

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03822285. X

C07C201/00

C07C309/63

A61K 31/216

A61P 29/00

C07C211/55

//C07C67/03, C07C303/28

[43] 公开日 2005 年 10 月 19 日

[11] 公开号 CN 1684940A

[22] 申请日 2003. 9. 18 [21] 申请号 03822285. X

[30] 优先权

[32] 2002. 9. 20 [33] SE [31] 0202801 - 7

[32] 2003. 5. 20 [33] SE [31] 0301476 - 8

[86] 国际申请 PCT/SE2003/001465 2003. 9. 18

[87] 国际公布 WO2004/026808 英 2004. 4. 1

[85] 进入国家阶段日期 2005. 3. 18

[71] 申请人 尼科克斯公司

地址 法国索菲亚安蒂波利斯

[72] 发明人 J·安德松 A·贝利 V·坎纳塔

M·赫德贝里 A·帕尔姆格伦

S·舒尔代 M·斯特伦 M·维拉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

权利要求书 10 页 说明书 43 页 附图 1 页

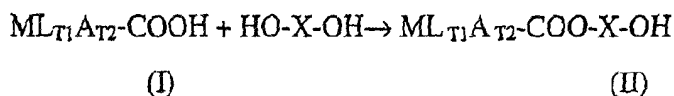
[54] 发明名称 用于制造 NO 给予性化合物如 NO 给予性双氯芬酸的方法

[57] 摘要

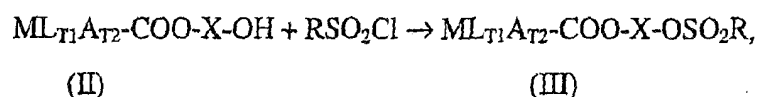
本发明涉及一种使用磺化中间体用于制备 NO 给予性化合物的新方法。本发明涉及其中制成的适用于大规模制造 NO 给予性化合物的新的中间体。本发明进一步涉及该新中间体用于制造药物活性 NO 给予性化合物的用途。本发明进一步涉及基本上结晶形式的 NO 给予性 NSAIDs, 尤其{2 - [(2, 6 - 二氯苯基)氨基]苯基}乙酸 2 - [2 - (硝基氧基)乙氧基]乙基酯, 其制备和包含所述结晶形式的药物配方并涉及所述结晶形式在制备药物中的用途。

ISSN 1008-4274

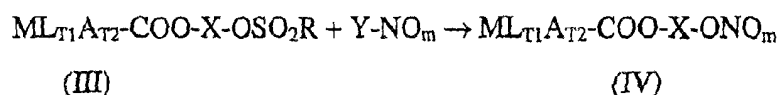
1. 一种用于制造NO给予性化合物的方法，包括；步骤1，



5 其中使用酸性或脱水剂和溶剂，视需要随后使用萃取或结晶进行纯化，和步骤2，



10 其中使用溶剂，碱和可有可无的催化剂，随后使用萃取和结晶进行纯化，和步骤3，



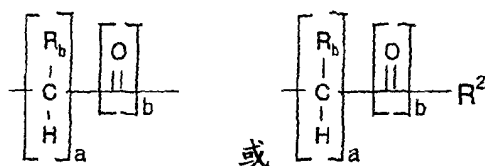
15 其中使用溶剂和可有可无的催化剂，视需要随后进行结晶过程以基本上结晶形式的具有结构式IV的化合物，和

其中：

M是生理活性化合物的基团；

L是O，S，(CO)O，(CO)NH，(CO)NR¹，NH，NR¹，其中R¹是直链或支链烷基基团，或

20



其中R_b是H，C₁₋₁₂烷基或C₂₋₁₂链烯基；

R²是(CO)NH，(CO)NR¹，(CO)O，或CR¹且a和b独立地是0或1；

A是取代的或未取代的直或支化烷基链;

X是碳连接基团;

R选自C₁-C₈烷基, 苯基, 苯基甲基, C₁-C₄烷基苯基, 卤代苯基, 硝基苯基, 乙酰基氨基苯基, 卤素, CF₃和n-C₄F₉;

5 Y-NO₃是硝酸锂, 硝酸钠, 硝酸钾, 硝酸镁, 硝酸钙, 硝酸铁, 硝酸锌或四烷基硝酸铵(其中烷基是C₁-C₁₈-烷基, 可以是直链或支链);

m是1或2; 和

T₁和T₂分别独立地是0, 1, 2或3;

10 前提是

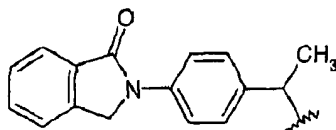
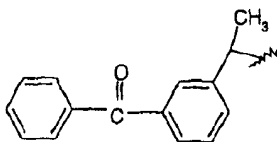
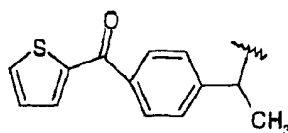
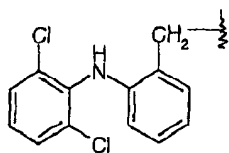
如果ML_{T1}A_{T2}-COOH是萘普生, 那么X不是(CH₂)₄。

2. 根据权利要求1的方法, 其中基团M是NSAID, COX 1或COX 2抑制剂的分子的一部分。

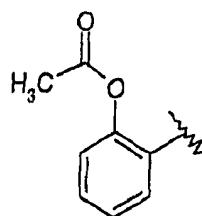
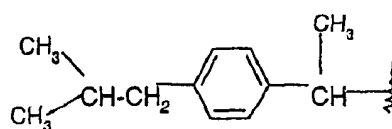
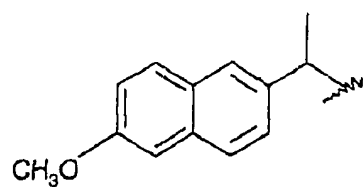
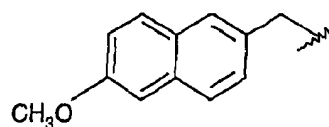
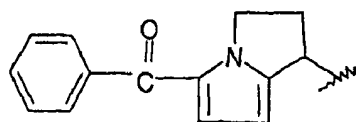
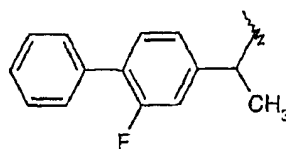
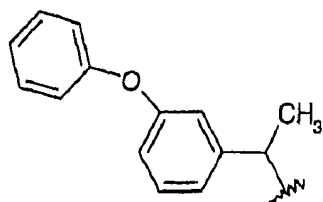
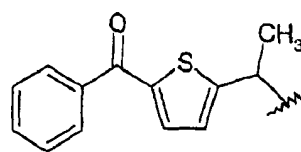
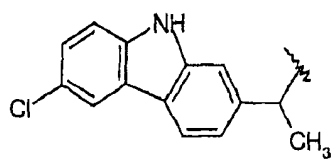
3. 根据权利要求1的方法, 其中X选自线性-(CH₂)_{w1}-, 其中w₁是
15 整数2至6; -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-和-CH₂-C₆H₄-CH₂-。

4. 根据权利要求1的方法, 其中R选自C₁-C₈烷基, 苯基, 苯基甲基, C₁-C₄烷基苯基, 卤代苯基, 硝基苯基, 乙酰基氨基苯基和卤素。

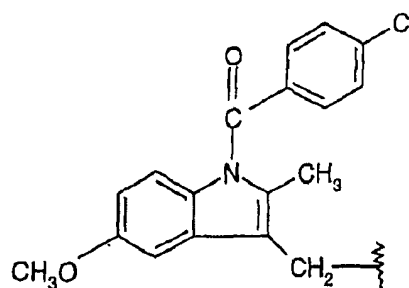
5. 根据权利要求1的方法, 其中基团ML_{T1}A_{T2}选自



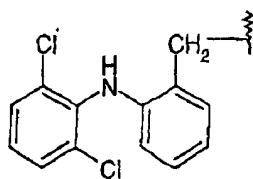
20



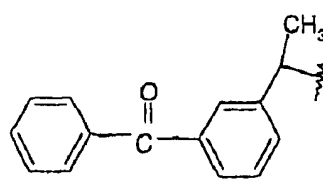
和



6. 根据权利要求5的方法，其中基团 $ML_{T1}A_{T2}$ 是



或



7. 根据任何一项权利要求1至6的方法, 其中用于具有结构式IV的化合物的重结晶过程包括以下步骤:

- a) i) 将该化合物溶解在溶剂中;
或,
- 5 ii) 将该化合物从反应溶液提取到溶剂中;
或,
- iii) 从包含所述化合物的反应溶液开始;
- b) 蒸发溶剂;
- c) 加入反溶剂和/或冷却
- 10 d) 分离所形成的晶体, 和视需要;
- e) 重结晶在步骤c) 中形成; 或在步骤d) 中分离的晶体。

8. 根据权利要求7, 的方法, 其中用于化合物{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)-乙氧基]乙基酯(IVa)的结晶过程包括以下步骤:

- 15 a) 将该化合物从反应溶液提取到溶剂中;
- b) 蒸发溶剂;
- c) 加入反溶剂和/或冷却
- d) 分离所形成的晶体, 和视需要;
- e) 重结晶在步骤c) 中形成; 或在步骤d) 中分离的晶体。

20 9. 根据任何一项权利要求1至8的方法, 其中步骤1中的酸性或脱水剂选自硫酸或其盐, 高氯酸(如70%)或其它合适的酸如聚苯乙烯磺酸, 沸石, 酸性粘土, 砂与强亲水酸的组合物如高氯酸或气态氯化氢和蒙脱石。

25 10. 根据任何一项权利要求1至8的方法, 步骤1中的溶剂是非极性和/或非酸性溶剂。

11. 根据任何一项权利要求1至10的方法, 其中步骤2中的溶剂选自甲苯, 枯烯, 二甲苯, 乙酸乙酯, 乙腈, 乙酸丁酯和乙酸异丙酯。

12. 根据任何一项权利要求1至10的方法, 其中步骤2中的碱是三乙基胺或N-甲基吗啉。

30 13. 根据任何一项权利要求1至10的方法, 其中步骤2中的催化剂是4-(二甲基氨基)吡啶。

14. 根据任何一项权利要求1至13的方法, 其中步骤2中的具有结

构式III的化合物从有机溶剂中结晶。

15. 根据权利要求14的方法，其中反溶剂用于步骤2中的具有结构式III的化合物的结晶。

16. 根据任何一项权利要求1至15的方法，其中步骤3中的硝酸根源Y-NO₃选自硝酸锂，硝酸钠，硝酸钾，硝酸镁和硝酸钙，或其混合物。

17. 根据任何一项权利要求1至15的方法，其中步骤3中的有机溶剂选自N-甲基吡咯烷酮，环丁砜，四甲基脲，1,3-二甲基-2-咪唑烷酮，乙腈，甲基异丁基酮，乙酸乙酯，乙酸丁酯和乙酸异丙酯，或其混合物。

18. 根据任何一项权利要求1至15的方法，其中步骤3中的相转移-催化剂选自四烷基铵盐，芳基烷基铵盐，四烷基磷盐，芳基烷基磷盐，冠醚，五乙二醇，六乙二醇和聚乙二醇，或其混合物。

19. 根据任何一项权利要求7或8的方法，其中步骤a)中的溶剂选自低级烷基乙酸酯，低级烷基醇，脂族烃，芳族烃，杂芳族烃，二烷基酮，二烷基醚，腈和水，或其混合物。

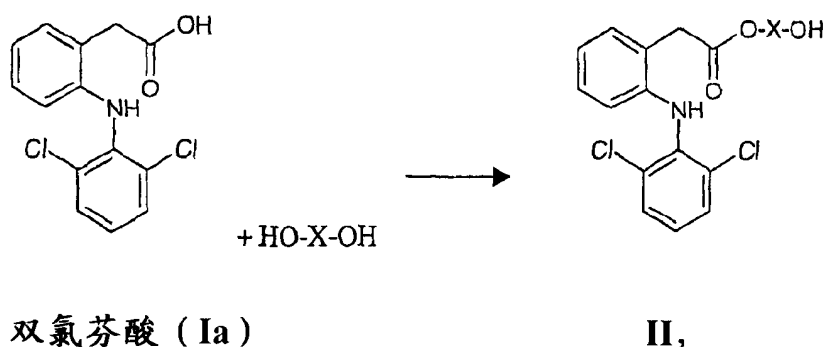
20. 根据任何一项权利要求7或8的方法，其中结晶过程的步骤b)中的反溶剂选自乙醇或2-丙醇，甲苯，枯烯，二甲苯，石油醚，石油醚，卤代苯，庚烷，己烷，辛烷，环己烷和环庚烷，或其混合物。

21. 根据任何一项权利要求7或8的方法，其中步骤d)中的溶剂选自甲苯，枯烯，二甲苯，甲基异-丁基酮，二-n-丁基醚，叔-丁基甲基醚，四氢呋喃，乙腈，乙酸n-丁酯和二氯甲烷，或其混合物。

22. 根据任何一项权利要求1至21的方法，其中温度是-40摄氏度至120摄氏度。

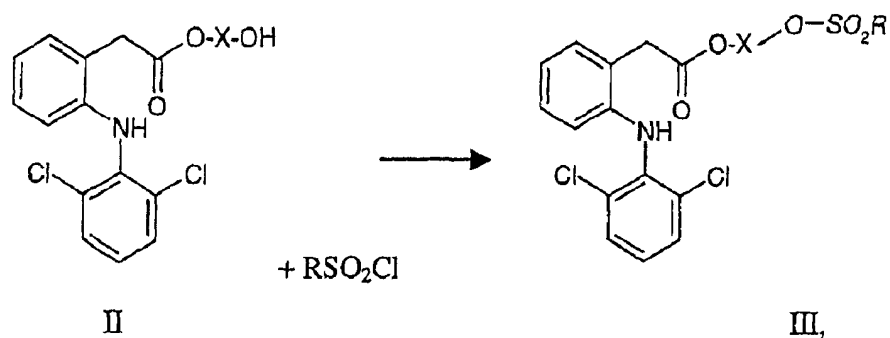
23. 一种用于制造具有结构式IV，IVb或IVc的NO给予性双氯芬酸的方法，包括：

步骤1，使具有结构式Ia的化合物与HO-X-OH反应，其中X是C₂H₄OC₂H₄，C₄H₈或C₂H₄OC₂H₄OC₂H₄，得到具有结构式IIa，IIb或IIc的化合物，



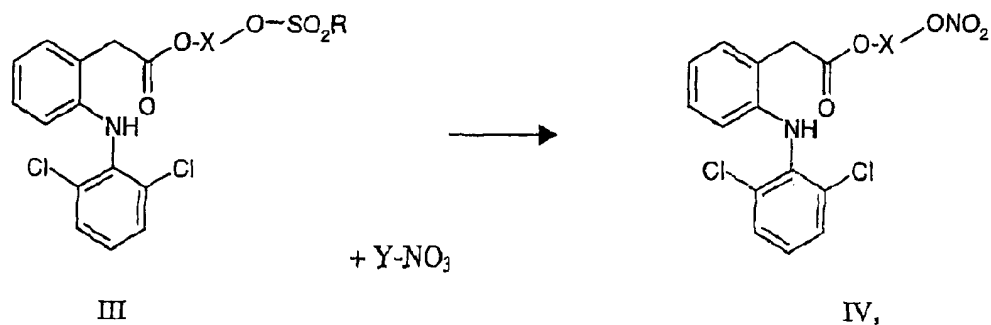
5 随后,

步骤2, 使具有结构式IIa, IIb或IIc的化合物与 RSO_2Cl 反应, 其中R定义如上, 得到具有结构式IIIa, IIIb或IIIc的化合物,



10 随后,

步骤3, 使结构式IIIa, IIIb或IIIc的化合物与硝酸根源 Y-NO_3 反应, 其中Y定义如上, 得到具有结构式IVa, IVb或IVc的化合物,



15 随后,

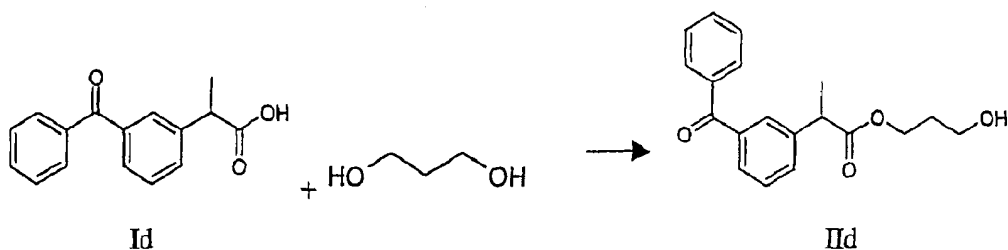
使用以下步骤结晶具有结构式IVa, IVb或IVc的化合物:

