



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106928069 B

(45)授权公告日 2019.03.19

(21)申请号 201710170599.7

C07D 317/68(2006.01)

(22)申请日 2017.03.21

审查员 韩玉英

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106928069 A

(43)申请公布日 2017.07.07

(73)专利权人 上海玉函化工有限公司

地址 201512 上海市金山区金山卫镇秋实路688号1号楼1单元209室B座

(72)发明人 马礼宽 杨永泰 冯璐

(74)专利代理机构 北京中济纬天专利代理有限公司 11429

代理人 季永康

(51)Int.Cl.

C07C 201/12(2006.01)

C07C 205/60(2006.01)

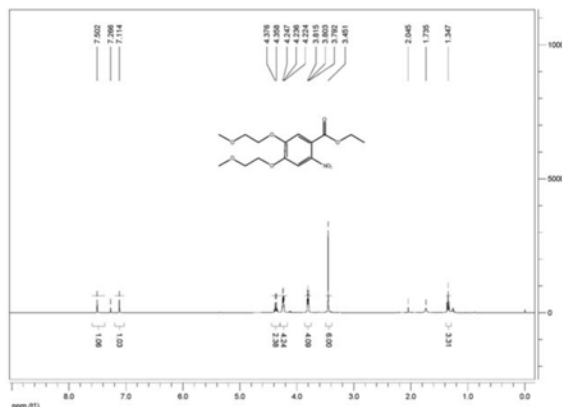
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54)发明名称

一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法

(57)摘要

本发明的一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,包括如下步骤:(1)将4,5-二羟基苯甲酸乙酯先与保护剂反应,然后在酸催化下与硝酸反应得到6-硝基-4',5'-亚甲二氧基苯甲酸乙酯;(2)将6-硝基-4',5'-亚甲二氧基苯甲酸乙酯先在碱的作用下脱保护基,直接加入1-氯-2-甲氧基乙烷和少量催化剂反应得到产物。本发明提供了更实际可行且经济的方法,产量较高且产品较纯净;成本较低,并且利用易于获得的试剂,能进行大规模生产,具有良好的应用前景。



1. 一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,包括如下步骤:

(1) 将4,5-二羟基苯甲酸乙酯在有机溶剂A中先与保护剂室温下反应1-2h,加水淬灭、分液、浓缩,然后在酸催化下按摩尔比1:1~2与硝酸0-20℃反应24-36h,用有机溶剂B萃取,干燥,浓缩,得到6-硝基-4',5'-亚甲二氧基苯甲酸乙酯;

(2) 将6-硝基-4',5'-亚甲二氧基苯甲酸乙酯溶于有机溶剂A中在碱的作用下脱保护基,按摩尔比1:1~3与1-氯-2-甲氧基乙烷40-80℃反应1-3h,用有机溶剂B萃取,干燥,浓缩,得到4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯。

2. 根据权利要求1所述的一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)中的保护剂为氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、三光气、原甲酸三甲酯、原甲酸三乙酯、原乙酸三甲酯、原乙酸三乙酯中的一种;保护剂与4,5-二羟基苯甲酸乙酯的摩尔比为1-1.2:1。

3. 根据权利要求1所述的一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)中的酸为有机酸或无机酸;酸与4,5-二羟基苯甲酸乙酯的摩尔比为0.8-1:1。

4. 根据权利要求3所述的一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,其特征在于:所述有机酸为醋酸;无机酸为硫酸或磷酸。

5. 根据权利要求1所述的一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)和(2)中的有机溶剂A为甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、石油醚、甲叔醚、二氯甲烷中的一种或几种。

6. 根据权利要求1所述的一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,其特征在于:所述步骤(2)中的碱为有机碱或无机碱;碱与6-硝基-4',5'-亚甲二氧基苯甲酸乙酯的摩尔比为3-4:1。

7. 根据权利要求6所述的一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,其特征在于:所述有机碱为三乙胺、二异丙基乙胺或吡啶;无机碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾。

8. 根据权利要求1所述的一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)和(2)中的有机溶剂B为二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、乙醚、乙酸乙酯、氯仿中的一种或几种。

