[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 239/88 (2006.01)
C07C 67/31 (2006.01)
C07C 69/92 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480028420.5

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100540539C

[22] 申请日 2004.7.30
[21] 申请号 200480028420.5
[30] 优先权
[32] 2003.7.30 [33] JP [31] 282696/2003
[86] 国际申请 PCT/JP2004/010965 2004.7.30
[87] 国际公布 WO2005/012264 日 2005.2.10
[85] 进入国家阶段日期 2006.3.30
[73] 专利权人 宇部兴产株式会社
地址 日本山口县
[72] 发明人 西野繁荣 弘津健二 岛秀好
小田广行 铃木忍
[56] 参考文献
US5478852A 1995.12.26
JP10-95776A 1998.4.14
JP2002-293773A 2002.10.9
US20040259881A1 2001.12.23
审查员 欧 存
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘 健 赵苏林

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

制备6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法

[57] 摘要

由2-氨基-4，5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯以高产率制备6，7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法。该制备6，7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法包括在羧酸铵存在下将2-氨基-4，5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与甲酸化合物反应。

1. 制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法，所述方法包括，在乙酸铵存在下将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与原甲酸酯反应。

2. 制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法，所述方法包括按照下列次序的步骤：在金属催化剂存在下将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯与氢反应，以制得 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯；以及在乙酸铵存在下将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与原甲酸酯反应，以制得 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮。

3. 制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法，所述方法包括按照下列次序的步骤：在硫酸存在下将 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与硝酸反应，以制得 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯；在金属催化剂存在下将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯与氢反应，以制得 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯；以及在乙酸铵存在下将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与原甲酸酯反应，以制得 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮。

4. 制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法，所述方法包括按照下列次序的步骤：在碱存在下将 3,4-二羟基苯甲酸乙酯与 2-氯乙基甲基醚在有机溶剂中反应，以制得 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯；在硫酸存在下将 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与硝酸反应，以制得 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯；在金属催化剂存在下将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯与氢反应，以制得 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯；以及在乙酸铵存在下将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与原甲酸酯反应，以制得 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮。

5. 权利要求 3 或 4 的方法，其中在硫酸存在下 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与硝酸的反应是在 45－75℃的温度下进行的，以制得 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯。

6. 权利要求 3 或 4 的方法，其中所述金属催化剂包含携带于碳载体上的 1－2.9 wt% 的铂。

制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法

发明领域

本发明涉及制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法。

发明背景

美国专利 5,747,498 公开了在可以用作抗癌药物的 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-(3-乙炔基苯基)-氨基喹唑啉盐酸盐的合成中，作为中间体的 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮。

日本专利临时公开 2002-293773 公开了包括 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与甲酸铵的反应，以制得 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法。该公开报道反应产率为 80.5％。

发明公开

本发明所解决的问题

本发明的主要目的是提供由 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯以高产率制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法。

本发明的另一个目的是提供使用 3,4-二羟基苯甲酸乙酯作为起始化合物，以高产率制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的工业上有利的方法。

解决问题的方法

首先，本发明提供了制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法，所述方法包括在羧酸铵存在下将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与甲酸化合物反应。

其次，本发明提供了制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法，所述方法包括按照下列次序的步骤：在金属催化剂存在下将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯与氢反应，以制得 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯；以及在羧酸铵存在下将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与甲酸化合物反应，以制得 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮。

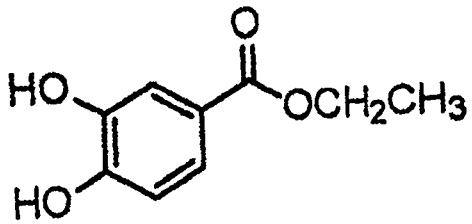
第三，本发明提供了制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法，所述方法包括按照下列次序的步骤：在硫酸存在下将 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与硝酸反应，以制得 4,5-二(2-甲氧基乙氧

基)-2-硝基苯甲酸乙酯；在金属催化剂存在下将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯与氢反应，以制得 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯；以及在羧酸铵存在下将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与甲酸化合物反应，以制得 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮。

