涤，静置分层后，分取水相，减压去除 THF，用 1 mol/L 盐酸调至 pH 1 左右，析出棕色油状物，用 DCM（10 mL）溶解棕色油状物，静置分层，得棕色有机相。冰浴，向有机相中滴加甲基叔丁基醚（30 mL），搅拌 2 h，析出棕色固体 **17**（2.01g）。

将上述棕色固体 **17**（0.68 g，2.06 mmol）、DCM（5 mL）和催化量的 DMF 加至 25 mL 反应瓶中，搅匀，滴加二氯亚砜（0.30 g，2.50 mmol），搅拌，得含 **21** 的 DCM 溶液。待下步反应备用。

将化合物 **10**（0.39 g，2.47 mmol）、DCM（5 mL）和 DIPEA（1.15 g）加至 25 mL 反应瓶中，冰浴，搅匀，再滴加上述含 **21** 的 DCM 溶液。升至室温，依次用水（10 mL）和饱和碳酸氢钠溶液（10 mL）洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后，减压浓缩得棕色黏稠油状物，用乙醇（5 mL）溶解，再加入浓盐酸（1 mL），升温至 78 ℃，回流反应 12 h。反应液减压浓缩，剩余物用乙醇（5 mL）溶解，加入乙酸乙酯（6 mL），升温至 75 ℃，回流反应 10 min，降至 －10 ℃，抽滤，滤饼于 50 ℃减压干燥，得灰色至黑色固体 **25**（0.32 g，31.92%）。mp 248.2 ～ 249.9 ℃。纯度 97.85%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**。与 **1** 的相对保留时间为 1.13）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.43（s, 1H），7.91（d, *J*=18.0 Hz, 2H），7.65（d, *J*=8.6 Hz, 1H），7.57（dd, *J*=8.8、3.1 Hz, 2H），7.17（dd, *J*=8.8、2.8 Hz, 1H），4.18（q, *J*=8.6 Hz, 1H），3.93（s, 3H），3.50（d, *J*=10.1 Hz, 1H），2.77（s, 3H），2.49 ～ 2.61（m, 1H），2.18 ～ 2.28（m, 1H），2.07 ～ 2.19（m, 2H），1.80（s, 3H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 451.16［M+H］$^+$。

（*S*）-（2- 溴 -5- 甲氧基苯基）［2-（5- 氯 -4- 甲基 -1*H*- 苯并［*d*］咪唑 -2- 基）-2- 甲基吡咯烷 -1- 基］甲酮盐酸盐（26）

将化合物 **2**（10.0 g，43.3 mmol）、DCM（100 mL）、DMF（0.5 mL）加至 250 mL 单口瓶中，冰浴下滴加二氯亚砜（6.20 g，51.96 mmol），升温至 40 ℃回流 12 h；减压浓缩除去过量二氯亚砜，重新加入 DCM（50 mL），得 **15** 的 DCM 溶液，待用。

将化合物 **6**（7.78 g，43.3 mmol）、DCM（50 mL）、DIPEA（22.20 g，0.17 mol，上海泰坦科技股份有限公司）加至 250 mL 三颈烧瓶中，冰浴下滴加上述 **15** 的 DCM 溶液，0.5 h 滴毕，升温至室温搅拌 0.5 h，依次用水（100 mL×2）和饱和碳酸氢钠溶液（100 mL×2）洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩，得橙色油状物，滴加浓盐酸（5 mL），减压浓缩，残余物于 －20 ℃冰箱中放置 12 h，于 25 ℃减压干燥至

恒重，得淡黄色固体（11.0 g）。待下步反应备用。

将上述淡黄色固体（3.21 g，9.04 mmol）和氢氧化钠水溶液（3.0 g，150 mL）加至 250 mL 反应瓶中，升温至 70 ℃反应 6 h，降至室温，用浓盐酸调至 pH 1 左右，放置过夜，溶液中析出絮状晶体，过滤，滤饼于 30 ℃鼓风干燥得白色固体 **18**（2.36 g）。

将化合物 **18**（1.50 g，4.40 mmol）、甲苯（7.5 mL）和二氯亚砜（0.63 g，5.28 mmol）加至 25 mL 反应瓶中，升温至 70 ℃反应 0.5 h，降至室温，得淡黄色溶液，即含 **22** 的甲苯溶液，待用。