- a) 将该化合物从反应溶液提取到溶剂中;
- b) 蒸发溶剂;
- c) 加入反溶剂和/或冷却
- d) 分离所形成的晶体, 和视需要;
- e) 重结晶在步骤c) 中形成; 或在步骤d) 中分离的晶体。

24. 根据任何一项权利要求1至23的方法, 其中具有化合物IVa的形式A的化学纯度超过95%。

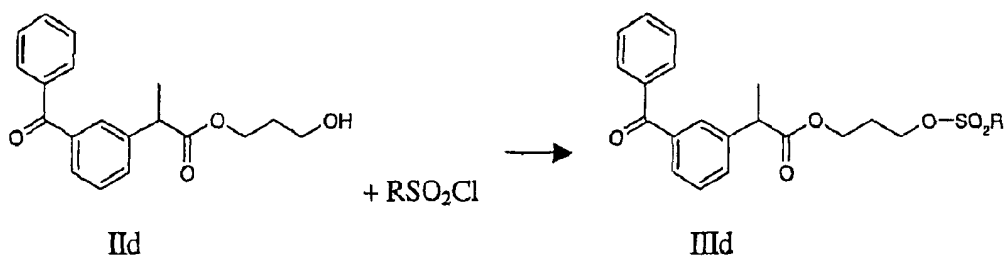
25. 一种用于制造具有结构式IVd的NO给予性酮洛芬的方法, 包括:

步骤1, 使具有结构式Id的化合物与1,3-丙烷二醇反应得到具有结构式IIId的化合物,

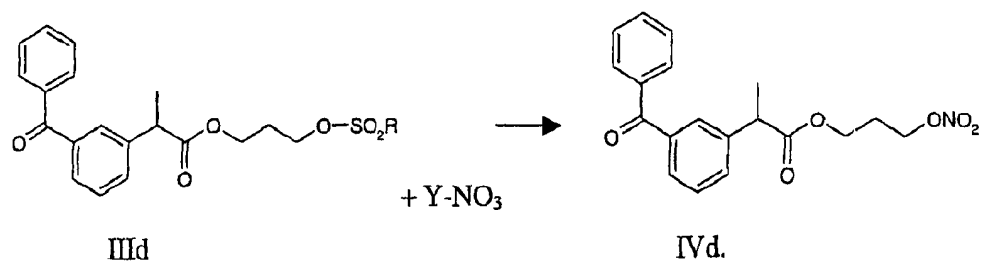


随后,

步骤2, 使结构式IIId的化合物与RSO₂Cl反应, 其中R定义如权利要求1, 得到具有结构式IIIId的化合物,



步骤3, 使结构式IIIId的化合物与硝酸根源Y-NO₃反应, 其中Y定义如权利要求1, 得到具有结构式IVd的化合物,



26. 根据权利要求25的用于制造具有结构式IVd的NO给予性酮洛芬的S-对映异构体的方法。

5 27. 基本上结晶形式的{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]-乙基酯(IVa)。

28. 无水合物形式的根据权利要求27的化合物。

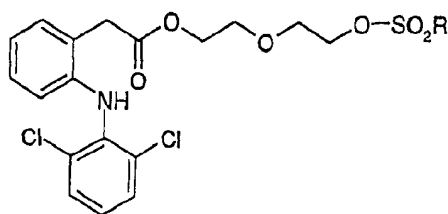
29. 根据权利要求27的化合物, 特征在于下表中所示的X-射线粉末衍射图中的主峰

D/Å	相对强度		D/Å	相对强度
12.7	M		3.52	M
8.7	W		3.49	M
8.1	W		3.44	W
6.3	S		3.41	VS
5.94	M		3.31	W
5.91	M		3.28	M
5.58	M		3.17	S
5.34	M		3.15	S
5.05	W		3.13	W
4.50	S		3.06	M
4.48	S		3.04	W
4.38	M		2.97	M
4.35	M		2.96	M
4.28	M		2.81	W
4.23	S		2.70	M
4.08	S		2.68	M
4.06	S		2.64	M
3.96	S		2.60	W
3.78	S		2.54	W
3.76	S		2.43	W
3.55	W			

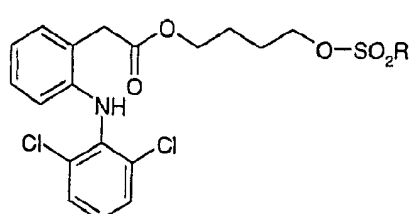
30. 根据权利要求27的化合物，特征在于单斜晶胞具有参数 $a=13.79$ 埃， $b=11.90$ 埃， $c=13.01$ 埃， $\alpha=90^\circ$ ， $\beta=94.0^\circ$ ， $\gamma=90^\circ$ 。

5 31. 一种用于生产具有化合物IVa的形式A的方法，包括结晶 {2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙基酯。

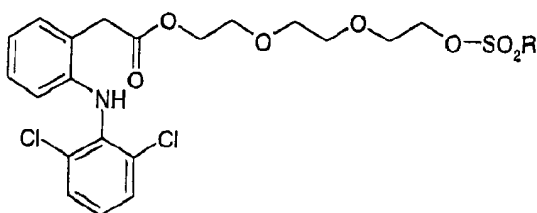
32. 具有结构式IIIa，IIIb，IIIc和IIId的化合物：



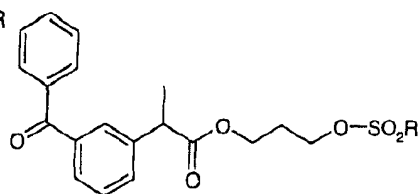
IIIa



IIIb



IIIc



IIId

其中R选自C₁-C₈烷基, 苯基, 苯基甲基, C₁-C₄烷基苯基, 卤代苯基, 硝基苯基, 乙酰基氨基苯基, 卤素, CF₃和n-C₄F₉。

5 33. 根据任何一项权利要求1至21的方法用于大规模制造具有结构式IVa, IVb, IVc和IVd的化合物的用途。

34. 具有结构式III的化合物作为用于制造药物活性化合物的中间体的用途, ML_{T1}A_{T2}-X-O-SO₂R, 其中M, L, A, T₁, T₂, X和R定义如权利要求1。

10 35. 定义如权利要求32的具有结构式I IIIa, IIIb, IIIc和IIId的中间体化合物在制造用于治疗疼痛和/或炎症的药物中的用途, 所述化合物根据权利要求1的步骤1和2中所述的方法而制成。

36. 具有化合物IVa的形式A用于制造药物的用途。

15 37. 具有化合物IVa的形式A在制造用于治疗疼痛和/或炎症的药物中的用途。

38. 一种药物配方, 包含治疗有效量的化合物IVa的形式A, 视需要与稀释剂, 赋形剂或载体相结合。

用于制造NO给予性化合物
如NO给予性双氯芬酸的方法

5 技术领域

本发明涉及一种使用磺化中间体用于制备NO给予性化合物即释放氮氧化物的化合物的新方法。本发明涉及其中制成的适用于大规模制造NO给予性化合物的新的中间体。本发明进一步涉及该新中间体用于制造药物活性NO给予性化合物的用途。

- 10 本发明进一步涉及基本上结晶形式的NO给予性NSAIDs, 尤其{2-[(2,6-二氯苯基) 氨基] 苯基} 乙酸2-[2- (硝基氧基) 乙氧基] 乙基酯, 其制备和包含所述结晶形式的药物配方并涉及所述结晶形式在制备药物中的用途。

背景技术

- 15 NO给予性化合物是具有键接至药物活性化合物上的NO或NO₂基团的化合物。连接基团可在药物活性化合物和NO或NO₂基团之间使用。

- NO给予性化合物相比母化合物的优点在于良好的耐受性和胃肠副作用的减少以及其它。对于NSAIDs的NO给予性类似物如双氯芬酸和酮洛芬, 情况尤其如此。NSAIDs的NO给予性类似物以其药物活性而被称作抗炎症和/或止痛剂。

用于制备NO给予性化合物的不同方法已在已有技术中描述。

- Cainelli等人(四面体Lett., 1985, 28, 3369-3372)和Cainelli等人(四面体1985, 41, 1385-1392)描述了在溶剂如戊烷, 甲苯或苯中用四丁基硝酸铵或具有硝酸根离子的离子交换剂取代磺酸酯。在该方法过程中, 使用高温, 这使得该方法对于大规模生产不安全。

Cainelli等人(J.Chem.Soc.Perkin Trans.I, 1987, 2637-2642)描述通过将烷基甲烷磺酸盐与四丁基硝酸铵在甲苯中反应而对磺酸酯进行硝酸根取代。

- 30 在 Kawamura等人的文章(Chem.Parm.Bull., 1990, 38, 2092-2096)中, 烷基苯基磺酸盐与四丁基硝酸铵在甲苯中反应。

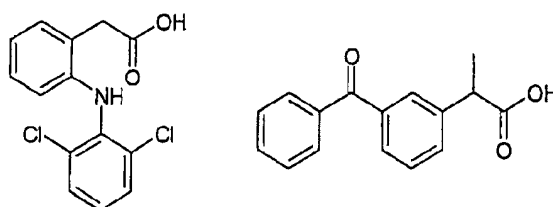
例如按照这些已有技术文件所述以化学计量量使用的四烷基硝酸

铵源的成本在经济上不利于NO给予性化合物的大规模制造。其中可使用较便宜和低分子量碱金属硝酸盐的方法因为经济原因是优选的。但四烷基硝酸铵可以亚化学计量量用作相转移催化剂。

在 Hwu等人的文章(合成, 1994, 471-474)中, 描述了由磺酸酯制备硝酸酯。与所得最终产物的低稳定性结合使用的相当高的温度和长的反应时间使得该方法不太适用于大规模生产。另外, 硝酸钠的摩尔过量至少是本发明的两倍大, 这增加了成本和可能产生更多的浪费问题。另外, 根据Hwu等人的方法得到的粗品需要通过色谱或蒸馏进行纯化以得到药物可接受的纯度。这两种纯化选择都不适合化合物的大规模制造。

ES 2,073,995公开, 使用溶剂如二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺, 乙腈或二甲基亚砷由烷基磺酸盐或4-甲苯磺酸盐和金属硝酸盐合成烷基硝酸酯。在由例如磺化中间体开始合成NO给予性化合物时使用二甲基乙酰胺或二甲基亚砷作为溶剂, 得到粗品, 需要通过色谱或通过蒸馏进行纯化以实现药物可接受的纯度。

NSAIDs的例子是双氯芬酸(具有结构式Ia的化合物)和酮洛芬(具有结构式Id的化合物):



20 双氯芬酸 (Ia) 酮洛芬 (Ib)

WO 94/04484和WO 94/12463分别公开了用于制备双氯芬酸和酮洛芬的NO给予性类似物的方法。在所述方法中, 二卤化物衍生物与羧酸的盐在DMF中反应。反应产物按照文献报道通过与AgNO₃在乙腈中反应而转化成最终产物。

本发明的方法使用磺化中间体。该中间体可容易制造且高度反应性地与硝酸根离子反应形成相应的硝基氧基烷基酯。

因此, 需要一种更合适的和更经济有效的方法以制造大规模量的

药物质量的NO给予性化合物，和其磺化中间体，其中成本，制造时间，更环境友善的溶剂的使用，等因素对于商业场合是重要的。本发明提供这种方法。

5 在药物组合物的配方中，重要的是，该化合物处于它可方便地被使用和处理的形式。这对于得到商业可行的制造方法和制造包含该活性化合物的药物配方是重要的。

另外，在制造药物组合物时，重要的是，在向病人给药之后提供该化合物的可靠的，可再现的和恒定的血浆浓度分布。

10 该化合物的化学稳定性和物理稳定性是重要的因素。该化合物，和包含它的配方应该能够有效地在显著时间内储存，而活性化合物的物理-化学特性如其化学组成，密度，吸湿性和溶解度没有明显变化。

另外，重要的是能够提供尽可能化学纯形式的化合物。

无定形材料在这方面可产生明显的问题。这些材料难以使用和配制，提供不可靠的溶解度，且通常被发现不稳定和化学不纯。

15 因此，在制造商业可行的和药物可接受的配方时，如果合适，重要的是提供基本上结晶和稳定的形式的药物。

但可以注意到，该目标并不总是可实现的。实际上，通常不可能仅由分子结构预测化合物具有何种结晶行为。这通常仅可实验确定。

20 发明人已经发现，{2-[（2,6-二氯苯基）氨基]苯基}-乙酸2-[2-（硝基氧基）乙氧基]乙基酯（化合物IVa）可以同时基本上结晶和稳定的形式得到。

本发明的详细描述

本发明提供一种制备NO给予性化合物的新方法。

25 另外，本发明提供了新的中间体和一种用于制备所述中间体的方法，尤其对于大规模制造。

以下描述这种制造NO给予性化合物的新方法。

本发明的一个实施方案涉及一种用于制造NO给予性化合物的方法，包括；

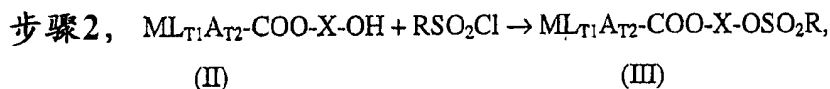
步骤1， $ML_{T1}A_{T2}-COOH + HO-X-OH \rightarrow ML_{T1}A_{T2}-COO-X-OH$

(I)

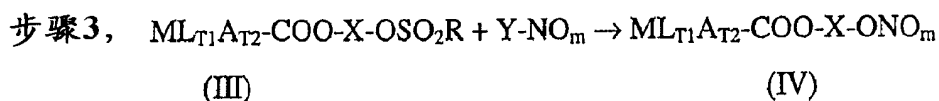
(II)

30

其中使用酸性或脱水剂和溶剂，视需要随后使用萃取或结晶进行纯化，和



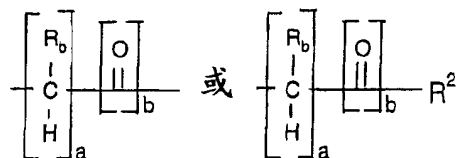
5 其中使用溶剂，碱和可有可无的催化剂，随后使用萃取和结晶进行纯化，和



其中使用溶剂和可有可无的催化剂，视需要随后进行结晶过程以基本上结晶形式的具有结构式IV的化合物，和
其中：

M是生理活性化合物的基团；

L是O，S，(CO)O，(CO)NH，(CO)NR¹，NH，NR¹，其中R¹是直链或支链烷基基团，或



其中R_b是H，C₁₋₁₂烷基或C₂₋₁₂链烯基；

R²是(CO)NH，(CO)NR¹，(CO)O，或CR¹且a和b独立地是0或1；

A是取代的或未取代的直或支化烷基链；

20 X是碳连接基团；

R选自C₁-C₈烷基，苯基，苯基甲基，C₁-C₄烷基苯基，卤代苯基，硝基苯基，乙酰基氨基苯基，卤素，CF₃和n-C₄F₉；

Y-NO₃是硝酸锂，硝酸钠，硝酸钾，硝酸镁，硝酸钙，硝酸铁，硝酸锌或四烷基硝酸铵（其中烷基是C₁-C₁₈-烷基，可以是直链或支链）；
25

m是1或2; 和

T₁和T₂分别独立地是0, 1, 2或3;

前提是

如果ML_{T1}A_{T2}-COOH是萘普生, 那么X不是(CH₂)₄。

- 5 本发明的另一实施方案涉及一种制备可用于制造NO给予性化合物的具有结构式III的中间体的方法, 包括;

步骤1, $ML_{T1}A_{T2}-COOH + HO-X-OH \rightarrow ML_{T1}A_{T2}-COO-X-OH$

(I)

(II)

- 10 其中使用酸性或脱水剂和溶剂, 视需要随后使用萃取或结晶进行纯化, 和

步骤2, $ML_{T1}A_{T2}-COO-X-OH + RSO_2Cl \rightarrow ML_{T1}A_{T2}-COO-X-OSO_2R,$

(II)

(III)