第四，本发明提供了制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法，所述方法包括按照下列次序的步骤：在碱存在下将 3,4-二羟基苯甲酸乙酯与 2-氯乙基甲基醚在有机溶剂中反应，以制得 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯；在硫酸存在下将 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与硝酸反应，以制得 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯；在金属催化剂存在下将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯与氢反应，以制得 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯；以及在羧酸铵存在下将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与甲酸化合物反应，以制得 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮。

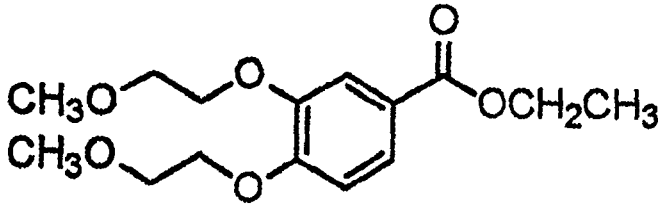
在由 3,4-二羟基苯甲酸乙酯开始和生成 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法中所涉及的化合物的化学式表示如下。

3,4-二羟基苯甲酸乙酯由式(1)表示：



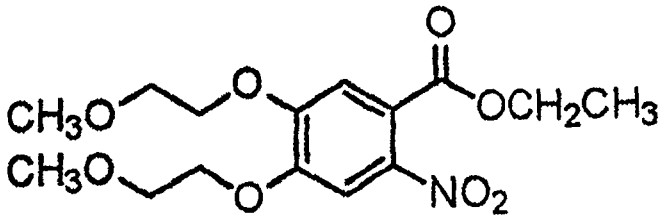
(1)

3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯由式(2)表示：



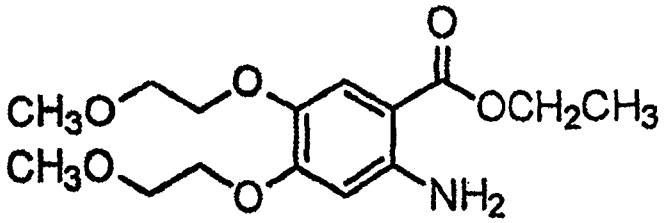
(2)

4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯由式(3)表示：



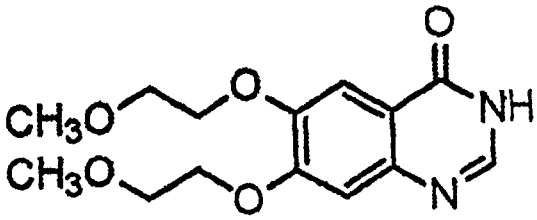
(3)

2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯由式(4)表示:



(4)

6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮由式(5)表示:



(5)

实施本发明的最佳方式

通过参考按照以下次序的步骤，下面描述本发明制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法:

在碱存在下将 3,4-二羟基苯甲酸乙酯与 2-氯乙基甲基醚在有机溶剂中反应，以制得 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(第一步骤);

在硫酸存在下将 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与硝酸反应，以制得 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯(第二步骤);

在金属催化剂存在下将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯与氢反应，以制得 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(第三步骤); 和

在羧酸铵存在下将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与

甲酸化合物反应，以制得 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮(第四步骤)。

(A) 第一步骤

在第一步骤中，在碱存在下将 3,4-二羟基苯甲酸乙酯与 2-氯乙基甲基醚在有机溶剂中反应，以制得 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯。

在第一步骤中，将 2-氯乙基甲基醚优选以 1.0－20 摩尔，更优选 1.1－10 摩尔，最优选 1.1－5.0 的量使用，按 3,4-二羟基苯甲酸乙酯为 1 摩尔计。

用于第一步骤的碱的实例包括：碱金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾；碱金属碳酸盐例如碳酸钠和碳酸钾；碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠和碳酸氢钾；以及碱金属醇盐例如甲醇钠和甲醇钾。碱金属氢氧化物和碱金属碳酸盐是优选的。碱金属碳酸盐是更优选的。碳酸钾是最优选的。可以将碱单独或组合使用。