将化合物 **10**（0.82 g，5.3 mmol）、THF（7.5 mL）和 DIPEA（2.27 g，17.6 mmol，上海泰坦科技股份有限公司），冰浴下混匀，滴加上述含 **22** 的甲苯溶液；滴毕，升至室温反应 2 h。反应液用水（3 mL×2）洗涤，有机相减压浓缩，向剩余物中加入异丙醇（6.5 mL），升温至 70 ℃回流 2 h，缓慢降至 0 ℃，过滤，滤饼于 30 ℃鼓风烘干，得橙色固体（0.94 g）；向该固体中加入无水乙醇（5 mL）、浓盐酸（1 mL），加热至 75 ℃回流 12 h。反应液加水（1.5mL），降至 0 ℃，过滤，滤饼于 50 ℃减压烘干得灰蓝色固体 **26**（0.83 g，22.34 %，以 **2** 计）。mp 250.5 ～ 253.9 ℃。纯度 99.03 %（HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**。与 **1** 的相对保留时间为 1.10）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.07（s, 2H）, 7.86（s, 1H）, 7.76（d, *J*=8.9 Hz, 1H）, 7.66（d, *J*=8.2 Hz, 1H）, 7.42（t, *J*=7.8 Hz, 1H）, 7.32（dt, *J*=7.4、1.1 Hz, 1H）, 7.16（dd, *J*=8.9、2.9 Hz, 1H）, 4.14（q, *J*=8.6 Hz, 1H）, 3.94（s, 3H）, 3.37（td, *J* = 8.5、3.5 Hz, 1H）, 2.74（s, 3H）, 2.53 ～ 2.66（m, 1H）, 2.27（ddd, *J*=12.4、6.3、3.3 Hz, 1H）, 2.05 ～ 2.21（m, 2H）, 2.01（s, 3H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 462.06[M+H]$^+$。

（*R*）-[2-（5- 氯 -4- 甲基 -1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑 -2- 基）-2- 甲基吡咯烷 -1- 基][5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯基] 甲酮盐酸盐（27）

制备过程同 **1**，仅将化合物 **6** 替换为手性异构体 **19**（0.59 g，3.3 mmol，上海泰坦科技股份有限公司），其余试剂、操作等均相同，得灰白色固体（1.40 g，59.18 %，以 **4** 计）。mp 270.5 ～ 270.8 ℃。化学纯度 99.82%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**。保留时间与 **1** 相同）；手性纯度 99.90%［HPLC 归一化法，色谱柱 CHIRALPAK IC 手性柱（4.6 mm×100 mm，5 μm）；流动相 A 为乙腈，B 为 10 % 乙腈，梯度洗脱（0—6.0 min，A 0；6.0—60.0 min，A 100%；60.0—70.0 min，A 100%；70.0—76.0 min，A 0；76.0—82.0 min，A 0）；柱温 30 ℃；检测波长 254 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。与 **1** 的相对保留时间为 1.05］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.70（d, *J*=8.7 Hz, 1H）, 7.59（t, *J*=6.6 Hz, 2H）, 7.52（d, *J*=8.8 Hz, 1H）, 6.94（dd, *J*=8.9、3.1 Hz, 1H）, 3.93（q, *J*=8.4 Hz, 1H）, 3.83（s, 3H）, 3.29 ～ 3.40（m, 1H）, 2.78（s, 3H）, 2.22 ～ 2.30（m, 1H）, 2.05 ～ 2.20（m, 2H）, 2.07（s, 3H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 451.16[M+H]$^+$。

（*S*）-[5- 甲氧基 -2-（2*H*-1,2,3- 三唑 -2- 基）苯基]-[2- 甲基 -2-（4- 甲基 -1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑 −2- 基）吡咯烷 −1- 基] 甲酮盐酸盐（29）

将化合物 **8**（2.54 g，7.69 mmol）、DCM（15 mL）、DMF（0.1 mL）加至 50 mL 单口瓶中，滴加二氯亚砜（1.10 g，9.23 mmol），室温搅拌 2 h，旋蒸去除溶剂和过量二氯亚砜后，加入 DCM 15 mL，得化合物 **9** 的 DCM 溶液。待用。

将化合物 **28**（1.03 g，8.46 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）、DCM（15 mL）、DIPEA（4.0 g，30.76 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）加至 50 mL 三颈烧瓶中，缓慢滴加上述 **9** 的 DCM 溶液，5 min 滴毕，继续搅拌反应 2 h。反应液依次用水（10 mL×2）和饱和碳酸氢钠溶液（10 mL×2）洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩，得棕色油状物。加无水乙醇（15 mL）和浓盐酸（2 mL），回流反应 24 h，降至室温，有固体析出，抽滤，滤饼用冰乙醇（5 mL）洗涤，于 50 ℃减压干燥，得类白色固体 **29**（1.30 g，37.26%）。mp 268.2 ～ 270.0 ℃。纯度 99.51%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**，相对保留时间为 0.86）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.06（s, 2H）, 7.81（s, 1H）, 7.75（d, *J*=8.9 Hz, 1H）, 7.68（d, *J*=8.7 Hz, 1H）, 7.57（d, *J*=8.7 Hz, 1H）, 7.15（dd, *J*=8.9、2.9 Hz, 1H）, 4.11（q, *J*=8.6 Hz, 1H）, 3.92（s, 3H）, 3.32 ～ 3.41（m, 1H）, 2.79（s, 3H）, 2.53 ～ 2.66（m, 1H）, 2.26（ddd, *J*=12.3、6.1、3.4 Hz, 1H）, 2.06 ～ 2.21（m, 2H）, 1.98（s, 3H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 417.20[M+H]$^+$。