其中使用溶剂, 碱和可有可无的催化剂, 随后使用萃取和结晶进行纯化, 和

- 15 其中M, L, A, T₁, T₂, X和R定义如上。

术语"C₁-C₈烷基"是指具有1至8个碳原子的烷基和包括直和支化链烷基基团如甲基, 乙基, n-丙基, i-丙基, n-丁基, i-丁基, t-丁基, 等。

- 20 术语"C₁-C₄烷基苯基"是指甲基苯基, 乙基苯基n-丙基苯基, i-丙基苯基, n-丁基苯基, i-丁基苯基和t-丁基苯基。

术语"苯基甲基"是指苄基。

术语"卤代"和"卤素"是指氟, 氯或溴。

术语"卤代苯基", "硝基苯基"和"乙酰基氨基苯基"是指被一个或多个卤素, 硝基或乙酰基氨基基团取代的苯基基团。

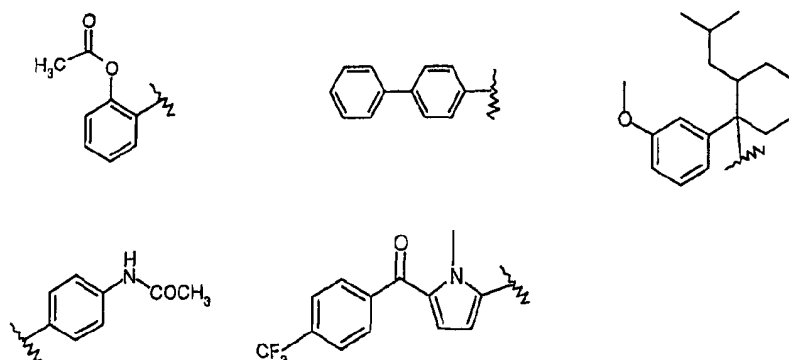
- 25 术语"大规模"是指在"千克至数吨"范围内的制造规模。

M可以是任何生理活性化合物的任何基团。

ML_{T1}A_{T2}-COOH可以是任何生理活性羧酸。

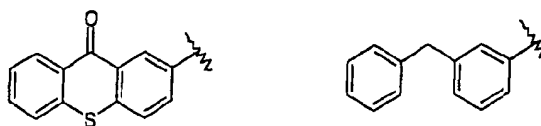
在本发明的一个实施方案中, 基团M是 NSAID, COX 1或COX 2抑制剂的分子的一部分。

在本发明另一实施方案中，基团M选自

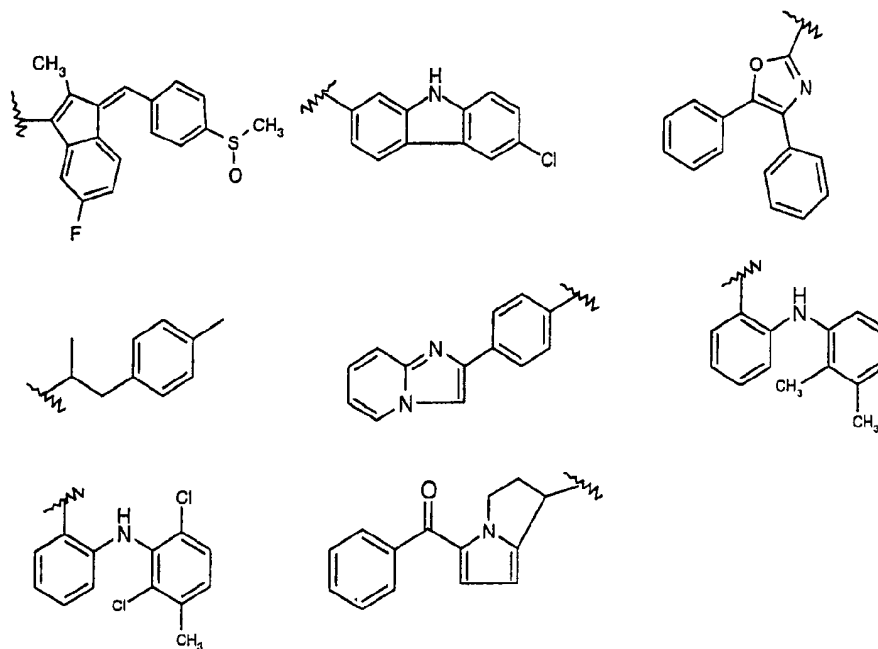


例如描述于WO 00/51988的，和

5

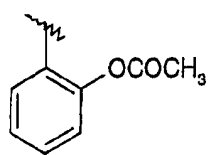


例如描述于US 3,641,127，和



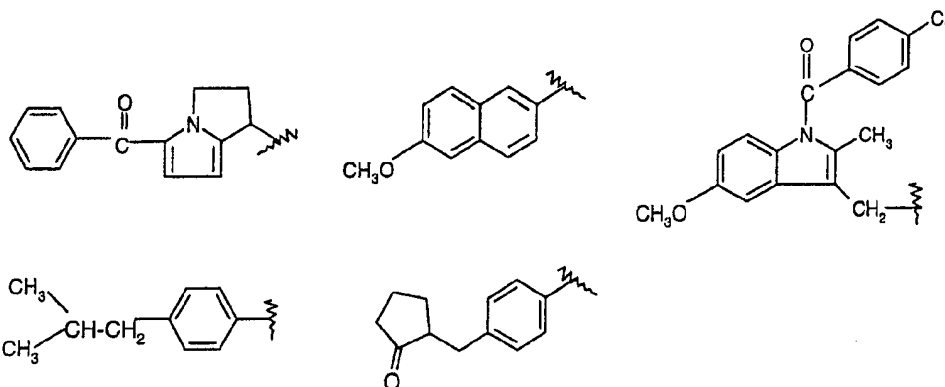
10 例如描述于WO 96/32946的，和

例如描述于WO 98/25918的环烷基如2,2-二甲基-环丙烷-1-甲醇，和

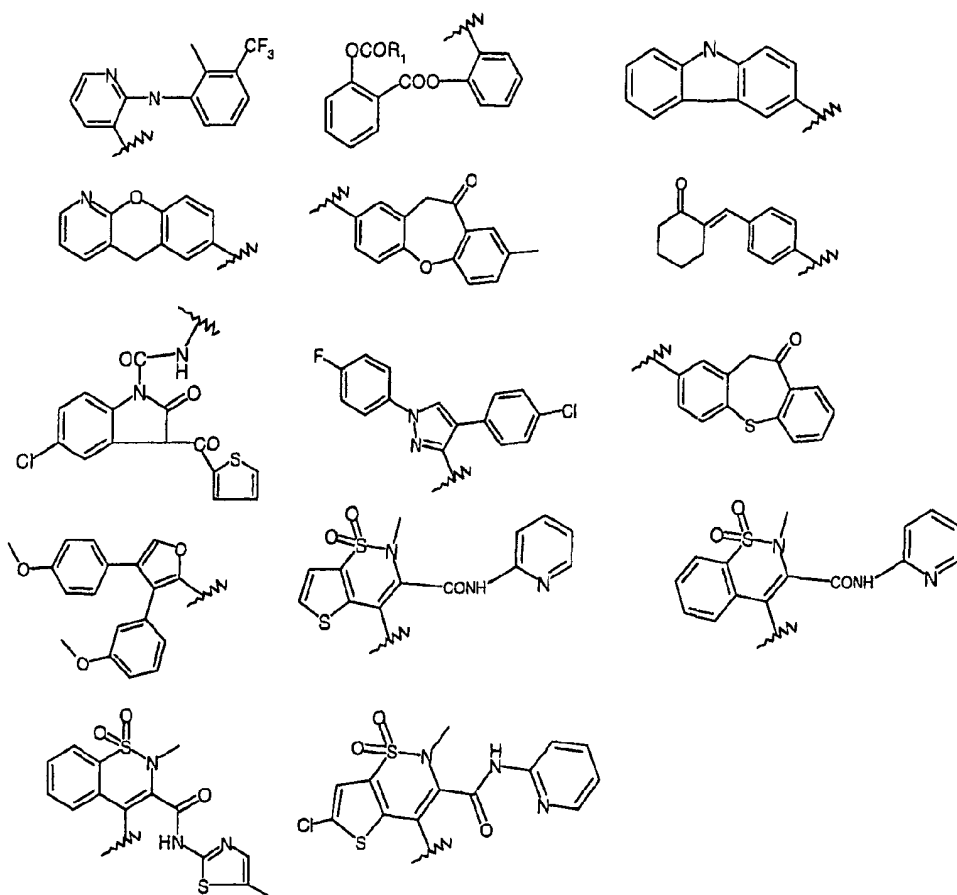


例如描述于CN 1144092的, 和

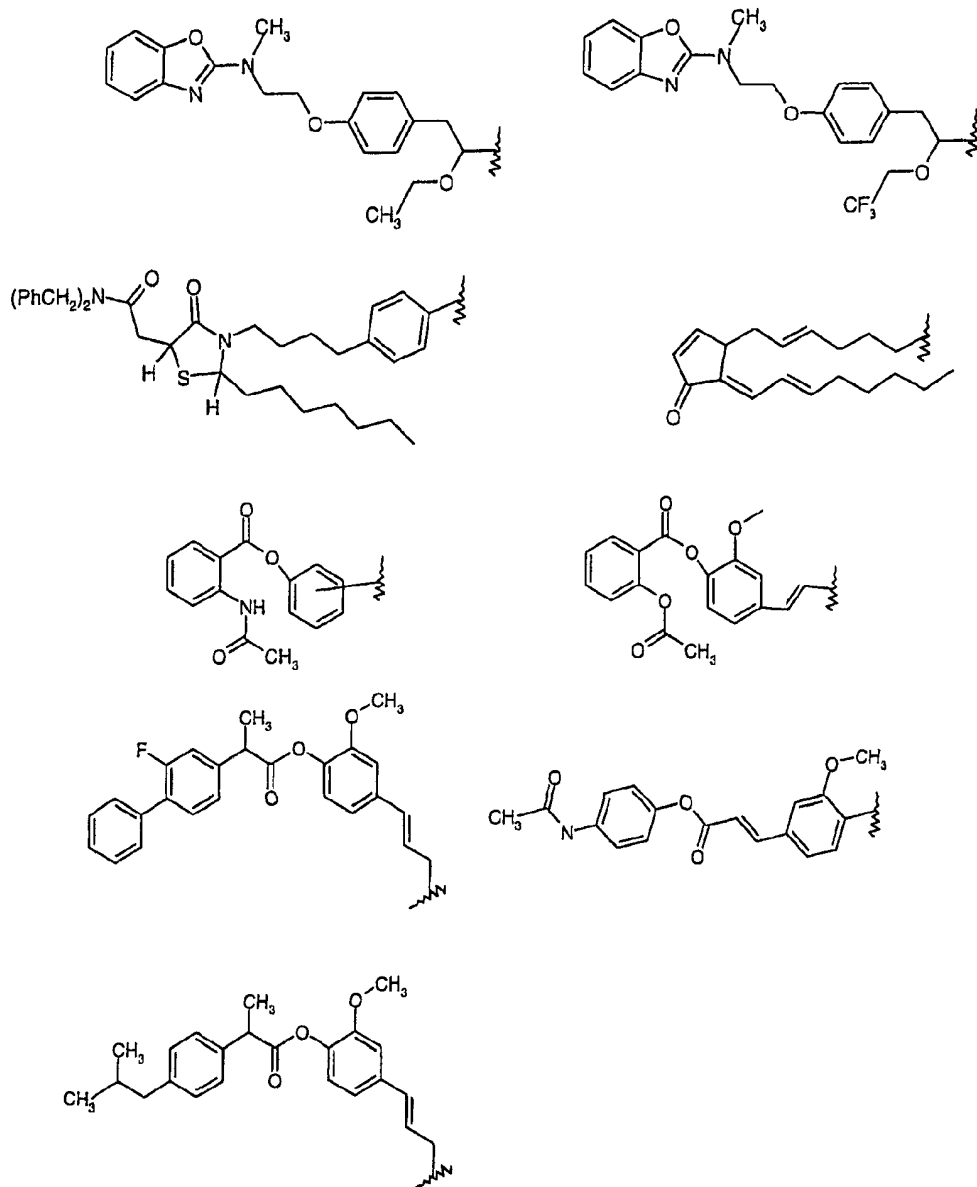
或



例如描述于WO 95/09831的, 和

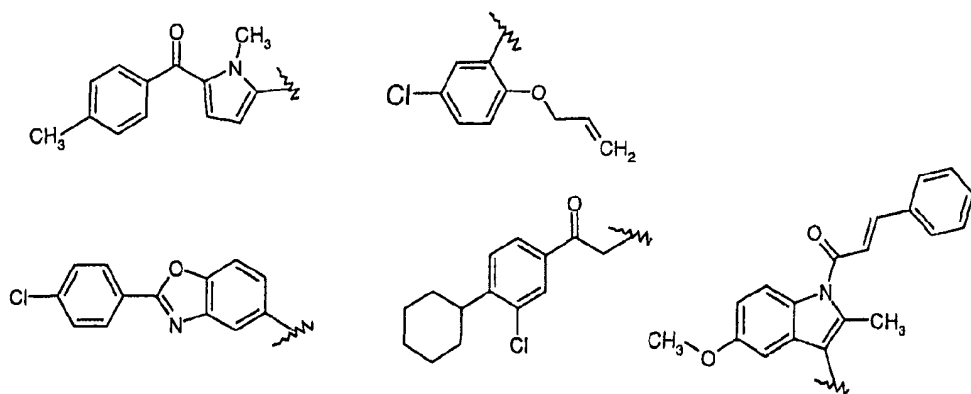


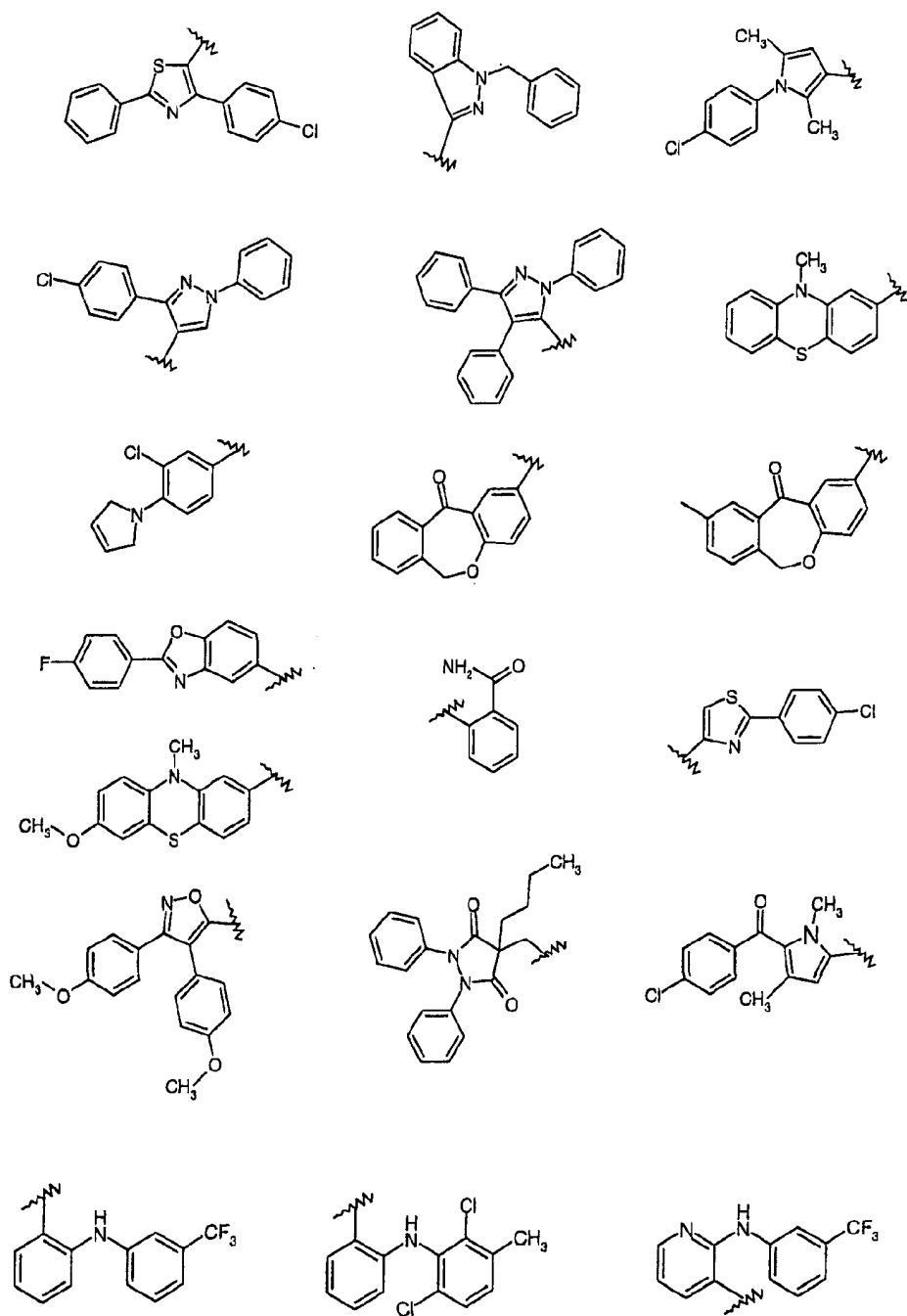
例如描述于WO 95/30641的, 和

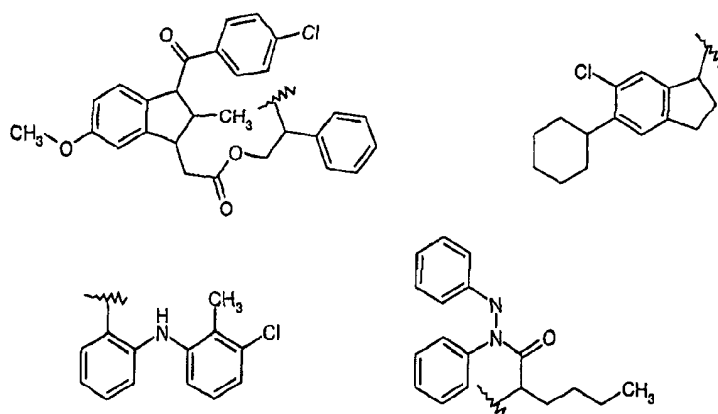


例如描述于WO 02/30866的，和

5

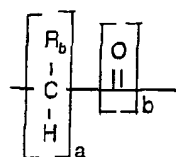






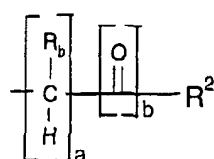
例如描述于US 6,297,260的。

在本发明的一个实施方案中，L选自O，S，NH，NR¹，其中R¹是
 5 例如描述于WO 95/09831的直链或支链烷基基团，和例如描述于
 WO95/30641的(CO)或(CO)O，和例如描述于WO 02/053188的