将碱优选以 1.0－20 摩尔，更优选 1.1－10 摩尔，最优选 1.1－5.0 摩尔的量使用，按 3,4-二羟基苯甲酸乙酯为 1 摩尔计。

除非溶剂参与反应，否则对于用于第一步骤的有机溶剂没有特别限制。有机溶剂的实例包括：醇例如甲醇、乙醇、异丙醇和叔丁醇；酮例如丙酮、甲乙酮和甲基异丁基酮；酰胺例如 N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮；脲类例如 N,N'-二甲基咪唑烷酮；亚砜例如二甲亚砜；腈例如乙腈和丙腈；醚例如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃和二噁烷；以及芳烃例如甲苯和二甲苯。酮、腈和酰胺是优选的。有机溶剂可以单独或组合使用。

可以根据反应溶液的均一性和搅拌条件来调节有机溶剂的量。有机溶剂优选以 1－100 g，更优选 2－20 g 的量使用，按 3,4-二羟基苯甲酸乙酯为 1 g 计。

例如，可以通过将 3,4-二羟基苯甲酸乙酯、2-氯乙基甲基醚、碱和有机溶剂在惰性气氛下搅拌混合，来进行第一步骤。反应温度优选为 20－200℃，更优选为 40－120℃。对于反应压力没有特别限制。

在第一步骤中，获得 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯。反应完成后，可以将 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯分离或纯化，以用于

第二步骤。可以按照常规方法例如过滤、浓缩、蒸馏、重结晶、结晶或柱色谱法来进行分离或纯化。也可以将 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯不经分离或纯化而用于第二步骤。在不进行分离或纯化的情况下，可以在第二步骤中将溶剂置换。

(B) 第二步骤

在第二步骤中，在硫酸存在下将 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯与硝酸反应，以制得 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯。

在第二步骤中，硝酸优选以 1.0－50 摩尔，更优选 2.0－10 摩尔的量使用，按 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯为 1 摩尔计。硝酸的浓度优选为 40－90 wt.%，更优选为 50－70 wt.%。

第二步骤优选在溶剂存在下进行。除非溶剂参与反应，否则对于溶剂没有特别的限制。溶剂的实例包括羧酸例如甲酸、乙酸、丙酸和丁酸。乙酸是优选的。溶剂可以单独和组合使用。

可以根据反应溶液的均一性和搅拌条件来调节溶剂的量。溶剂优选以 1－50 g，更优选 1.1－20 g 的量使用，按 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯为 1 g 计。

例如，可以通过将 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯、硝酸、硫酸和溶剂在惰性气氛下搅拌混合，来进行第二步骤。反应温度优选为 20－90℃，更优选为 30－80℃，最优选为 45－75℃。对于反应压力没有特别限制。

在第二步骤中，获得 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯。反应完成后，可以将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯分离或纯化，以用于第三步骤。可以按照常规方法例如过滤、浓缩、蒸馏、重结晶、结晶或柱色谱法来进行分离或纯化。也可以将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯不经纯化而用于第三步骤。在不进行分离或纯化的情况下，可以在第三步骤中将溶剂置换。

(C) 第三步骤

在第三步骤中，在金属催化剂存在下将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯与氢反应，以制得 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯。

用于第三步骤中的金属催化剂可以含有至少一种选自钯、铂和镍的金属原子。金属催化剂的实例包括钯/碳、钯/硫酸钡、氢氧化钯/碳、铂/碳、硫化铂/碳、钯-铂/碳、氧化铂和阮内镍。钯/碳、铂/碳、硫化铂/碳和阮内镍是优选的。铂/碳催化剂是特别优选的。金属催化剂可以单独或组合使用。

在第三步骤中，金属催化剂优选以 0.1－1,000 mg，更优选以 0.5－500 mg 的量使用，所述量是以金属原子的量计的，并且按 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯为 1 g 计。当金属催化剂包含携带于载体上的金属时，载体上的金属的量优选为载体重量的 1－2.9 wt.%。

