

产物 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯<sup>[4]</sup>24.3g, 收率 90%; HPLC 检测, 纯度 99.1%。

#### 2.4 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮(4)的制备

在 100mL 圆底烧瓶中分别加入 6g 中间体 3,1g 甲酸胺和 8mL 甲酰胺, 在氮气保护下于 140℃ 磁力搅拌反应 4h, 冷却后加入 50mL 水, 用 100mL 氯仿分 5 次萃取, 合并氯仿, 无水硫酸镁干燥, 旋干, 得黄色固体产物, 加入乙醚加热搅拌 20min, 冷却过滤, 得白色固体 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮<sup>[3-4]</sup> 5.3g, 收率 95%; HPLC 检测, 产品纯度 99.3%。

#### 2.5 4-氯-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(5)的制备

在 100mL 三口瓶中, 分别加入 6mL 草酰氯, 3.0g 的 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮和 1mL DMF, 氮气保护下加热至回流, 反应 4h 后停止。反应后加入 20mL 二氯乙烷溶解, 用 60mL 饱和碳酸钠溶液分 3 次洗涤, 无水硫酸镁干燥有机相, 然后过滤, 旋干, 得固体 4-氯-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉<sup>[3-5]</sup> 3.1g, 收率 98%; HPLC 检测, 产品纯度 99.1%。

#### 2.6 N-(3-乙炔苯基)-[6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺](6)的合成

分别加入 9g 4-氯-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉 (29mmol/L)、4.2g 乙炔苯胺 (36mmol/L)、2.5mL 吡啶和 150mL N,N-二甲基甲酰胺, 搅拌加热, 回流约 4h, 停止反应, 向反应液中加入 300mL 水, 过滤固体, 真空干燥, 得 N-(3-乙炔苯基)-[6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺]<sup>[3-4]</sup> 11.2g, 收率 98%; HPLC 检测, 纯度 99.5%。

#### 2.7 N-(3-乙炔苯基)-[6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺]盐酸盐(埃罗替尼)的合成

将 196.5g 的 N-(3-乙炔苯基)-[6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺] 固体溶于 1000mL 乙醇, 搅拌下缓慢通入干燥的氯化氢气体, 通完继续搅拌 4h, 析出白色固体。加热反应液至回流, 0.5h 后停止加热, 自然冷却至室温, 过滤, 滤饼以 100mL 乙醇洗涤, 70℃ 真空干燥 8h, 得白色结晶性粉末 204g, 收率 95%。HPLC 检测, 纯度 99.6%, 最大单一杂质含量约 0.05%。经核磁共振氢谱鉴定, 所得产品为埃罗替尼。其核磁数据为: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8.91 (s, 1H, Ar), 8.23 (s, 1H, Ar), 7.84 (s, 1H, Ar), 7.69-7.74 (d, 1H, Ar), 7.40-7.44 (t, 1H, Ar), 7.38-7.41 (d, 1H, Ar), 7.30 (s, 1H, NCHN), 4.32-4.36 (m, 4H, 2\*CH<sub>2</sub>), 4.29 (s, 1H, CH), 3.76-

3.77 (m, 4H, 2\*CH<sub>2</sub>), 3.22-3.28 (d, 6H, 2\*CH<sub>3</sub>)。

### 3 讨论

在本研究的合成路线中, 使用稀释后的发烟硝酸对中间体 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯进行硝化, 有效改进了硝化工艺。具体实验操作中, 首先将发烟硝酸溶于乙酸乙酯中, 然后将这种稀释后的发烟硝酸滴加入反应液中进行硝化反应。这样操作避免了反应的剧烈放热, 使得反应进行的比较温和, 容易控制反应温度。这一改进不仅提高了反应的选择性, 而且易于工业化, 生产可控性得到了极大的增强, 可有效控制生产成本。

### 4 结论

本文讨论了一种制备埃罗替尼的新工艺, 基于已有合成方法中存在的问题, 设计了新的硝化工艺, 克服了已报道文献中硝化反应中副产物多、收率低等缺点, 使得硝化反应的选择性和转化率都有了较大提高。新工艺具有反应条件温和、后处理简单、产物易提纯、产率高等优点, 有望用于埃罗替尼的工业化生产。

### 参考文献 (References)

- [1] Adjei A A. Epidemal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy[J]. *Drugs of the Future*, 2001, 26(11): 1087-1092.
- [2] Jyothi P R, Nageshwar R B, Venkaiah C N. Novel process for the preparation of Erlotinib. United States, 2009/0306377A1 [P]. 2009-12-10.
- [3] 徐浩, 栗思存, 黄文龙, 等. 埃罗替尼衍生物的合成及抗肿瘤活性[J]. *中国药科大学学报*, 2008, 39(6): 487-490.  
Xu Hao, Li Sicun, Huang Wenlong, et al. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2008, 39(6): 487-490.
- [4] Knesl P, Rösling D, Jordis U. Improved synthesis of substituted 6,7-dihydroxy-4-quinazolineamines: Tandutinib, Erlotinib and Gefitinib[J]. *Molecules*, 2006, 11(4): 286-297.
- [5] 西野繁荣, 弘津健二, 岛秀好, 等. 制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法. 中国, 1860105[P]. 2006-11-08.  
SHINOBU N N, HIROSHI K T, SHIGEYOSHI H, et al. Process for producing 6,7-bis (2-methoxyethoxy)-quinazolin-4-one. China, 1860105 [P]. 2006-11-08.

(责任编辑 马骁骁)

### · 科学共同体介绍 ·

中国神经科学学会(The Chinese Neuroscience Society) 于 1992 年由著名神经生物学家**吴建屏**、**韩济生**、**陈宣张** 3 位院士发起, 于 1995 年 10 月经国家民政部登记注册在上海正式成立。其上级主管单位是中国科学技术协会, 挂靠中科院上海脑研究所。**吴建屏**、**路长林**、**段树民** 历任学会理事长。

中国神经科学学会由全国科研、教学和

医院等单位中的神经科学工作者组成, 是非营利性的社会组织, 是具有独立法人资格的全国学术性社会团体。学会下设 5 个工作委员会及 14 个专业分会, 目前会员人数为 4800 多名。

中国神经科学学会与上海生命科学研究院联合主办会刊《Neuroscience Bulletin》。1995 年中国神经科学学会作为团体

会员加入国际脑研究组织。学会每 2 年举行一届学术年会, 并组织了多次高水平学术活动, 举行了 7 届全国学术研讨会。

中国神经科学学会于 2011 年 7 月在郑州举行第 9 届全国学术会议暨第 5 次会员代表大会, 选举**段树民**任第 5 届理事会理事长, **何士刚**任秘书长。

(责任编辑 徐子政(实习生), 秦政)

## 中国神经科学学会