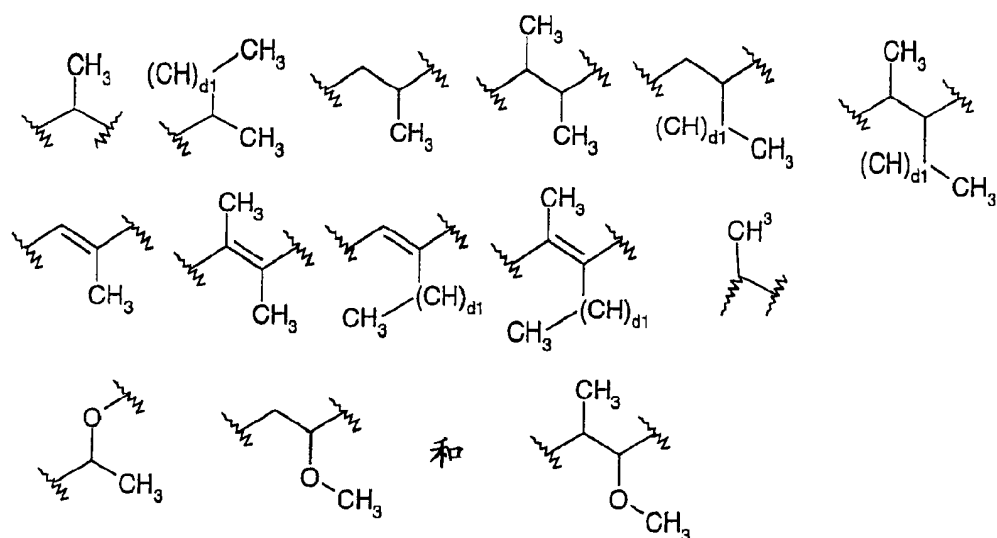
其中R_b是H，C₁₋₁₂烷基或C₂₋₁₂链烯基且a和b独立地是0或1，和

10



其中R_b，a和b是定义如上；和R²是(CO)NH，(CO)NR¹，(CO)O，或CR¹。

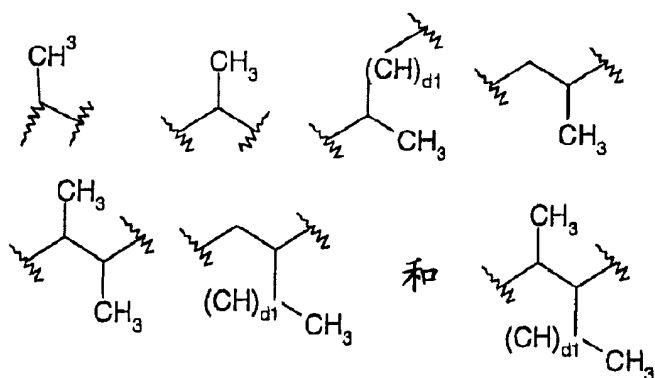
在本发明另一实施方案中，A选自(CH₂)_n，其中n是0，1，2，3
 或4，



其中d1是1, 2或3。

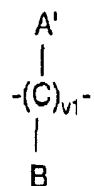
在本发明另一实施方案中, A选自

5



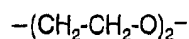
其中d1是1, 2或3。

连接基团碳X可选自例如描述于WO 95/09831的



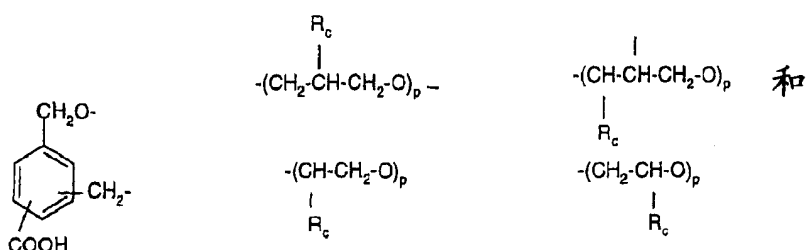
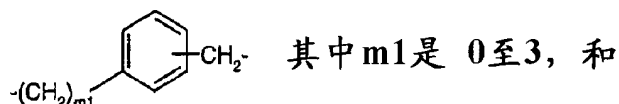
10

其中A'和B选自氢, 直链或支链或环状取代的或非取代的烷基基团, 和v1是1至10, 和



，或视需要取代的具有5至7个碳原子的环烷基，和例如描述于WO95/30641和WO 02/92072的

5

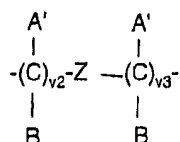


其中 R_c 是 H 或甲基，和

10

p 是 0 至 6，和

$-(\text{CH}_2)_q-\text{OCO}-(\text{CH}_2)_r$ ，其中 q 和 r 分别独立地包含 0 至 6，和



15

其中 Z 是 O，SO，S 或饱和，不饱和或芳族 5 或 6 元环或包含一个或多个选择独立地 N，O 和 S 的杂原子的 5 或 6 元杂环环，

其中所述环可视需要被取代，

且 $v2$ 和 $v3$ 独立地包含 0 至 4。

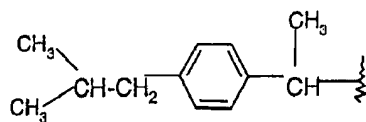
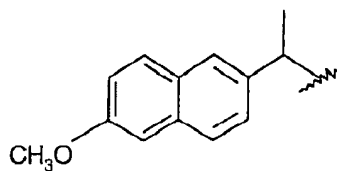
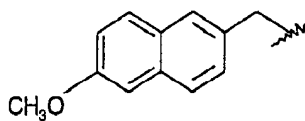
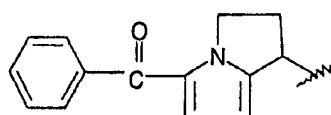
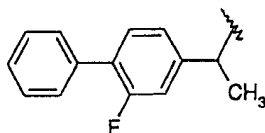
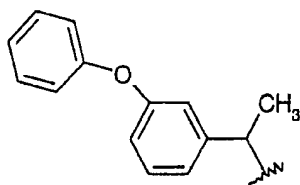
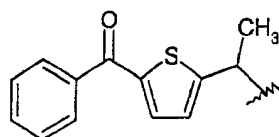
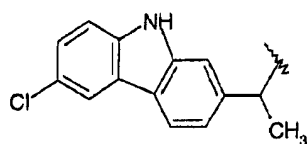
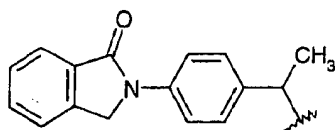
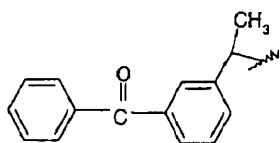
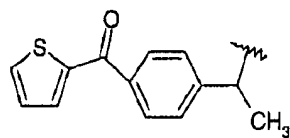
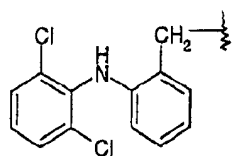
20

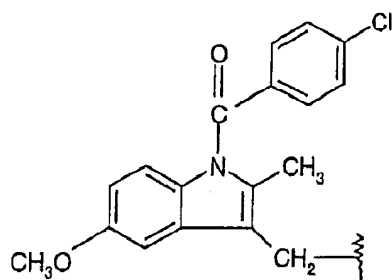
在本发明的一个实施方案中，X 选自直链，支链或环状 $-(\text{CH}_2)-w_1$ 其中 w_1 是整数 2 至 10； $-(\text{CH}_2)_{w_2}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{w_3}-$ ，其中 w_2 和 w_3 是整数 2 至 10；和 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ 。

在本发明另一实施方案中，X 选自线性 $-(\text{CH}_2)_{w_1}-$ 其中， w_1 是整数 2 至 6； $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ 。

在本发明另一实施方案中，R选自C₁-C₈烷基，苯基，苯基甲基，C₁-C₄烷基苯基，卤代苯基，硝基苯基，乙酰基氨基苯基和卤素。

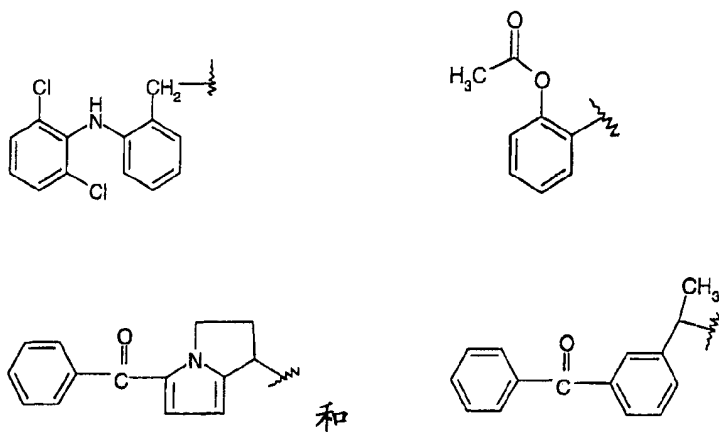
在本发明的一个实施方案中，基团ML_{T1}A_{T2}选自





和

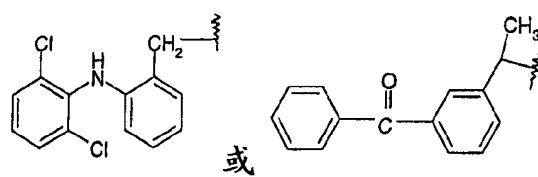
在本发明另一实施方案中，基团 $ML_{T1}A_{T2}$ 选自



和

5

在一个特定实施方案中，基团 $ML_{T1}A_{T2}$ 是

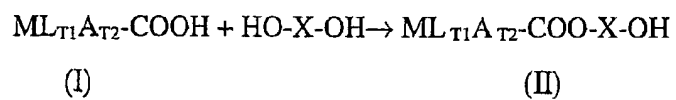


或

方法细节

10

步骤1



其中M, L, A, T₁, T₂和X定义如上。

ML_{T₁}A_{T₂}-COOH可在反应步骤1中通过在二乙二醇存在下使用酸催化的酯化反应而被酯化, 例如描述于DE 88-3811118, 其中使用p-甲苯磺酸。

5 酯化反应步骤1可按照本领域熟练技术人员已知的方式, 例如通过将具有结构式I的化合物, 例如双氯芬酸和二乙二醇用酸性或脱水剂处理而进行。

10 一个实施方案涉及本发明的方法, 其中步骤1中的酸性或脱水剂选自硫酸或其盐, 高氯酸(如70%)或其它合适的酸如聚苯乙烯磺酸, 沸石, 酸性粘土, 砂在与强亲水酸的组合如高氯酸或气态氯化氢和蒙脱石。

具有结构式II的化合物也可按照相同的方式分别使用1,4-丁二醇,

15 1,3-丙烷二醇和三甘醇而制成。在ES 85-548226中, 亚硫酸氯用于催化酯化反应。

酸可以气体, 流体或固体形式使用。固体多相酸可相对容易地从反应溶液中过滤并再用于大规模生产过程。

20 可用于酯化反应步骤1的其它偶联试剂的例子是碳二亚胺如N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC), 酰氯如草酰氯, 氯甲酸酯如异丁基氯甲酸酯或其它试剂如氰尿酸氯, N,N'-羰基二咪唑, 二乙基氯亚磷酸酯, 2-氯-1-甲基-吡啶鎓碘化物和2,2'-二吡啶基二硫化物。

一个实施方案涉及本发明的方法, 其中步骤1中的溶剂是非极性和/或非酸性溶剂。

25 反应步骤1可在选自芳族烃如苯或甲苯, 脂族烃如n-庚烷, 酮如甲基异丁基酮, 醚如四氢呋喃或二甘醇二甲基醚和氯化烃如二氯甲烷或氯苯, 或其混合物的溶剂中进行。

另外, 过量的相应二醇可用作溶剂以视需要与上述的任何其它有机溶剂混合。

30 例如在步骤1中得到的具有结构式II的化合物可通过萃取间歇地或连续地纯化, 得到包含具有至少92%和优选超过97%(在提取步骤i之后)的色谱纯度具有结构式II的化合物和亚烷基二醇或亚烷基二醇含量低于约0.5%(w/w)(在萃取步骤ii之后)的溶液。

萃取步骤i)

在该萃取步骤中，色谱纯度得到提高。用于该萃取步骤的溶液可包含以下的混合物：i) 亚烷基二醇或亚烷基二醇，ii) 水和/或低分子量脂族醇和iii) 烃溶剂或其混合物或有机溶剂与烃溶剂的混合物。

5 低分子量脂族醇可选自甲醇，乙醇和丙醇，或其混合物。

用于萃取步骤i) 的烃溶剂可选自甲苯，枯烯，二甲苯，石油英，石油醚，卤代苯，庚烷，己烷，辛烷，环己烷，环庚烷，和类似物，或其混合物。

10 适用于萃取步骤i) 的有机溶剂可选自酮如甲基异-丁基酮，醚如二-n-丁基醚或叔-丁基甲基醚和脂族酯如乙酸乙酯或乙酸n-丁酯和卤代烷烃如二氯甲烷，或其混合物。

结构式II的纯化化合物作为在亚烷基二醇或亚烷基二醇与水和/或低分子量脂族醇的混合物中的溶液而得到。

提取步骤ii)

15 该萃取进行以降低亚烷基二醇或亚烷基二醇-含量和在萃取步骤i) 之后进行，其中色谱纯度如上所述得到提高。该可包含i) 水和/或低分子量脂族醇的混合物和ii) 有机溶剂或有机溶剂混合物。

低分子量脂族醇可选自甲醇，乙醇和丙醇，或其混合物。

20 适用于萃取步骤ii) 的有机溶剂可选自芳族烃如甲苯，枯烯或二甲苯，酮如甲基异-丁基酮，醚如二-n-丁基醚或叔-丁基甲基醚和脂族酯如乙酸乙酯或乙酸n-丁酯和卤代烷烃如二氯甲烷，或其混合物。

用于酯化反应工艺步骤1的溶剂的总量可以是0至100体积份，每份重量的起始原料。

25 酯化反应步骤1的温度可以是-100摄氏度至+130摄氏度，优选0摄氏度至+120摄氏度。

步骤2



(II)

(III)

30 其中：M，L，A，T₁，T₂，X和R定义如上。

步骤2中的反应条件合适地包括在有机溶剂或有机溶剂混合物中的过量 RSO_2Cl 。

步骤2中的合适的溶剂可选自芳族烃如甲苯，枯烯或二甲苯，酮如甲基异-丁基酮，醚如二-n-丁基醚，叔-丁基甲基醚或四氢呋喃，脂族腈如乙腈和脂族酯如乙酸乙酯或乙酸n-丁酯和卤代烷烃如二氯甲烷，或其混合物。

一个实施方案涉及本发明的方法，其中步骤2中的溶剂选自甲苯，枯烯，二甲苯，乙酸乙酯，乙腈，乙酸丁酯和乙酸异丙酯。

碱可在步骤2中加入。在本发明的一个实施方案中，步骤2中的碱可选自三乙基胺，吡啶，N-甲基吗啉，二异丙基乙基胺，三丁基胺和N-甲基-哌啶。

另一实施方案涉及本发明的方法，其中步骤2中的碱是三乙基胺或N-甲基吗啉。

另外实施方案涉及本发明的方法，其中催化剂如4-(二甲基氨基)吡啶可视需要用于步骤2。

例如在步骤2中得到的具有结构式III的化合物可通过从有机溶剂中结晶而纯化，得到具有化学纯度约95%和尤其约98%的结晶固体。

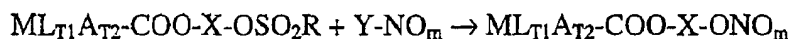
另一实施方案涉及本发明的方法，其中反溶剂用于步骤2中的具有结构式III的化合物的结晶。