(*S*)-5-氯-4-甲基-2-(2-甲基吡咯烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(30)

室温，将化合物**31**(99.7 g，602 mmol，四川同晟生物医药有限公司)溶于乙腈(400 mL)和水(400 mL)的混合液中，加入三乙胺(180 g，1.79 mol)，降至10 ℃，加入二碳酸二叔丁酯(Boc_2O，145 g，662 mmol)，反应2 h。减压去除乙腈后，加入氢氧化钠水溶液(20 g，250 mL)，用乙醚(300 mL×2)洗涤，降至0 ℃，用25%盐酸调至pH 2，抽滤，得米色粉末状固体(110.9 g)。

将上述米色粉末状固体(60 g，262 mmol)与2-(7-氮杂苯并三唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐[2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate，HATU，100 g]加至DCM(600 mL)中，加入DIPEA(84.6 g，0.66 mol)和**10**(41 g，262 mmol)，室温反应12 h，随后减压浓缩至最小体积，向残余物中加入水(300 mL)，用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取后合并有机相，有机相经干燥后，减压去除溶剂，得褐色油状物(185 g)。将该油状物溶于无水乙酸(611 mL)中，100 ℃反应2 h，降至室温，减压去除乙酸，加入DCM(500 mL)溶解残余物，并用饱和碳酸氢钠溶液(300 mL×2)洗涤，有机相干燥后减压浓缩，加入4 mol/L氯化氢的二噁烷溶液(750 mL)，室温反应12 h，加入乙醚(600 mL)，析出红色黏稠固体，即化合物**30**(120.05 g，43.52%)。纯度93.10%(HPLC归一化法，条件同化合物**1**。与**1**的相对保留时间为0.81)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.33(s, 1H), 7.47(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.31(d, J=8.6 Hz, 1H), 3.42 ～ 3.44(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.56 ～ 2.61(m, 1H), 2.24 ～ 2.28(m, 1H), 2.10～2.14(m, 1H), 1.86～1.96(m, 1H), 1.86(s, 3H)。ESI-MS(m/z): 250.24$[M+H]^+$。

参考文献：

[1] Nie T, Blair H A. Daridorexant in insomnia disorder: a profile of its use[J]. *CNS Drugs*, 2023, **37**(3): 267-274.

[2] Roch C, Bergamini G, Steiner M A, *et al*. Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia[J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2021, **238**(10): 2693-2708.

[3] Mignot E, Mayleben D, Fietze I, *et al*. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials[J]. *Lancet Neurol*, 2022, **21**(2): 125-39.

[4] Schmidt G, Dörrwächter P. Preparation of 2-([1,2,3]triazol-2-yl)-benzoic acid derivatives: EP2018/061172[P]. 2018-11-08.

[5] Boss C, Gatfield J, Brotschi C, *et al*. The quest for the best dual orexin receptor antagonist (daridorexant) for the treatment of insomnia disorders[J]. *ChemMedChem*, 2020, **15**(23): 2286-2305.

[6] YANG Q, Sheng M, Huang Y. Potential safety hazards associated with using *N*,*N*-Dimethylformamide in chemical reactions[J]. *Org Process Res Dev*, 2020, **24**(9): 1586-1601.

[7] Gaurang J B, Shubham K, Santosh B M. Atom-economical and scalable asymmetric synthesis of daridorexant key starting material (*S*)-2-methylproline via the memory of chirality[J]. *Org Process Res Dev*, 2025, **29**(12): 3223–3228.

[8] MUNDLA S R. Regioselective synthesis of 4-halo ortho-dinitrobenzene derivatives[J]. *Tetrahedron Lett*, **41**(22): 4277-4279.

[9] WEI W, LI P, GAO N, *et al*. Tetrahydropyrrolocyclic compound and application thereof: WO 2022CN74381[P]. 2022-08-11.

[10] Maithri drugs private limited. An improved process for (*S*)-[2-(5-chloro-4-methyl-lH-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-methyl pyrrolidin-l-yl](5-methoxy-2-(2*H*-l,2,3-triazol-2-yl)phenyl) methanone hydrochloride and intermediates thereof: IN502313[P]. 2026-01-16.

[11] BOSS C, BROTSCHI C, GUDE M, *et al*. Crystalline form of (*S*)-[2-(6-chloro-7-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-methylpyrrolidin-1-yl][5-methoxy-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl) phenyl]methanone and its use as orexin receptor antagonists: IB, 2014/066508[P]. 2015-06-11.

[12] ROTH R, SCHMIDT G, PRUD'HOMME P, *et al*. Highly selective synthesis of 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acids[J]. *Org Process Res Dev*, 2019, **23**(2): 234-243.