9. 根据权利要求1所述的一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,其特征在于:所述步骤(2)中的6-硝基-4',5'-亚甲二氧基苯甲酸乙酯和1-氯-2-甲氧基乙烷均预先溶于甲醇。

10. 根据权利要求1所述的一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,其特征在于:所述步骤(2)中加入碘化钾作为催化剂。

一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法

技术领域

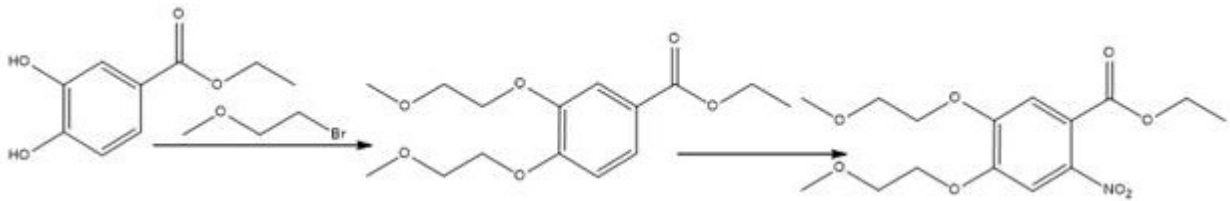
[0001] 本发明涉及厄洛替尼中间体制备领域,特别涉及一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法。

背景技术

[0002] 厄洛替尼(Erlotinib)是由罗氏(Roche)、奥西(OSI)生物制药公司及基因泰克(Genentech)制药公司共同开发的一种癌症治疗药物,是用于治疗对至少一种化疗方案失败的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的创新药物。厄洛替尼是一种为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TK),它能够选择性地阻断人表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶并降低EGFR的自身磷酸化,从而导致细胞生长停止和凋亡,对EGFR过度表达的肿瘤细胞的磷酸化合物具有明显的抑制剂作用。

[0003] 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯是制备厄洛替尼过程中的关键中间体。已公开的制备4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的方法(见文献W09630347; US5747498; CN1137037):

[0004]



[0005] 现有的制备方法因为均用到了1-溴-2-甲氧基乙烷或1-碘-2-甲氧基乙烷,导致产物的生产成本较高。

发明内容

[0006] 本发明的主要目的在于提供一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,该方法提供了更实际可行且经济的方法,产量较高且产品较纯净;成本较低,并且利用易于获得的试剂,能进行大规模生产,具有良好的应用前景。

[0007] 本发明提供了一种4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备方法,包括如下步骤:

[0008] (1)将4,5-二羟基苯甲酸乙酯在有机溶剂A中先与保护剂室温(16°C-30°C)下反应1-2h,加水淬灭、分液、浓缩,然后在酸催化下按摩尔比1:1~2与硝酸0-20°C反应24-36h,用有机溶剂B萃取,干燥,浓缩,得到6-硝基-4',5'-亚甲二氧基苯甲酸乙酯;

[0009] (2)将6-硝基-4',5'-亚甲二氧基苯甲酸乙酯溶于有机溶剂A中在碱的作用下脱保护基,按摩尔比1:1~3与1-氯-2-甲氧基乙烷40-80°C反应1-3h,用有机溶剂B萃取,干燥,浓缩,得到4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯。

[0010] 进一步的,所述步骤(1)中保护剂为氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、三光气、原甲酸三甲

酯、原甲酸三乙酯、原乙酸三甲酯、原乙酸三乙酯中的一种；保护剂与4,5-二羟基苯甲酸乙酯的摩尔比为1-1.2:1。

[0011] 优选的,所述的保护剂为氯甲酸乙酯。

[0012] 进一步的,所述步骤(1)中的酸为有机酸或无机酸;酸与4,5-二羟基苯甲酸乙酯的摩尔比为0.8-1:1。

[0013] 进一步的,所述有机酸为醋酸;无机酸为硫酸或磷酸。

[0014] 优选的,所述酸为醋酸。

[0015] 进一步的,所述步骤(1)和(2)中的有机溶剂A为甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、石油醚、甲叔醚、二氯甲烷中的一种或几种。

[0016] 优选的,所述有机溶剂A为甲醇。

[0017] 进一步的,所述步骤(1)和(2)中的有机溶剂B为二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、乙醚、乙酸乙酯、氯仿中的一种或几种。