在本发明另一实施方案中，用于结晶的溶剂可选自芳族烃如甲苯，枯烯或二甲苯，酮如甲基异-丁基酮，醚如二-n-丁基醚，叔-丁基甲基醚或四氢呋喃，脂族腈如乙腈和脂族酯如乙酸乙酯或乙酸丁酯，或其混合物。

另一实施方案涉及本发明的方法，其中用于步骤2中的结晶的溶剂选自甲苯，枯烯，二甲苯，乙酸乙酯，乙腈，乙酸丁酯和乙酸异丙酯，或其混合物。

进一步实施方案涉及本发明的方法，其中用于步骤2中的结晶的反溶剂选自石油醚，石油醚，卤代苯，庚烷，己烷，辛烷如异辛烷，环己烷，环庚烷和醇，或其混合物。

步骤3



(III)

(IV)

其中M, L, A, T₁, T₂, X, R, m和Y定义如上。

在制造方法的步骤3中, 具有结构式IV的化合物通过使具有结构式III与硝酸根源(Y-NO₃)视需要在溶剂存在下反应而得到。

该反应可使用选自硝酸锂, 硝酸钠, 硝酸钾, 硝酸镁, 硝酸钙, 硝酸铁, 硝酸锌和四烷基硝酸铵(其中烷基是C₁-C₁₈-烷基, 可以是直链或支链)的硝酸根源Y-NO₃而进行。

一个实施方案涉及本发明的方法, 其中步骤3中的硝酸根源Y-NO₃选自硝酸锂, 硝酸钠, 硝酸钾, 硝酸镁和硝酸钙, 或其混合物。

另一实施方案涉及本发明的方法, 其中步骤3中的有机溶剂是极性质子惰性溶剂。

在本发明另一实施方案中, 用于步骤3的极性质子惰性溶剂可选自N-甲基吡咯烷酮, N,N-二甲基乙酰胺, 环丁砜, 四甲基脲, 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮和腈如乙腈, 或其混合物。

其它溶剂可以是芳族烃如甲苯, 脂族烃如n-庚烷, 酮如甲基乙基酮, 甲基异丁基酮, 醚如四氢呋喃或二甘醇二甲基醚, 氯化烃如氯苯, 脂族酯如乙酸乙酯, 乙酸丁酯或乙酸异丙酯, 硝化烃如硝基甲烷, 乙二醇如聚乙二醇和这些的混合物, 视需要同时加入脂族醇如甲醇, 乙醇, n-丙醇, i-丙醇, n-丁醇, i-丁醇或t-丁醇。

本发明的一个实施方案涉及本发明的方法, 其中步骤3中的有机溶剂选自N-甲基吡咯烷酮, 环丁砜, 四甲基脲, 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮, 乙腈, 甲基异丁基酮, 乙酸乙酯, 乙酸丁酯和乙酸异丙酯, 或其混合物。

硝化步骤3也可在水(视需要与任何以上列举的有机溶剂相结合)中进行。

硝化步骤3可视需要在相转移催化剂的存在下进行。

一个实施方案涉及本发明的方法, 其中步骤3中的相转移-催化剂选自四烷基铵盐, 芳基烷基铵盐, 四烷基磷盐, 芳基烷基磷盐, 冠醚, 五乙二醇, 六乙二醇和聚乙二醇, 或其混合物。

结构式IV的化合物的结晶

例如在步骤3中得到的具有结构式IV的化合物可通过视需要使用烃，醇或水作为反溶剂从有机溶剂中结晶而纯化，得到化学纯度90%和尤其约95%的结晶固体产物。

5 一个实施方案涉及本发明的方法，其中步骤3中的具有结构式IV的化合物被间歇或连续地提取并视需要使用反溶剂从有机溶剂中结晶，得到具有化学纯度至少95%的结晶固体。

10 优选，结晶在合适的溶剂体系中进行。结晶也可在不存在溶剂体系的情况下进行。结晶的其它例子包括从熔体中结晶，在超临界条件下结晶，或通过升华而实现。

具有结构式IV的化合物从合适的溶剂体系中的结晶可通过在包含具有结构式IV的化合物的溶剂体系中获得超饱和度而实现。这可通过冷却溶剂体系，通过蒸发溶剂，通过加入合适的反溶剂或通过这些方法的任何组合而实现。结晶也可通过加入盐例如NaCl以降低该化合物的溶解度而进行。

结晶过程可从包含例如在制备所述化合物之后得到的具有结构式IV的化合物的反应溶液开始。

另外，结晶过程可从干燥的具有结构式IV的化合物开始。

20 另外，结晶过程可在从反应溶液中提取具有结构式IV的化合物之后开始。

本发明的一个实施方案涉及上述方法，其中具有结构式IV的化合物的结晶过程包含以下步骤：

- a) i) 将该化合物溶解在溶剂中；
- 或，
- 25 ii) 将该化合物从反应溶液提取到溶剂中；
- 或，
- iii) 从包含所述化合物的反应溶液开始；
- b) 蒸发溶剂；
- c) 加入反溶剂和/或冷却
- 30 d) 分离所形成的晶体，和视需要；
- e) 重结晶在步骤c) 中形成；或在步骤d) 中分离的晶体。

本发明的另一实施方案涉及上述方法，其中化合物{2-[(2,6-二氯

苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)-乙氧基]乙基酯(IVa)的结晶过程包括以下步骤:

- a) 将该化合物从反应溶液提取到溶剂中;
- b) 蒸发溶剂;
- 5 c) 加入反溶剂和/或冷却
- d) 分离所形成的晶体, 和视需要;
- e) 重结晶在步骤c)中形成; 或在步骤d)中分离的晶体。

{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)-乙氧基]乙基酯的基本上结晶形式以下称作"化合物IVa的形式A"。

- 10 本发明的另一实施方案提供了一种用于生产具有化合物IVa的形式A的方法, 包括结晶 {2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙基酯。

- 适用于结晶过程的溶剂可选自低级烷基乙酸酯如直链或支链C₁₋₆烷基乙酸酯如乙酸乙酯, 乙酸异丙酯或乙酸丁酯, 低级直链或支链C₂₋₆烷基醇, 优选C₂₋₄烷基醇如乙醇或异-丙醇, 脂族和芳族烃如C₅₋₁₂脂族烃或C₆₋₁₀芳族烃如异辛烷, 枯烯, 二甲苯, n-庚烷, 1-甲基-2-吡咯烷酮或甲苯, 二烷基酮如二-C₁₋₆烷基酮如丙酮, 甲基乙基酮, 甲基异-丁基酮或4-甲基-2-戊酮, 二烷基醚如二-C₁₋₆烷基醚如二-异-丙基醚, 二-n-丁基醚, 叔-丁基甲基醚或四氢呋喃, 脂族腈如乙腈和水, 或其混合物。
- 20 物。

本发明的一个实施方案涉及上述的结晶过程, 其中步骤a)中的溶剂选自低级烷基乙酸酯, 低级烷基醇, 脂族烃, 芳族烃, 杂芳族烃, 二烷基酮, 二烷基醚, 腈和水, 或其混合物。

- 25 本发明的另一实施方案涉及上述的结晶过程, 其中步骤a)中的溶剂选自乙酸乙酯, 乙酸异丙酯, 乙酸丁酯, 乙醇, 异-丙醇, 异辛烷, n-庚烷, 甲苯, 1-甲基-2-吡咯烷酮, 甲基乙基酮, 甲基异-丁基酮, 二-异-丙基醚, 叔-丁基甲基醚, 乙腈和水, 或其混合物。

另一实施方案涉及上述的结晶过程, 其中溶剂选自丁基乙酸酯, 异丙醇, 异辛烷, 丙酮, 乙腈和水, 或其混合物。

- 30 溶剂也可用作"反溶剂"(即其中化合物溶解较差的溶剂), 和可因此有助于结晶过程。

在本发明的一个实施方案中, 结晶过程的步骤b)中的反溶剂选

自乙醇或2-丙醇，甲苯，枯烯，二甲苯，石油英，石油醚，卤代苯，庚烷，己烷，辛烷，环己烷和环庚烷，或其混合物。

化合物的进一步纯化可通过重结晶和/或淤浆而进行。重结晶可由合适的溶剂体系例如直链或支链烷基乙酸酯如乙酸乙酯，乙酸异丙酯和乙酸丁酯，酮如丙酮和4-甲基-2-戊酮，芳族烃如甲苯和1-甲基-2-吡咯烷酮进行，该体系可包括反溶剂例如水或低级烷基醇如乙醇和异-丙醇或脂族烃如异辛烷和n-庚烷，或这些溶剂的组合。

本发明的另一实施方案涉及上述的结晶过程，其中步骤d)中的溶剂选自芳族烃如甲苯，枯烯或二甲苯，酮如甲基异-丁基酮，醚如二-n-丁基醚，叔-丁基甲基醚或四氢呋喃，脂族腈如乙腈和脂族酯如乙酸乙酯或乙酸n-丁酯和卤代烷烃如二氯甲烷，或其混合物，视需要与选自水，乙醇，异-丙醇，异辛烷和n-庚烷，或其混合物的反溶剂在一起。

本发明的另一实施方案涉及上述的结晶过程，其中步骤d)中的溶剂选自甲苯，枯烯，二甲苯，甲基异-丁基酮，二-n-丁基醚，叔-丁基甲基醚，四氢呋喃，乙腈，乙酸n-丁酯和二氯甲烷，或其混合物，视需要与选自水，乙醇，异-丙醇，异辛烷和n-庚烷，或其混合物的反溶剂在一起。

为了重结晶，具有结构式IV的化合物可例如首先溶解在有机溶剂如丙酮中并随后用反溶剂如水洗涤，随后冷却和过滤所得晶体。在过滤之后，晶体可进一步用液体洗涤，然后可蒸发液体并干燥晶体。

具有结构式IV的化合物的晶体形式可使用常规技术如倾倒，过滤或离心而分离。

本发明涉及可通过如上所述的方法而得到的化合物IV的化合物。

本发明的一个实施方案涉及根据上述方法结晶的具有化合物IVa的形式，其中具有化合物IVa的形式A的化学纯度超过95%，优选超过98%，更优选超过99%。

如果具有化合物IVa的形式A如本文所述被结晶，和/或重结晶，所得晶体预期具有改进的化学，物理和固态稳定性。

根据本发明的一个实施方案，提供了基本上结晶形式的{2-[(2,6-二氯苯基) 氨基] 苯基} 乙酸2-[2- (硝基氧基) 乙氧基]-乙基酯 (IVa)。

本发明的另一实施方案涉及化合物IVa的无水合物形式。以下描

述无水合物形式的制备和表征。

尽管我们已经发现可生产出超过90%结晶的形式的{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙基酯,但"基本上结晶"包括大于50%,优选大于60%,和更优选大于70%的结晶。

- 5 "结晶度(%)"可使用X-射线粉末衍射(XRPD)测定。其它技术,如固态NMR, FT-IR, Raman光谱, 示差扫描量热法(DSC)和微量热法也可用作补充方法。

本发明的一个实施方案涉及具有化合物IVa的形式A,特征在于X-射线粉末衍射图中的主峰如实施例5a的表1所示。

- 10 具有化合物IVa的形式A可通过其晶胞表征。

本发明的另一实施方案涉及具有化合物IVa的形式A,特征在于具有参数 $a=13.79$ 埃, $b=11.90$ 埃, $c=13.01$ 埃, $\alpha=90^\circ$, $\beta=94.0^\circ$, $\gamma=90^\circ$ 的单斜晶晶胞。

- 15 具有化合物IVa的形式A预期在以下定义的储存条件下较长时间化学和物理稳定。

本文定义的术语"稳定性"和"稳定的"应该是指化学稳定性和物理稳定性。

- 20 术语"化学稳定性"应该是指,具有化合物IVa的形式A可在储存条件下储存为分离的固体形式,或视需要在与药物可接受的载体,稀释剂或助剂混合的固体配方的形式,且化学降解或分解的程度不明显。

术语"物理稳定性"应该是指,具有化合物IVa的形式A可在储存条件下储存为分离的固体形式,或视需要在与药物可接受的载体,稀释剂或助剂混合的固体配方的形式,且物理降解(如结晶,重结晶,固态相转变,水合,脱水,溶剂化或去溶剂化)的程度不明显。

- 25 具有化合物IVa的形式A预期具有改进的化学和物理特性如改进的溶解度,热稳定性,光稳定性,吸湿稳定性,等第。

本发明还涉及具有结构式IVa, IVb, IVc和IVd的化合物的制造。双氯芬酸化合物a, b和c相互区别在于连接基团X的不同。

- 30 在具有结构式IIa, IIIa和IVa的化合物中,连接基团X是 $C_2H_4OC_2H_4$ 。

在具有结构式IIb, IIIb和IVb的化合物中,连接基团X是 C_4H_8 。

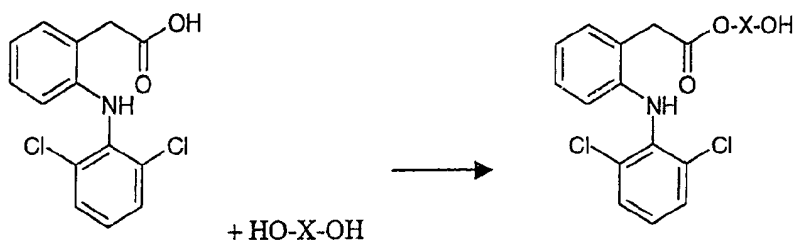
在具有结构式IIc, IIIc和IVc的化合物中,连接基团X是

$C_2H_4OC_2H_4OC_2H_4$.

化合物IIId, IIId和IVd是酮洛芬化合物, 其中连接基团X是 C_3H_6 .

本发明的一个实施方案涉及用于制造具有结构式IVa, IVb或IVc的NO给予性双氯芬酸的方法, 包括:

- 5 步骤1, 使具有结构式Ia的化合物与HO-X-OH反应, 其中X是 $C_2H_4OC_2H_4$, C_4H_8 或 $C_2H_4OC_2H_4OC_2H_4$, 得到具有结构式IIa, IIb或IIc的化合物,



10

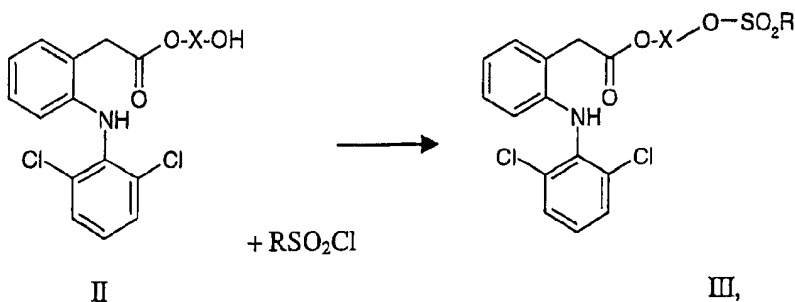
双氯芬酸 (Ia)

II,

随后,

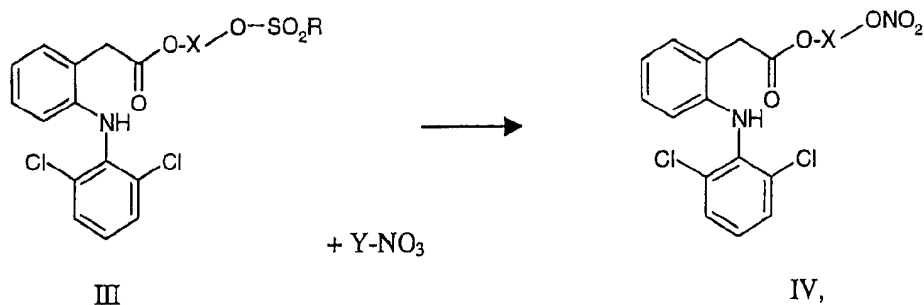
步骤2, 使具有结构式IIa, IIb或IIc的化合物与 RSO_2Cl 反应, 其中R定义如上, 得到具有结构式IIIa, IIIb或IIIc的化合物,