在第三步骤中，氢优选以 3－50 摩尔，更优选 3－10 摩尔的量使用，按 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯为 1 摩尔计。

第三步骤中的反应优选在溶剂存在下进行。除非溶剂参与反应，否则对于溶剂没有特别的限制。溶剂的实例包括：水；醇例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇和叔丁醇；羧酸酯例如乙酸甲酯、乙酸乙酯和丙酸甲酯；芳烃例如苯、甲苯、二甲苯和 1,3,5-三甲基苯；醚例如乙醚、四氢呋喃和二噁烷。醇和羧酸酯是优选的，甲醇和乙醇是更优选的。溶剂可以单独或组合使用。

可以根据反应溶液的均一性和搅拌条件来调节溶剂的量。溶剂优选以 1－100 g，更优选 2－30 g 的量使用，按 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯为 1 g 计。

例如，可以通过将 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯、金属催化剂和溶剂在氢气(可以将氢气用惰性气体稀释)存在下搅拌混合，来进行第三步骤。反应温度优选为 0－300℃，更优选为 20－200℃。反应压力优选为 0.1－10 Mpa，更优选为 0.1－2 Mpa。

反应完成后，可以将终产物，即 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯分离或纯化，以用于第四步骤。可以按照常规方法例如过滤、浓缩、蒸馏、重结晶、结晶或柱色谱法进行分离或纯化。也可以将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯不经分离或纯化而用于第四步骤。在不进行分离或纯化的情况下，可以在第四步骤中将溶剂置换。

(D) 第四步骤

在第四步骤中，在羧酸铵存在下将 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)

苯甲酸乙酯与甲酸化合物反应，以制得 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮。

甲酸化合物的实例包括：甲酸；甲酸酯例如甲酸与具有 1－6 个碳原子的低级醇的酯(例如甲酸甲酯和甲酸乙酯)；和原甲酸酯例如原甲酸与具有 1－6 个碳原子的低级醇的酯(例如原甲酸甲酯和原甲酸乙酯)。甲酸酯和原甲酸酯是优选的。原甲酸酯是更优选的。原甲酸甲酯和原甲酸乙酯是最优选的。

在第四步骤中，甲酸化合物优选以 1.0－30 摩尔，更优选 1.1－10 摩尔的量使用，按 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯为 1 摩尔计。

在第四步骤中使用羧酸铵。羧酸铵的实例包括：脂族羧酸铵例如具有 1－6 个碳原子的脂族酸酸铵(例如甲酸铵、乙酸铵和丙酸铵)；和芳族羧酸铵例如具有 7－12 个碳原子的芳族羧酸铵(例如苯甲酸铵和二氯苯甲酸铵)。脂族羧酸铵是优选的。甲酸铵和乙酸铵是更优选的。乙酸铵是最优选的。羧酸铵可以单独或组合使用。

在第四步骤中，羧酸铵优选以 1.0－30 摩尔，更优选 1.1－10 摩尔的量使用，按 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯为 1 摩尔计。

在第四步骤中，反应可以在溶剂存在下进行。反应也可以在没有溶剂的情况下进行。除非溶剂参与反应，否则对于溶剂没有特别的限制。溶剂的实例包括醇例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇；酰胺例如 N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮；脲类例如 N,N'-二甲基咪唑烷酮；亚砜例如二甲亚砜；芳烃例如苯、甲苯、二甲苯和 1,3,5-三甲基苯；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷；腈例如乙腈和丙腈；以及醚例如乙醚、四氢呋喃和二噁烷。醇、酰胺和腈是优选的。甲醇、乙醇、N,N'-二甲基咪唑烷酮和乙腈是更优选的。溶剂可以单独或组合使用。

可以根据反应溶液的均一性和搅拌条件来调节溶剂的量。溶剂优选以 0－50 g，更优选 0－20 g，最优选 0－5 g 的量使用，按 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯为 1 g 计。

例如，可以通过将羧酸铵、2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯、甲酸化合物和溶剂在惰性气氛下搅拌混合，来进行第四步骤的