[0018] 优选的,所述有机溶剂B为二氯甲烷或乙酸乙酯。

[0019] 进一步的,所述步骤(2)中的碱为有机碱或无机碱;碱与6-硝基-4',5'-亚甲二氧基苯甲酸乙酯的摩尔比为3-4:1。

[0020] 进一步的,所述有机碱为三乙胺、二异丙基乙胺或吡啶;无机碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾。

[0021] 优选的,碱为碳酸钠。

[0022] 进一步的,所述步骤(2)中加入碘化钾作为催化剂。

[0023] 优选的,所述步骤(1)中的反应温度为0-5℃。

[0024] 本发明用于所述方法的起始原料和试剂可以是市售的,或者是文献中已知的。执行这个反应以及提纯反应生成物所需的技术是本领域普通专业人员已知的。提纯方法包括结晶、蒸馏、正相或反相色谱法。

[0025] 有益效果

[0026] 本发明为制备4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯提供了更实际可行且经济的方法,产量较高且产品较纯净;成本较低,并且利用易于获得的试剂,能进行大规模生产,具有良好的应用前景。

附图说明

[0027] 构成本申请的一部分的附图用来提供对本发明的进一步理解,本发明的示意性实施例及其说明用于解释本发明,并不构成对本发明的不当限定。在附图中:

[0028] 图1是实施例1得到的4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的HMNR图;

[0029] 图2是实施例1得到的4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的HPLC图;

[0030] 图3是实施例1得到的4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的MS图。

具体实施方式

[0031] 需要说明的是,在不冲突的情况下,本申请中的实施例及实施例中的特征可以相互组合。下面将参考附图并结合实施例来详细说明本发明。

[0032] 为了使本领域的技术人员更好的理解本发明方案,下面将结合本发明实施例中的

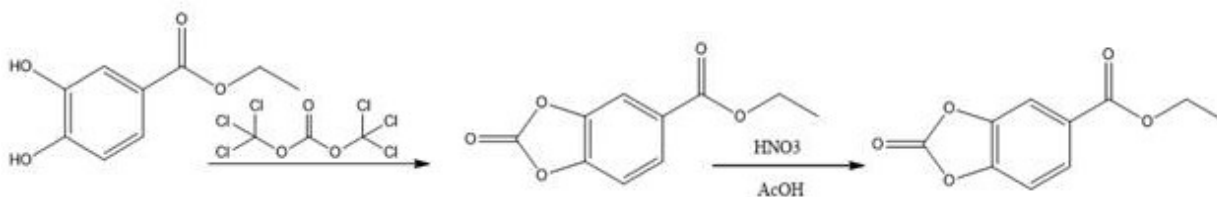
附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分的实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,在本领域普通技术人员没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都应当属于本发明的保护范围。

[0033] 需要说明的是,本发明的说明书和权利要求书及上述附图中的术语“第一”、“第二”等是用于区别类似的对象,而不必用于描述特定的顺序或先后次序。应该理解这样使用的数据在适当情况下可以互换,以便这里描述的本发明的实施例能够以除了在这里图示或描述的那些以外的顺序实施。此外,术语“包括”和“具有”以及他们的任何变形,意图在于覆盖不排他的包含。

[0034] 实施例1

[0035] (1) 6-硝基-4',5'-亚甲二氧基苯甲酸乙酯的制备

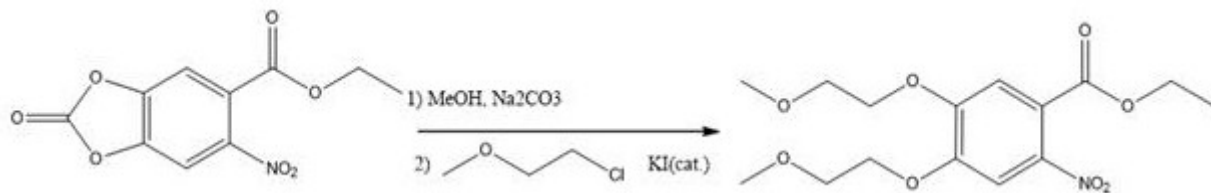
[0036]