15



随后,

步骤3, 使结构式IIIa, IIIb或IIIc的化合物与硝酸根源 $Y-NO_3$ 反应, 其中Y定义如上, 得到具有结构式IVa, IVb或IVc的化合物,



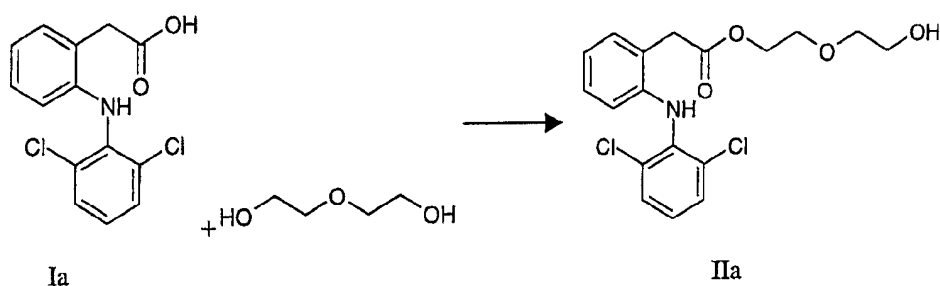
随后,

使用以下步骤结晶具有结构式IVa, IVb或IVc的化合物:

- 5 a) 将该化合物从反应溶液提取到溶剂中;
- b) 蒸发溶剂;
- c) 加入反溶剂和/或冷却
- d) 分离所形成的晶体, 和视需要;
- e) 重结晶在步骤c) 中形成; 或在步骤d) 中分离的晶体。

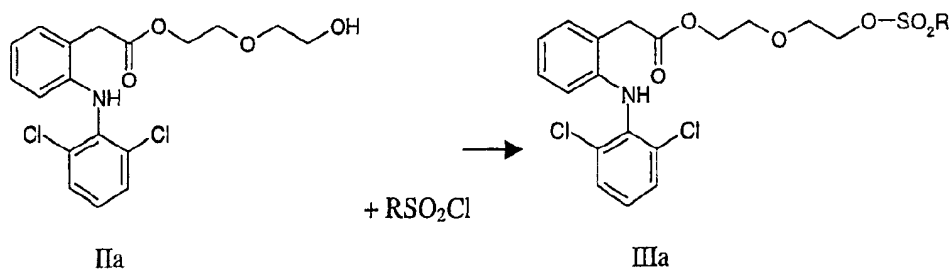
10 本发明的另一实施方案涉及一种用于制造具有结构式IVa的NO给予性双氯芬酸的方法, 包括:

步骤1, 使具有结构式Ia的化合物与二乙二醇反应得到具有结构式IIa的化合物,



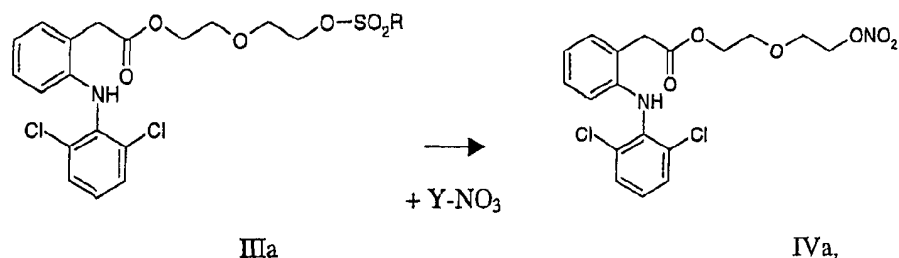
15

随后, 步骤2, 使具有结构式IIa的化合物与RSO₂Cl反应, 其中R定义如上, 得到具有结构式IIIa的化合物,



步骤3, 使具有结构式IIIa的化合物与硝酸根源Y-NO₃反应, 其中Y定义如上, 得到具有结构式IVa的化合物,

5



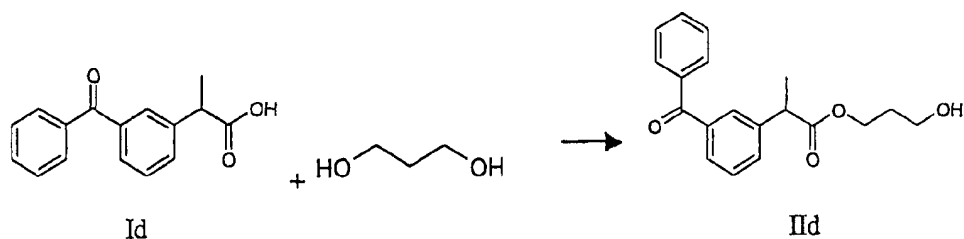
随后使用以下步骤结晶具有结构式IVa的化合物:

- a) 将该化合物从反应溶液提取到溶剂中;
- b) 蒸发溶剂;
- 10 c) 加入反溶剂和/或冷却
- d) 分离所形成的晶体, 和视需要;
- e) 重结晶在步骤c) 中形成; 或在步骤d) 中分离的晶体。

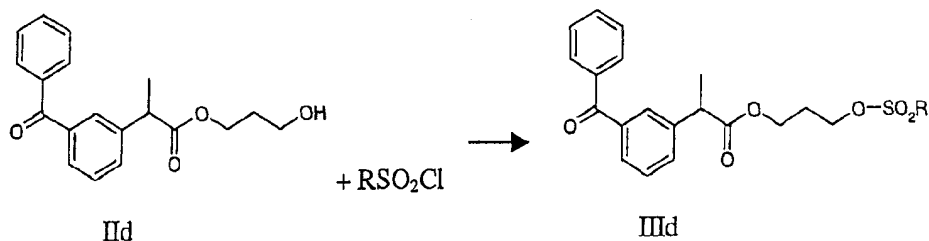
本发明的另一实施方案涉及一种用于制造具有结构式IVd的NO给予性酮洛芬的方法, 包括:

15

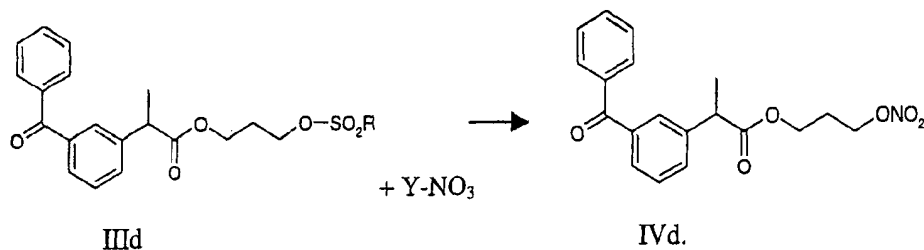
步骤1, 使具有结构式Id的化合物与1,3-丙烷二醇反应得到具有结构式IIId的化合物,



随后，步骤2，使具有结构式IIId的化合物与 RSO_2Cl 反应，其中R定义如上，得到具有结构式IIIId的化合物，



5 步骤3，使具有结构式IIIId的化合物与硝酸根源 Y-NO_3 反应，其中Y定义如上，得到具有结构式IVd的化合物，



10 本发明的一个实施方案涉及一种如上所述用于制造具有结构式IVd的S-对映异构体NO给予性酮洛芬的方法。

用于工艺步骤1和2的温度可以是-100摄氏度至+130摄氏度。温度尤其保持低于130摄氏度，因为最终产物的稳定性可受高温的影响。反应步骤3尤其在低于90摄氏度的温度下进行。用于结晶过程的温度可低于0摄氏度，例如低至-40摄氏度。

15 一个实施方案涉及本发明的方法，其中温度是-40摄氏度至120摄氏度。

室温应该是指温度18摄氏度至25摄氏度。

溶剂的总量可以是0至100体积份/重量起始原料。

不同的反应步骤可需要不同的反应时间。

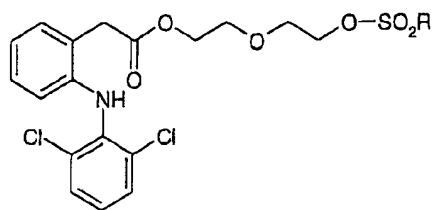
20 在本发明的方法中，避免使用爆炸性中间体如硝基氧基烷醇。另外，新方法比已知的方法在商业和环境上更有利。

本发明方法的另一优点在于，起始原料的对映异构体纯度至少保持在其中存在非对称碳的最终产物(IV)中。

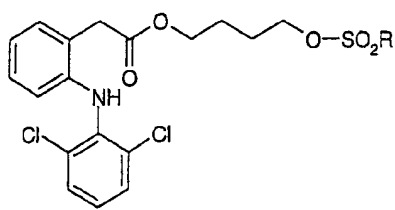
中间体

本发明的一个实施方案涉及具有结构式III的中间体， $ML_{T_1}A_{T_2}-X-O-SO_2R$ ，其中M，L，A， T_1 ， T_2 ，X和R定义如上。

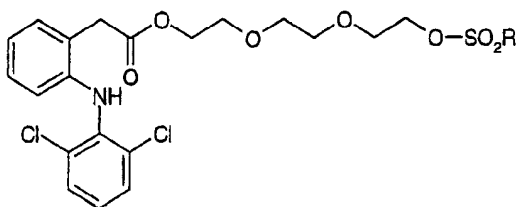
5 本发明另一实施方案涉及具有结构式IIIa，IIIb，IIIc和IIId的化合物：



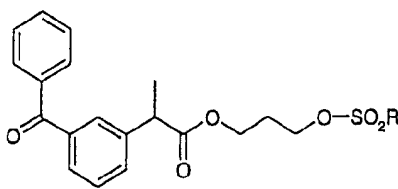
IIIa



IIIb



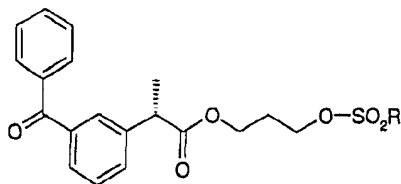
IIIc



IIId

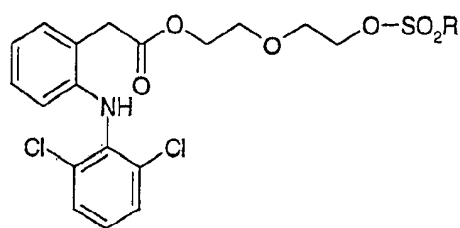
其中R选自 C_1-C_8 烷基，苯基，苯基甲基， C_1-C_4 烷基苯基，卤代苯基，硝基苯基，乙酰基氨基苯基，卤素， CF_3 和 $n-C_4F_9$ 。

10 本发明的另一实施方案涉及具有结构式IIId的化合物的S-对映异构体



15 其中R选自 C_1-C_8 烷基，苯基，苯基甲基， C_1-C_4 烷基苯基，卤代苯基，硝基苯基，乙酰基氨基苯基，卤素， CF_3 和 $n-C_4F_9$ 。

本发明的另一实施方案涉及具有结构式IIIa的化合物，



IIIa

其中R选自C₁-C₈烷基, 苯基, 苯基甲基, C₁-C₄烷基苯基, 卤代苯基, 硝基苯基, 乙酰基氨基苯基, 卤素, CF₃和n-C₄F₉。

5 用途

本发明的一个实施方案涉及具有定义如上的结构式IIIa, IIIb, IIIc和IIId的化合物作为用于制造{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙基酯, {2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸4-(硝基氧基)丁基酯, {2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-{2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙氧基}乙基酯, 2-(2-苯甲酰基苯基)丙酸3-(硝基氧基)丙基酯和(2S)-2-(2-苯甲酰基苯基)丙酸3-(硝基氧基)丙基酯的中间体的用途。

本发明的另一实施方案涉及定义如上的方法用于大规模制造具有结构式IV的NO给予性化合物的用途。

15 本发明的另一实施方案涉及定义如上的方法用于大规模制造具有结构式IVa, IVb, IVc和IVd的化合物的用途。

医学用途

20 本发明的一个实施方案涉及具有结构式III的化合物作为用于制造药物活性化合物的中间体的用途, ML_{T1}A_{T2}-X-O-SO₂R, 其中M, L, A, T₁, T₂, X和R定义如上,。

本发明的另一实施方案涉及根据上述方法按照步骤1和2制备的具有定义如上的结构式IIIa, IIIb, IIIc和IIId的中间体化合物在制造用于治疗疼痛和/或炎症的药物中的用途。

25 本发明的另一实施方案涉及具有化合物IVa的形式A用于制造药物的用途。

具有化合物IVa的形式A可用于治疗疼痛和/或炎症。

本发明的另一实施方案涉及具有化合物IVa的形式A在制造用于治

疗疼痛和/或炎症的药物中的用途。

本发明的另一实施方案涉及一种治疗疼痛和/或炎症的方法，包括向需要这种治疗的病人供给治疗有效量的化合物IVa的形式A。

药物制备

5 具有结构式IV的化合物通常以药物可接受的剂量形式口服，直肠或不经肠道给药。剂量形式可以是固体，半固体或液体配方。通常，活性化合物占剂量形式的0.1至99%重量，优选0.5至20%重量（对于预期用于注射的剂量形式）和0.2至80%重量（对于预期用于口服给药的剂量形式）。

10 包含具有结构式IV的化合物的药物配方可通过常规技术而制成。

具有结构式IV的化合物在治疗人时的合适的每日剂量是约0.001-100 mg/kg体重（对于不经肠道给药）和约0.01-100 mg/kg体重（对于其它给药路径）。

15 本发明的一个实施方案提供一种包含治疗有效量的化合物IVa的形式A作为活性化合物，视需要与稀释剂，赋形剂或载体相结合的药物配方。

本发明的另一实施方案涉及一种配方，包括包含化合物IVa的形式A的水溶液。

20 本发明的另一实施方案涉及一种药物配方，包含化合物IVa的形式A，视需要与稀释剂，赋形剂或载体相结合。

本发明的另一实施方案涉及用于治疗疼痛和/或炎症的药物配方。

术语"疼痛"应该意味着包括但不限于，伤害和神经病疼痛或其组合；急性，间歇和慢性疼痛；癌痛；偏头痛和类似来源的头疼。

25 术语"炎症"应该意味着包括，但不限于，内风湿关节炎；骨关节炎；和青少年关节炎。

在本说明书中，术语"治疗"和"治疗"包括防止和预防，除非存在与此相反的特定说明。

附图的简要描述

30 图1显示例如根据描述于实施例5的方法得到的{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙基酯的结晶形式的X-射线粉末衍射图。（化合物IVa的形式A）

以下实施例进一步说明按照上述方法制备具有结构式IV的化合

物，尤其是化合物IVa的形式A的过程。这些实施例无意于限定以上所定义或以下所要求的本发明的范围。

实施例

5 实施例1

合成{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙基酯(具有结构式IVa的化合物)。

2-(2-羟基乙氧基)乙基2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸酯(具有结构式IIa的化合物)。

- 10 双氯芬酸钠(20 g, 63 mmol)在60摄氏度下溶解在二乙二醇(67 g, 0.63 mol)中。甲苯(170 mL)和浓硫酸(4.5 mL, 81.7 mmol)在固体已溶解之后加入。反应混合物在60摄氏度下加热14小时，然后加入K₂CO₃(1 M, 120 mL)。在相分离之后，丢弃水相并将有机相用水(100 mL)洗涤。有机相在真空下浓缩得到23 g作为棕色油的用于
- 15 下一步骤的IIa(85%产率, 90%-面积HPLC-纯度)。

MS [M⁺]=384; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.34 (app d, J = 8 Hz, 2H), 7.24 (app d, J = 8 Hz, 1H), 7.12 (app t, J = 7 Hz, 1H), 6.92-7.05 (m, 2H), 6.88 (br s, 1H), 6.54 (app d, J = 8 Hz, 1H), 4.32 (app t, J = 4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.64-3.76 (m, 4H), 3.50-3.58 (m, 2H), 2.08 (br s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.8, 143.1, 138.2, 131.1, 129.9, 129.4, 128.5, 124.6, 124.5, 123.5, 122.4, 118.7, 72.8, 69.3, 64.7, 62.10, 53.9, 38.9.