反应。反应温度优选为 40－200℃，更优选为 50－150℃。对于反应压力没有特别限制。

反应完成后，可以将终产物，即 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮进行分离或纯化。可以按照常规方法例如过滤、浓缩、蒸馏、重结晶、结晶或柱色谱法来进行分离或纯化。

通过下面的实施例来对本发明予以进一步描述。

实施例

[合成实施例 1]

(合成 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯)

在配备以搅拌器、温度计和回流冷凝器的 20 L 体积的玻璃反应器中，放入 1,300 g (7.14 摩尔) 3,4-二羟基苯甲酸乙酯、2,324 g (21.4 摩尔) 2-氯乙基甲基醚、2,958 g (21.4 摩尔)碳酸钾和 6,500 mL N,N-二甲基甲酰胺。在 90－100℃搅拌下使混合物相互反应 9 小时。反应完全后，将反应溶液冷却至室温。然后将反应溶液过滤，并用 6,500 mL 丙酮洗涤。把滤液浓缩，向浓缩物中加入 3,900 mL 乙酸乙酯和 3,900 mL 饱和碳酸钠水溶液。将分离的有机层(乙酸乙酯层)用 3,900 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤两次，获得含有 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯的溶液混合物。将溶液混合物用高效液相色谱法分析(按照绝对定量方法)。证实生成了 2,023 g 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(反应产率：95%)。向溶液混合物中加入 3,939 mL 乙酸后，将混合物减压浓缩以蒸馏除去乙酸乙酯。这样，获得 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯的乙酸溶液。

[合成实施例 2]

(合成 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯)

在配备以搅拌器、温度计和回流冷凝器的 20 L 体积的玻璃反应器中，放入含有 2,023 g (6.78 摩尔)合成实施例 1 制备的 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯的乙酸溶液。将 318 g (3.18 摩尔)浓硫酸在室温搅拌下轻轻地加到该溶液中。把该混合物加热至 60－70℃。将 1,857 g (20.34 摩尔) 69 wt.%硝酸搅拌下轻轻地加到该混合物中。在保持温度

的同时使所得混合物反应 2 小时。反应完全后，将反应温度冷却至室温。将 5,200 mL 的 20 wt.% 氯化钠水溶液和 5,200 mL 甲苯加到反应溶液中。将分离的有机层(甲苯层)用 7,800 mL 的 1 摩尔/L 的氢氧化钠水溶液洗涤两次，并进一步用 7,800 mL 的 20 wt.% 氯化钠水溶液洗涤两次。把有机层减压浓缩，获得 2,328 g 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯，为橙色液体(分离产率：100%)。

[合成实施例 3]

(合成 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯)

在配备以搅拌器、温度计和回流冷凝器的 20 L 体积的玻璃反应器中，放入 2,328 g (6.78 摩尔)合成实施例 2 制备的 4,5-二(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯甲酸乙酯、2 wt.% 铂/118 g 碳(50 wt.% 产品，N.E. Chemcat Corporation，以铂金属原子计 6.0 摩尔)和 9,440 mL 甲醇。使混合物在氢气氛下于 50 - 60℃搅拌反应 6 小时。反应完全后，将反应溶液冷却至室温，并过滤。将滤液减压浓缩，获得 1,960 g 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯，为橙色液体(分离产率：92%)。

[合成实施例 4]

(合成 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮)

在配备以搅拌器、温度计和回流冷凝器的 20 L 体积的玻璃反应器中，放入 1,600 g (5.11 摩尔)合成实施例 3 制备的 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯、1,626 g (15.3 摩尔)原甲酸甲酯、1,181 g (15.3 摩尔)乙酸铵和 4,800 mL 甲醇。使混合物在回流条件(60 - 70℃)下搅拌反应 7 小时。反应完全后，将反应溶液冷却至 60℃。向反应溶液中加入 4,800 mL 甲醇。在保持温度的同时将混合物搅拌 30 分钟，冷却至 5℃，并进一步搅拌 1 小时。过滤所得混合物，获得 1,373 g 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮，为白色晶体(分离产率：91%)。

基于 3,4-二羟基苯甲酸乙酯的总产率为 80%。