把4,5-二羟基苯甲酸乙酯(45.5g, 0.25mol)溶到50ml四氢呋喃,加入三乙胺(50.5g, 0.5mol),冰水浴下(0-5℃)滴加入三光气(77g,0.26mol),机械搅拌2h,加入300ml水淬灭,分液、干燥浓缩。然后溶于100ml醋酸,冰水浴中控制反应瓶内温度不高于5℃,滴加19ml(65%,0.27mol)浓硝酸。滴加完毕,室温下机械搅拌24小时。将反应液倒入1000mL水中,用乙酸乙酯萃取(5*150ml),无水硫酸钠干燥2小时,浓缩得54g淡黄色油状液体,不必纯化,直接用于下步反应。

[0037] (2) 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯的制备

[0038]



[0039] 把上步所得的油状液体(54g)和碳酸钠(75.3g, 0.711mol)溶于200mL甲醇和水的混合溶液中(V:V=3:1),回流搅拌1.5h(约65℃),然后滴加1-氯-2-甲氧基乙烷(49.2g, 0.52mol)的甲醇溶液,并加入0.1克碘化钾作为催化剂,机械搅拌反应两小时。待冷却后,将反应倒入pH=11的NaHCO₃水溶液中,用乙酸乙酯(200mL×5)提取,合并有机层,用无水硫酸镁干燥,真空浓缩,得黄色油状液体60g。即为4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯,两步收率70%,HPLC纯度为97%。HNMR(CDC1₃):7.5(s,1H),7.1(s,1H),4.36(q,2H,J=7.2 Hz),4.23(m,4H),3.80(m,4H),3.45(s,6H),1.35(t,2H,J=7.2 Hz);M/e:344(M+H⁺);361(M+NH₄⁺),见图1-3。