{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-(2-羟基乙氧基)乙基酯(具有结构式IIa的化合物)。

- 20 双氯芬酸Ia(450 g, 1.52 mol)和二甘醇(2.42 kg, 22.8 mol)的混合物在30摄氏度下搅拌。亚硫酸氯(90.1 g, 0.757 mol)在30分钟。内加入。在30摄氏度下搅拌6.5小时之后，将甲苯(2.20 L)和含水碳酸钾(168.1 g溶解在1800 mL水中, 1.22 mol)在继续搅拌过程中加入。在内温29-30摄氏度下搅拌0.5小时搅拌之后，分离出水层。有
- 25 机相用水在内温54-56摄氏度下洗涤三次(每次洗涤用1.8 L)以改善相分离。有机相在真空下浓缩至体积1900 mL。在用于随后的磺酰基化步骤(见下文)之前，加入甲苯(0.70 L)且所得溶液的水含量通

过Karl Fisher-滴定测定为0.07 % w/w。HPLC纯度：92 %-面积。

(2-[(2,6-二氯苯基) 氨基] 苯基} 乙酸2-{2-[(甲基磺酰基) 氧基] 乙氧基} 乙基酯 (具有结构式IIIa的化合物)。

将在以前步骤中分离的羟基酯IIa (23 g, 0.16 mol) 在30摄氏度
5 下溶解在甲苯 (300mL) 和N-甲基吗啉 (16.9 g, 157 mmol) 中。将
溶解在甲苯 (50mL) 中的甲烷磺酰氯 (18.0 g, 157 mmol) 滴加至反
应体系。反应体系在2小时内被加热至60摄氏度, 然后将反应混合物
用0.1 M硫酸 (200 mL) 和水 (2 x 200 mL) 洗涤。有机相在减压下
浓缩并将所得油溶解在甲苯 (200 mL) 中并再次浓缩。将粗品在30摄
10 氏度下溶解在甲苯 (150 mL) 中并将异辛烷 (150 mL) 在1小时内加
入, 然后冷却至5摄氏度。在将所得淤浆搅拌过夜之后, 过滤出晶体,
用异辛烷 (100 mL) 洗涤并随后在40摄氏度下在真空下干燥。这样得
到52.4 g (71 %) 标题化合物作为白色晶体 (98.0 %-面积HPLC-纯度)。

Mp = 87°C; MS [M⁺] = 462; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.34
(app d, J = 8 Hz, 2H), 7.23 (app d, J = 7 Hz, 1H), 7.13 (app t, J = 7 Hz, 1H), 6.97 (app q, J
= 8 Hz, 2H), 6.85 (br s, 1H), 6.54 (app d, J = 8 Hz, 1H), 4.26-4.36 (m, 4H), 3.84 (s, 2H),
3.68-3.78 (m, 4H), 2.99 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.2, 142.7, 137.7, 130.9, 129.5,
15 128.9, 128.1, 124.2, 124.1, 122.1, 118.3, 100.0, 69.1, 69.0, 64.1, 38.5, 37.6.

{2-[(2,6-二氯苯基) 氨基] 苯基} 乙酸2-{2-[(甲基磺酰基) 氧基] 乙氧基} 乙基酯 (具有结构式IIIa的化合物)。

在以前步骤中制备的羟基酯IIa (2.6 L) 的溶液与N-甲基吗啉 (154
g, 1.52 mol) 混合, 然后将甲烷磺酰氯 (174 g, 1.52 mol) 在30摄氏
20 度下在25分钟内在充分搅拌下滴加。内温在加入过程中增加至41摄氏
度。反应体系在30摄氏度下搅拌另一40分钟, 然后增加温度至60摄氏
度。在40分钟下搅拌3小时之后, 加入更多的N-甲基吗啉 (7.7 g, 76
mmol) 和甲烷磺酰氯 (8.7 g, 76 mmol) 并随后在60摄氏度下继续搅
拌54分钟。含水硫酸 (0.10 M, 1.8 L) 在60摄氏度下加热并将所得两
25 种相体系在相分离之前搅拌约20分钟。有机层在60摄氏度下用水 (2 x
1.8 L) 洗涤两次并随后在减压下浓缩至1.4 L的剩余体积。异辛烷 (1.35
L) 在30分钟内在60摄氏度下加热, 然后冷却至30摄氏度。在将所得

淤浆在30摄氏度下搅拌过夜之后，分离出晶体并用异辛烷（0.20 L）洗涤。将所得晶体如上所述一次从甲苯（1.35 L）和异辛烷（1.35 L）中重结晶。在过滤并用异辛烷（0.90 L）洗涤之后，将晶体在40摄氏度下在真空下干燥。这样得到610.2 g（86.3%，针对两个步骤）标题化合物作为白色晶体（>99%-面积HPLC-纯度）。5

{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙基酯（具有结构式IVa的化合物）。

将甲磺酸盐IIIa（461 g，0.997 mol）和硝酸锂（293 g，4.25 mol）溶解在N-甲基吡咯烷酮（1800 mL）中并将温度设定为75摄氏度。在3.5小时之后，加入另一份硝酸锂（146 g，2.11 mol）。反应通宵进行（总共27小时），然后通过降至35摄氏度和加入甲苯（1800 mL）和水（1000 mL）而停止反应。分离出水相并将有机相用水（1000 mL）洗涤。有机相被蒸发至无水，得到513 g在放置时凝固的Iva。将分析样品（10 g）从乙酸n-丁酯（30 mL）和异辛烷（60 mL）中重结晶。10

Mp = 73°C; MS

$[M]^+ = 429$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (app d, $J = 8$, 2H) 7.24 (app d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.12 (app t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.97 (app q, $J = 8$ Hz, 2H), 6.86 (br s, 1H), 6.55 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.66-3.74 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 171.7, 142.2, 137.2, 130.4, 129.0, 128.4, 127.5, 123.7, 123.6, 121.5, 117.7, 71.4, 68.7, 66.6, 63.6, 38.0. 15

{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙基酯（具有结构式IVa的化合物）。

甲磺酸盐IIIa（471 g，1.02 mol）与乙酸n-丁酯（1.9 L）在60摄氏度下混合。将都使用研钵被粉碎的四丁基硝酸铵（62.3 g，0.204 mol）和硝酸钠（355 g，5.15 mol）在60摄氏度下加热并将所得淤浆在夹套温度60摄氏度下搅拌10分钟。加入水（45.9 mL）并将夹套温度升至85摄氏度。在16小时30分钟剧烈搅拌之后，将夹套温度升至90摄氏度并在总共51小时之后将混合物冷却至50摄氏度。加入水（1.9 L）并将所得两相体系在50摄氏度下搅拌5分钟。分离出水相并将有机相用水（2 x 1.9 L）在50摄氏度下洗涤两次。有机相随后蒸发至体积1.0 L。异丙醇（2.36 L）在50摄氏度下加入并将所得溶液在15小时内冷却至内温-11 20 25

摄氏度。过滤出所形成的晶体并用异丙醇 (1.0 L) 洗涤并随后在真空下在40摄氏度下干燥, 得到361.6 g (82.7%) 纯IVa。根据HPLC的纯度是98面积-%。

5 {2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙基酯 (具有结构式IVa的化合物)。

甲磺酸盐IIIa (608.8 g, 1.317 mol) 和四丁基硝酸铵 (120.8 g, 0.397 mol) 与乙酸n-丁酯 (1.7 L) 在60摄氏度下混合。乙腈 (0.70 L) 和硝酸钠 (459.7 g, 6.668 mol) 在60摄氏度下加入并将所得淤浆在夹套温度87摄氏度下搅拌50小时。加入水 (2.4 L) 并将夹套温度降至50摄氏度。在10分钟搅拌之后, 分离出水相并将有机相用水 (2 x 2.4 L) 在50摄氏度下洗涤两次。有机相随后蒸发至体积1.5 L。异丙醇 (3.1 L) 在50摄氏度下加入并将所得溶液在15小时内冷却至内温-12摄氏度。在-12摄氏度下搅拌7小时之后, 过滤出所形成的晶体并用异丙醇 (0.84 L) 洗涤并随后在真空下在40摄氏度下干燥, 得到527.7 g (93.4%) 纯IVa。
15 根据HPLC的纯度>99面积-%。

实施例2

合成{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸4-(硝基氧基)丁基酯 (具有结构式IVb的化合物)

20 {2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸4-羟基丁基酯 (具有结构式IIb的化合物)。

向在65摄氏度下的双氯芬酸钠 (20.0 g, 62.9 mmol) 和1,4-丁烷二醇 (56.6 g, 629 mmol) 在甲苯 (120 mL) 中的溶液加入硫酸 (4.5 mL, 84.5 mmol)。所得透明溶液在65摄氏度下搅拌6小时, 然后冷却至50摄氏度。将反应混合物用含水碳酸氢钾 (0.2 M, 120 mL) 和水 (2 x 120 mL) 洗涤。在相分离之后, 蒸发甲苯, 得到22.9 g作为棕色油的用于下一步骤的IIb (88%, HPLC纯度至少89%-面积)。

¹H-NMR

(CDCl₃) δ 7.34 (app d, J = 8 Hz, 2H), 7.23 (app d, J = 8 Hz, 1H), 7.13 (app t, J = 7 Hz, 1H), 6.97 (app q, J = 8 Hz, 2H), 6.56 (app d, J = 8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.82 (s,

2H), 3.63 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1.71-1.80 (m, 2 H), 1.55-1.64 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 172.4, 142.6, 137.7, 130.8, 129.4, 128.8, 127.9, 124.4, 124.0, 121.9, 118.2, 65.1, 62.1, 38.6, 28.9, 25.0.

{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸4-[(甲基磺酰基)氧基]丁基酯 (具有结构式IIIb的化合物)。

- 5 将来自以前步骤的酯IIb (20 g, 54 mmol) 和甲烷磺酰氯 (7.5 g, 65.1 mmol) 在20摄氏度下溶解在甲苯 (100mL) 中。滴加N-甲基吗啉 (6.0 g, 59.7 mmol)。在完全加入之后, 将溶液 (稍微浑浊) 在40摄氏度下加热5小时。加入甲苯 (40mL) 并将反应体系在60摄氏度下加热0.5小时, 然后加入硫酸 (aq) (0.1 M, 80 mL)。丢弃水层并将
- 10 甲苯相用含水碳酸钾 (0.6 M, 40mL) 洗涤, 然后蒸发甲苯, 得到35 g 油。将所得油在室温下溶解在甲苯 (60 mL) 中并加入异辛烷。所得淤浆被冷却至5摄氏度, 过滤出晶体并用异辛烷洗涤。晶体在抽空下干燥1小时。这样得到19.0 g IIIb作为白色晶体 (79% 产率, HPLC纯度98.9%-面积)。Mp=57-58摄氏度。

^1H -NMR

(CDCl_3) δ 7.35 (app d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.22 (app d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.13 (app t, $J = 7$ Hz, 1 H), 6.93-7.01 (m, 2H), 6.88 (br s, 1H), 6.55 (app d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.15-4.28 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.74-1.84 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 172.3, 142.7, 137.7, 130.8, 129.5, 128.9, 128.0, 124.2, 124.1, 122.0, 118.3, 69.1, 64.3, 38.6, 64.3, 38.6, 37.4, 25.8, 24.8.

15

{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸4-(硝基氧基)丁基酯 (具有结构式IVb的化合物)。

- 化合物IIIb (5.0 g, 11 mmol) 和硝酸锂 (2.2 g, 32 mmol) 在70摄氏度下溶解在N-甲基吡咯烷酮 (15 mL) 中。在23小时之后, 将反应体系冷却至35摄氏度, 加入甲苯 (20 mL) 并将反应体系用水 (2 x 30 mL) 洗涤。有机层在 Na_2SO_4 上干燥并蒸发至无水。所得油通过硅胶色谱 (EtOAc:己烷; 80:20) 纯化并收集4.02 g IVb作为无色的油。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.34 (app d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.22 (app d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.08-7.19 (m, 1H), 6.91-7.02 (m, 2H), 6.88 (br s, 1H), 6.55 (app d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.38-4.46 (m, 2H), 4.14-4.21 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.71-1.82 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172.3, 142.7, 137.8, 130.8, 129.5, 128.9, 128.1, 124.2, 124.1, 122.1, 118.3, 72.5, 64.3, 38.6, 25.0, 23.5.

实施例3

合成{2-[(2,6-二氯苯基-) 氨基]-苯基} 乙酸2-{2-[2- (硝基氧基) 乙氧基]乙氧基}乙基酯 (具有结构式IVc的化合物)。

{2-[(2,6-二氯苯基) 氨基]苯基} 乙酸2-[2- (2-羟基乙氧基) 乙氧基]乙基酯 (化合物具有结构式IIc)。

将亚硫酸氯 (1.2 mL, 16.9 mmol) 加入在30摄氏度下的双氯芬酸 (10 g, 33.8 mmol) 和三乙二醇 (90 mL, 676 mmol) 的悬浮液中。反应体系搅拌7小时, 然后加入含水碳酸钾 (0.27 M, 100 mL) 和甲苯 (100 mL)。温度升至60摄氏度并丢弃水相。有机相用水 (3x100 mL) 洗涤并浓缩得到14.4 g IIc作为油。该油直接用于下一步骤。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.33 (app d, $J = 8$ Hz, 2H) 7.23 (app d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.08-7.20 (m, 1H), 6.85-7.07 (m, 3H), 6.54 (app d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.31 (app t, $J = 5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (m, 4 Hz, 4H), 3.54-3.64 (m, 4H), 2.50 (app br s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172.4, 142.8, 137.8, 130.9, 129.6, 128.9, 128.01, 124.2, 124.1, 122.0, 118.2, 72.5, 70.6, 70.3, 69.0, 64.3, 61.7, 38.5.

(2-[(2,6-二氯苯基) 氨基]-苯基} 乙酸10, 10-二氧化-3, 6, 9-三氧杂-10-硫代十一-1-基酯 (具有结构式IIIc的化合物)。

将来自以前步骤的羟基酯IIc (13.4 g, 31.3 mmol) 与N-甲基吗啉 (3.5 g, 34.4 mmol) 一起在30摄氏度下溶解在甲苯 (80 mL) 中。在15分钟内加入在甲苯 (10 mL) 中的甲烷磺酰氯 (3.9 g, 34.4 mmol)。在完全加入之后, 将温度升至60摄氏度达2小时并随后再次降至30摄氏度过夜。加入含水硫酸 (0.1 M, 40 mL) 并将温度升至60摄氏度用于萃取。丢弃水相并将有机相用水 (2x100 mL) 洗涤。有机相内浓缩

得到油 (15.3 g)。该油通过在硅石上的色谱处理 (EtOAc/己烷; 30/70 to₅₀/50) 纯化得到13.8 g IIIc作为棕色油。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.34 (app d, *J* = 8 Hz, 2H) 7.23 (app d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.12 (app t, *J* = 7 Hz, 1H) 6.88-7.02 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.75-4.36 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.67-3.74 (m, 4H) 3.6 (app br s, 4 H), 3.04 (s, 3H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.2, 142.6, 137.6, 130.8, 129.4, 128.8, 127.9, 124.1, 124.0, 121.9, 118.1, 70.4, 69.1, 68.91, 68.87, 64.2, 60.2, 38.4, 37.5.

- 5 {2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-{2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙氧基}乙基酯 (具有结构式IVc的化合物)。

将硝酸钠在60摄氏度下加入来自以前步骤的甲磺酸盐IIIc (12.7 g, 25.1 mmol) 和四丁基硝酸铵 (2.3 g, 7.6 mmol) 在乙酸n-丁酯 (50 mL) 和水 (1.7 mL) 中的溶液。所得悬浮液在85摄氏度下加热41小
 10 时, 然后冷却至60摄氏度和加入水 (100 mL)。在萃取之后, 分离出水相并将有机相用水洗涤两次 (2 x 100 mL)。有机相被蒸发至无水并将残余物从乙酸n-丁酯 (26mL) 和2-丙醇 (110 mL) 中结晶。过滤出晶体, 用2-丙醇 (25 mL) 洗涤并在减压下在40摄氏度下干燥, 得到9.3 g IVc作为晶体。

15

Mp = 68°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.34 (app d, *J* = 8 Hz, 2H) 7.23 (app d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.12 (app t, *J* = 7 Hz, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 6.55 (app d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.58 (app t, *J* = 5 Hz, 2H), 4.31 (app t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.67-3.78 (m, 4H), 3.60 (app s, 4H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172.4, 142.8, 137.8, 130.9, 129.5, 128.9, 128.0, 124.3, 124.0, 122.0, 118.3, 72.2, 70.8, 70.6, 69.1, 67.2, 64.3, 38.5

实施例4

合成2-(2-苯甲酰基苯基)丙酸3-(硝基氧基)丙基酯 (具有结构式IVd的化合物)。

- 20 (2S)-2-(2-苯甲酰基苯基)丙酸3-羟基丙基酯 (结构式IIId的化合物)

将(S)-酮洛芬 (10.0 g, 39.3 mmol), 1,3-丙烷二醇 (29.9 g,

393mmol), 甲苯 (40 mL) 和浓硫酸 (0.3 g, 3.06 mmol) 的混合物在80-95摄氏度下加热28小时, 然后冷却至45摄氏度和加入 5% 含水碳酸钾溶液 (50 mL)。分离出底部水层并将上部有机层用水 (2x50 mL) 洗涤。有机层在减压下被浓缩至无水, 得到11.9 g IIId作为无色的油 (96 % -面积 LC-纯度)。对映异构体纯度>99.5 % -面积。

MS [M^+] = 312, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.78 (app t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 7.41-7.68 (m, 6H), 4.30-4.79 (m, 2H), 3.81 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 3.51 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 2.35 (br s, 1H), 1.82 (quin, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1.53 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 196.7, 174.4, 140.9, 137.9, 137.4, 132.6, 131.5, 130.1, 129.1, 128.6, 128.3, 61.9, 58.9, 45.4, 31.5, 18.4, 14.2.

(2S) -2- (2-苯甲酰基苯基) 丙酸3-[(甲基磺酰基) 氧基] 丙基酯 (具有结构式IIIId的化合物)。

将来自的以前步骤的羟基酯IIId (5.0 g, 16 mmol) 溶解在甲苯 (25 mL) 中。将甲烷磺酰氯 (2.2 g, 19.2 mmol) 加入混合物中, 随后滴加N-甲基吗啉 (1.78 g, 17.6 mmol)。反应混合物在40摄氏度下加热1小时并随后加热至60摄氏度, 然后加入含水硫酸 (0.1 M, 20mL) 和甲苯 (10 mL)。在萃取之后, 分离该混合物并将有机层用含水碳酸钾 (0.93 g, 在20mL水中) 洗涤。有机层在真空下浓缩得到5.6 g IIIId作为油。

MS [M^+] = 391; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (app t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 7.41-7.69 (m, 6H), 4.21 (app t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 4.18 (app t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 3.82 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.04 (quin, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1.55 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 196.4, 173.8, 140.7, 138.0, 132.5, 131.4, 130.0, 129.1, 129.0, 128.6, 128.3, 66.0, 60.4, 45.3, 37.2, 28.4, 18.2.

(2S) -2- (2-苯甲酰基苯基) 丙酸3- (硝基氧基) 丙基酯 (结构式IVId的化合物)。

将来自以前步骤的甲磺酸盐IIIId (5.0 g, 12.8 mmol) 和硝酸锂 (2.65 g, 38.5 mmol) 在N-甲基吡咯烷酮 (15 mL) 中的混合物在70摄氏度

下加热9小时。去除加热并使反应混合物达到室温，然后加入甲苯（30 mL）和水（20 mL）。分层并将有机层用水（20 mL）洗涤。浓缩至无水，得到IVd作为油（5.0 g）。对映异构体纯度是99.5%-面积。

MS $[M^+] = 357$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.84 (m, 3H), 7.67 (app d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.38-7.64 (m, 5H), 4.40 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.81 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.01 (quin, $J = 6$ Hz, 2H), 1.55 (d, $J = 7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 196.4, 173.8, 140.7, 138.0, 137.5, 132.6, 131.4, 130.0, 129.2, 129.1, 128.6, 128.3, 69.6, 60.8, 45.3, 26.3, 18.3.

实施例5

X-射线粉末衍射分析（XRPD）根据标准方法，例如描述于Giacovazzo, C.等人(1995), pp 287-301, 结晶学基本, Oxford University Press; Jenkins, R.和Snyder, R.L. (1996), X-射线粉末衍射学介绍, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C.W. (1948), pp 103-127, 化学结晶学, Clarendon Press, London; 或Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), X-射线衍射步骤, 第二版, John Wiley和Sons, New York 中所述的那些方法进行。

X-射线分析使用 Philips X'Pert MPD衍射计进行。示差扫描量热法（DSC）使用 Perkin Elmer DSC7仪器，根据标准方法，例如描述于Hohne, G.W.H.等人 (1996), 示差扫描量热法, Springer, Berlin 的方法而进行。

热重量分析（TGA）使用 Perkin Elmer TGA7仪器进行。

按照以下实施例1制成的晶形具有与按照以下公开的其它实施例制成的晶形基本上相同的XRPD衍射图案和DSC和TGA热分析图，这样允许实验误差。DSC起点温度的实验误差的限度可以是 ± 5 摄氏度（如 ± 2 摄氏度），且XRPD距离值的实验误差可以是 ± 2 （在最后一位小数点上）。

合成{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酸2-[2-(硝基氧基)乙氧基]乙基酯的无水合物

实施例5a

0.3g {2-[(2,6-二氯苯基) 氨基苯基] 乙酸2-[2- (硝基氧基) 乙氧基] 乙基酯IVa与0.9毫升甲苯一起装入4 ml试验管中。将试验管在环境温度下放在磁力搅拌器上。在所有的化合物溶解之后, 将1.8 ml异辛烷每次0.3 ml地加入。在已加入所有的异辛烷之后, 开始结晶。在开始结晶之后4.5小时, 将晶体在真空下过滤。管用0.3 ml异辛烷漂洗。晶体随后在真空炉中在35摄氏度下干燥。产率(基于留在母液中的量)是80.6%。

晶体通过XRPD, DSC和TGA分析。XRPD得到在表1中列出和在图1中显示的结果。DSC热分析图显示在72摄氏度处的清晰熔点和TGA热分析图显示该晶体不包含任何显著量的溶剂杂质。

表1: {2-[(2,6-二氯苯基) 氨基] 苯基} 乙酸2-[2- (硝基氧基) 乙氧基] 乙基酯的X-射线粉末衍射数据

D/Å	相对强度		D/Å	相对强度
12.7	M		3.52	M
8.7	W		3.49	M
8.1	W		3.44	W
6.3	S		3.41	VS
5.94	M		3.31	W
5.91	M		3.28	M
5.58	M		3.17	S
5.34	M		3.15	S
5.05	W		3.13	W
4.50	S		3.06	M
4.48	S		3.04	W
4.38	M		2.97	M
4.35	M		2.96	M
4.28	M		2.81	W
4.23	S		2.70	M
4.08	S		2.68	M
4.06	S		2.64	M
3.96	S		2.60	W
3.78	S		2.54	W
3.76	S		2.43	W
3.55	W			

主峰以及位置 (D/埃) 和相对强度已从图1中的衍射图中得到。相对强度给出为VS=非常强, S=强, M=介质, W=弱。仅包括低于 $2\theta=40^\circ$ 的峰。存在于衍射图中的一些其它的非常弱的峰已从表格中省略但在图1中给出。

- 5 所用的峰可用单斜晶胞标引: $a=13.79$ 埃, $b=11.90$ 埃, $c=13.01$ 埃, $\alpha=90^\circ$, $\beta=94.0^\circ$, $\gamma=90^\circ$ 。

实施例5b

- 10 0.3 g IVa与0.9 ml甲基异丁基酮一起装入4毫升试验管中。将试验管在环境温度下放在磁力搅拌器上。另外0.3 ml 4-甲基-2-戊酮对于溶解所有化合物是必需的。然后将1.8毫升异辛烷每次0.3毫升地加入。在已加入所有的异辛烷之后, 开始结晶。在开始结晶之后4小时, 将晶体在真空下过滤。管用0.3 ml异辛烷漂洗。晶体随后在真空炉中在35摄氏度下干燥。产率(基于留在母液中的量)是44.1%。

- 15 晶体通过XRPD, DSC和TGA分析。结果基本上与根据实施例5a得到的形式所表现出的相同。

实施例5c

- 20 2.5 g IVa与7.5毫升乙酸丁酯一起装入100 ml夹套反应器中。反应器被加热至35摄氏度以溶解所有的化合物。然后开始温度分布: 温度在1.5小时内被降至20摄氏度并随后在20摄氏度下保持0.5小时。在20摄氏度下滴加15 ml异辛烷。在加入12毫升异辛烷之后, 开始结晶。温度在3小时内进一步降至0摄氏度。在0摄氏度下0.5小时之后, 将晶体在真空下过滤。反应器用7.5毫升冷异辛烷漂洗。晶体然后在真空炉在25 35摄氏度下干燥。产率(基于留在母液中的量)是91.6%。

- 晶体通过XRPD, DSC, TGA, LC, 和GC分析。XRPD, DSC和TGA的结果基本上与根据实施例5a得到的形式所表现出的相同。LC显示99.12面积%的纯度, GC显示0.01 w/w%异辛烷和0.10 w/w%乙酸丁酯。起始原料具有纯度98.42面积%和包含0.13w/w%乙酸乙酯。

30

实施例5d

- 0.5 g IVa与1.5 ml叔-丁基甲基醚一起装入4 ml试验管中。将管放

入油浴中。使用磁力搅拌器进行搅拌。加热油浴直至在试验管中得到透明溶液。这发生在40摄氏度下。然后油浴温度再次降至20摄氏度。混合物搅拌过夜并形成晶体。晶体在真空下过滤。管用0.3毫升叔-丁基甲基醚漂洗。晶体随后在真空炉中在35摄氏度下干燥。产率（基于留在母液中的量）是77%。

晶体通过XRPD，DSC和TGA分析。结果基本上与根据实施例1得到的形式所表现出的相同。结果显示与根据实施例5a得到的形式所表现出的基本上相同的XRPD图案。

10 实施例5e

0.5 g IVa与1.5毫升丁醇一起装入4 ml试验管中。将管放入油浴中。使用磁力搅拌器进行搅拌。加热油浴直至在试验管中得到透明溶液。这发生在60摄氏度下。将试验管在环境温度下放在磁力搅拌器上。立即开始结晶。在2.5小时之后，晶体在真空下过滤。管用0.3 ml丁醇漂洗。晶体随后在真空炉中在35摄氏度下干燥。产率（基于留在母液中的量）是94%。

晶体通过XRPD，DSC和TGA分析。结果基本上与根据实施例5a得到的形式所表现出的相同。

20 实施例5f

0.5 g IVa与1.5毫升异丙醇一起装入4 ml试验管中。将管放入油浴中。使用磁力搅拌器进行搅拌。加热油浴直至在试验管中得到透明溶液。这发生在60摄氏度下。将试验管在环境温度下放在磁力搅拌器上。立即开始结晶。在2.5小时之后，晶体在真空下过滤。管用0.3 ml异丙醇漂洗。晶体随后在真空炉中在35摄氏度下干燥。产率（基于留在母液中的量）是96%。

晶体通过XRPD，DSC和TGA分析。结果基本上与根据实施例5a得到的形式所表现出的相同。

30 实施例5g

0.5 g IVa与2.5毫升乙醇一起装入4 ml试验管中。将试验管在环境温度下放在磁力搅拌器上。将试验管中的淤浆搅拌过夜。晶体在真空

下过滤。管用0.6 ml乙醇漂洗。晶体随后在真空炉中在35摄氏度下干燥。产率（基于留在母液中的量）是93.4%。

晶体通过XRPD，DSC和TGA分析。结果基本上与根据实施例5a得到的形式所表现出的相同。

5

实施例5h

0.5 g IVa与2.5毫升异辛烷一起装入4 ml试验管中。将试验管在环境温度下放在磁力搅拌器上。将试验管中的淤浆搅拌过夜。晶体在真空下过滤。管用0.3 ml异辛烷漂洗。晶体随后在真空炉中在35摄氏度下干燥。产率（基于留在母液中的量）是99.1%。

10

晶体通过XRPD，DSC和TGA分析。结果基本上与根据实施例5a得到的形式所表现出的相同。

实施例5i

化合物IVa（4.0 g）与丙酮（8.0mL）混合并将所得混合物在40摄氏度下搅拌。如果得到透明溶液，加入异丙醇（40 mL）并将溶液在环境温度下搅拌过夜。溶液随后在环境温度下播种并在约30分钟之后种子仍未溶解。温度随后在12小时内由20摄氏度降至-5摄氏度。过滤出晶体并在真空下在40摄氏度下干燥，得到3.55 g（88.8%）纯IVa。

15

20

晶体通过XRPD和HPLC分析且结果基本上与根据实施例5a得到的形式所表现出的XRPD图案相同。HPLC显示纯度98.2面积%。

实施例5j

化合物IVa（10.0 g）与乙腈（62mL）混合并将所得混合物在室温下搅拌。如果得到透明溶液，加入水（14 mL）并将所得溶液在环境温度下播种。加入水（2mL）并在搅拌约1小时30分钟之后种子仍未溶解。溶液在环境温度下搅拌两天并在此之后将温度在24小时内降至-10摄氏度。过滤出晶体，用水（20 mL）洗涤并在真空下在40摄氏度下干燥，得到7.98 g（79.8%）纯IVa。晶体通过XRPD和HPLC分析且结果基本上与根据实施例5a得到的形式所表现出的XRPD图案相同。HPLC显示纯度99.0面积%。

25

30

实施例5k

化合物IVa (10.3 g) 与乙酸乙酯 (20 mL) 混合并将所得混合物在40摄氏度下搅拌。如果得到透明溶液，加入异丙醇 (80 mL) 并将温度在15小时内从40摄氏度降至-10摄氏度。过滤出晶体，用异丙醇 (20 mL) 洗涤并在真空下在40摄氏度下干燥，得到9.37 g (91 %) 纯IVa。晶体通过XRPD和HPLC分析且结果基本上与根据实施例5a得到的形式所表现出的XRPD图案相同。HPLC显示纯度99面积 %。

实施例5l

化合物IVa (438.9 g) 与丙酮 (4.0 L) 混合并将所得混合物在30摄氏度下搅拌直至得到透明溶液。如果得到透明溶液，加入水 (1.3 L) 并将温度在8小时内从30摄氏度降至-3摄氏度。在-3摄氏度下搅拌10小时之后，温度在5小时内进一步降至-12摄氏度。随后过滤出晶体w，用水 (0.90 L) 洗涤并在真空下在40摄氏度下干燥，得到392 g (89.2 %) 纯IVa。晶体通过XRPD和HPLC分析且结果基本上与根据实施例5a得到的形式所表现出的XRPD图案相同。HPLC显示纯度>99面积 %。

简称:

D	距离，以埃度量
DSC	示差扫描量热法
FT-IR	Fourier-转换红外光谱
NMR	核磁共振
TGA	热重量分析分析
XRDP	X-射线粉末衍射图

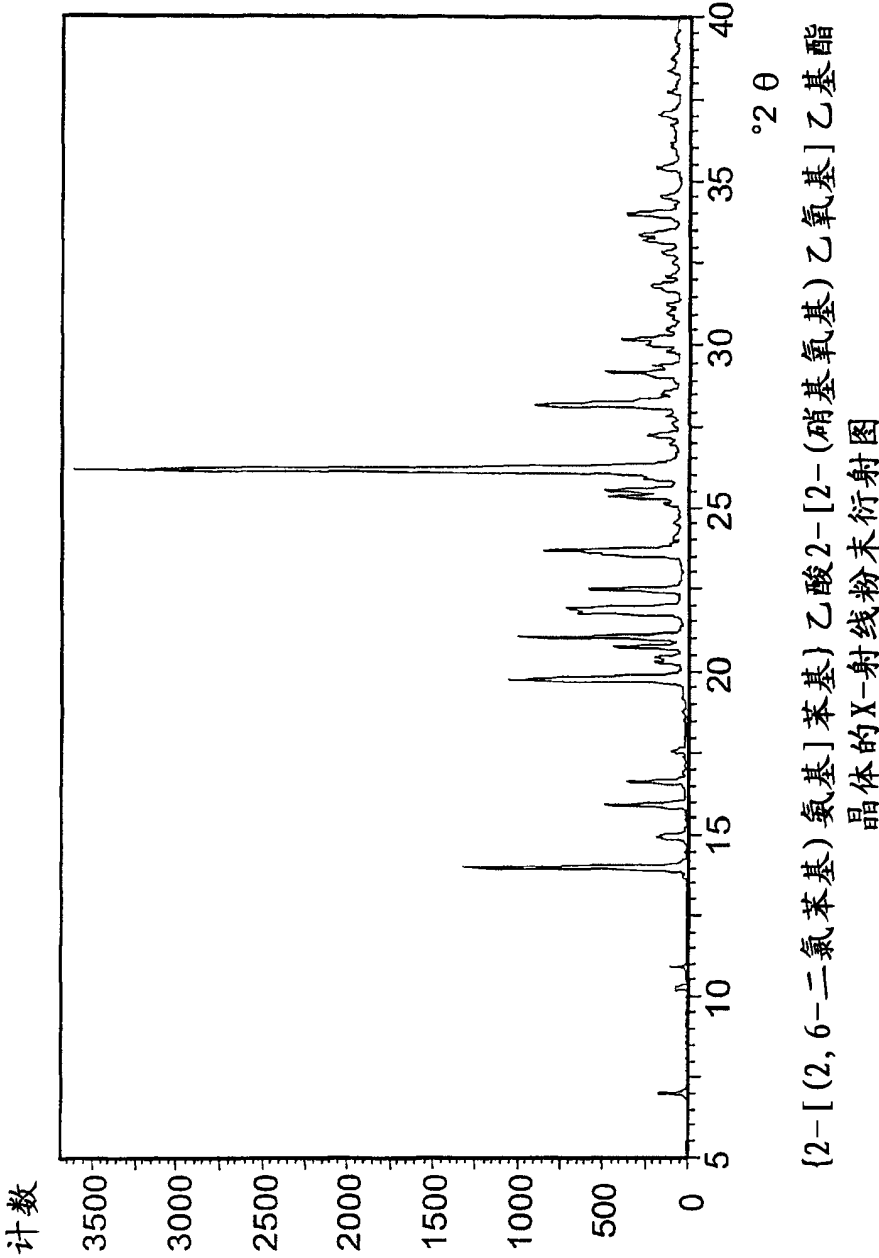


图 1