[0040] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修

改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

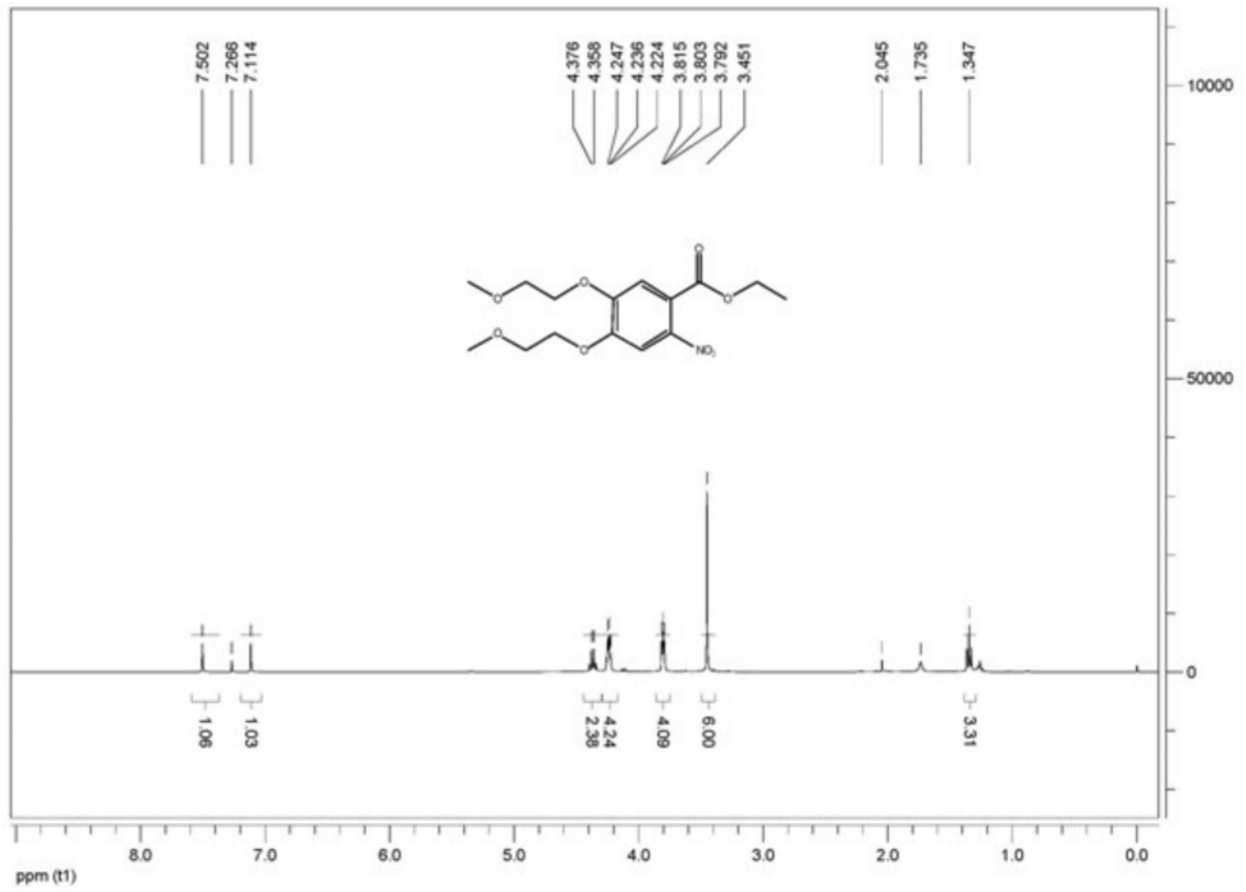


图1

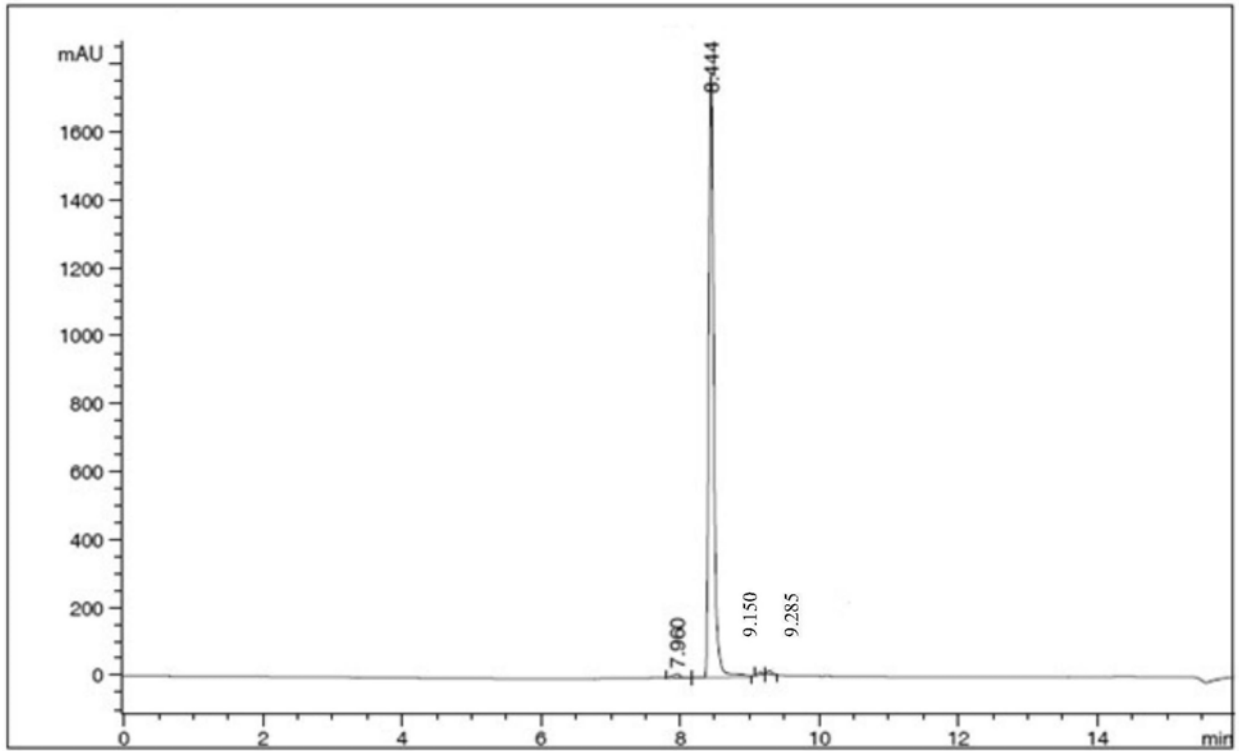


图2

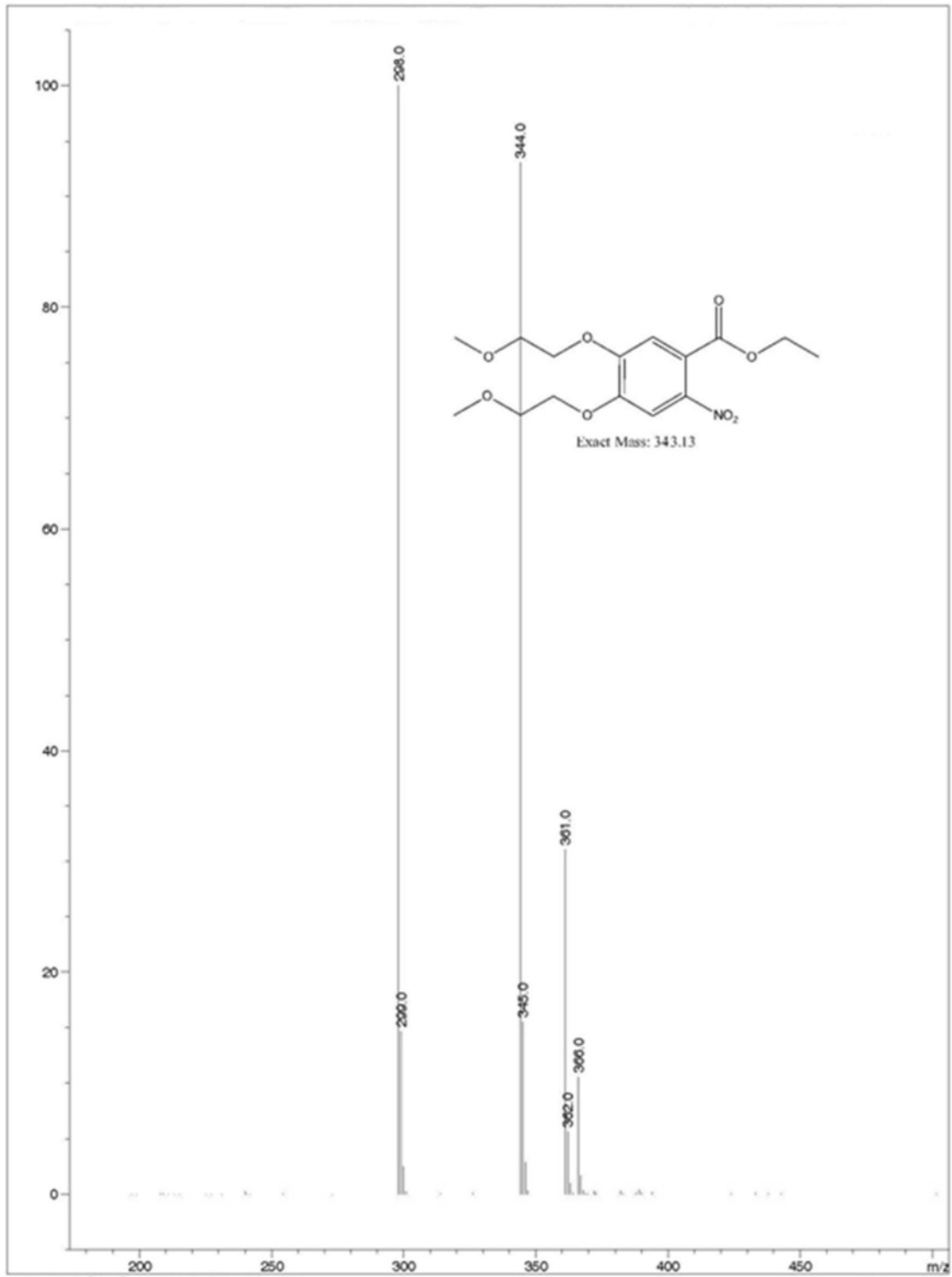


图3