

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年3月14日 (14.03.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/047654 A1

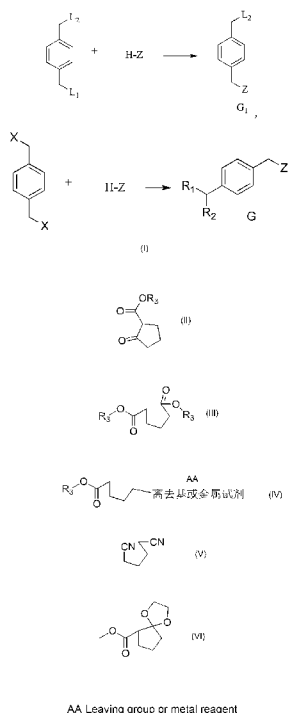
- (51) 国际专利分类号:
C07C 51/08 (2006.01) C07C 59/86 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2018/099121
- (22) 国际申请日: 2018年8月7日 (07.08.2018)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201710800788.8 2017年9月7日 (07.09.2017) CN
- (71) 申请人: 江苏瑞科医药科技有限公司 (JIANGSU RUIKE MEDICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省盐城市大丰区海洋生物医药产业园, Jiangsu 224100 (CN)。
- (72) 发明人: 李洁平 (LI, Jieping); 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号, Zhejiang 318000 (CN)。高照波 (GAO, Zhaobo); 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号, Zhejiang 318000 (CN)。柴兵

(CHAI, Bing); 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号, Zhejiang 318000 (CN)。郑辉 (ZHENG, Hui); 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号, Zhejiang 318000 (CN)。刘声民 (LIU, Shengmin); 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号, Zhejiang 318000 (CN)。刘阿情 (LIU, Aqing); 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号, Zhejiang 318000 (CN)。郭必豹 (GUO, Bibao); 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号, Zhejiang 318000 (CN)。郑俊成 (ZHENG, Juncheng); 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号, Zhejiang 318000 (CN)。王长发 (WANG, Changfa); 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号, Zhejiang 318000 (CN)。卢玮玮 (LU, Weiwei); 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号, Zhejiang 318000 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

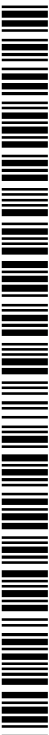
(54) Title: METHOD FOR PREPARING SUBSTITUTED PHENYLACETIC ACID DERIVATIVE

(54) 发明名称: 一种取代苯乙酸衍生物的制备方法



(57) Abstract: The present invention belongs to the field of drug synthesis, and relates to a method for preparing a substituted phenylacetic acid derivative, specifically a method for preparing 2-[4-(2-oxopentylmethyl)phenyl]propionic acid. A precursor compound (I) of loxoprofen is prepared by reacting a dihalobenzyl compound or a disubstituted benzyl compound with a cyclopentanone group or a precursor compound thereof, wherein X is a halogen, L₁ is a halogen, OH, OMs, OTs or OTf, L₂ is a halogen, a cyano, a hydroxyl, -CH₂OH, -CHO, nitromethane, an ester group, -NR₄R₅, OTf, OTs, OMs, -C=CR₆ or -C≡CR₇, R₄, R₅, R₆ and R₇ are a low substituted alkyl, Z is a cyclopentanone group or a precursor form thereof, the precursor form being (II), (III), (IV), (V) or (VI), and R₃ is a low substituted alkyl. Further, the method comprises a step of converting the precursor form of the cyclopentanone group to the cyclopentanone group. The precursor compound of loxoprofen is used for preparing loxoprofen compounds.

(57) 摘要: 本发明属于药物合成领域, 涉及一种取代苯乙酸衍生物的制备方法, 特别是涉及制备2-[4-(2-氧戊甲基)苯基丙酸]的制备方法。由二卤苯化合物或二取代苯基化合物, 与环戊酮基或其前体形式化合物反应制备得到洛索洛芬的前体化合物(I), 其中, X为卤素, L₁为卤素, OH, OMs, OTs, OTf, L₂为卤素, 氰基, 羟基, -CH₂OH, -CHO, 硝基甲烷, 酯基, -NR₄R₅, OTf, OTs, OMs, -C=CR₆, -C≡CR₇, 其中, R₄, R₅, R₆, R₇为低取代的烷基; Z为环戊酮基及其前体形式, 所述前体形式为(II), (III), (IV), (V), 或(VI); R₃为低取代的烷基。进一步的, 包括将环戊酮基前体形式转换为环戊酮基的步骤, 将洛索洛芬的前体化合物用于制备洛索洛芬类化合物。



WO 2019/047654 A1

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于发明人身份(细则4.17(i))
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种取代苯乙酸衍生物的制备方法

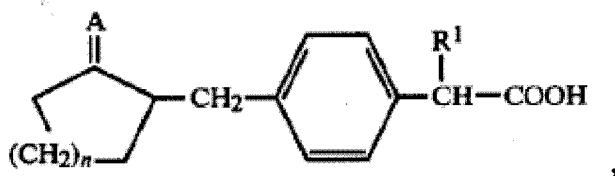
本申请要求于 2017 年 9 月 7 日提交中国专利局、申请号为 201710800788.8、发明名称为“一种取代苯乙酸衍生物的制备方法”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明属于药物合成领域，涉及一种取代苯乙酸衍生物的制备方法，特别是涉及制备 2-[4-(2-氧戊甲基)苯基丙酸]的制备方法。

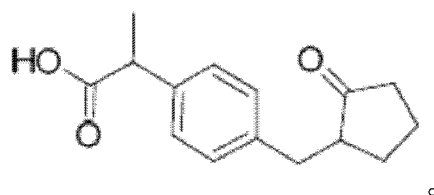
背景技术

取代苯乙酸衍生物公开于美国专利中，例如 US4161538 中，结构式如下：



在 US4161538 中，它们也被报导具备非常好的抗炎，止痛和退热活性效果。

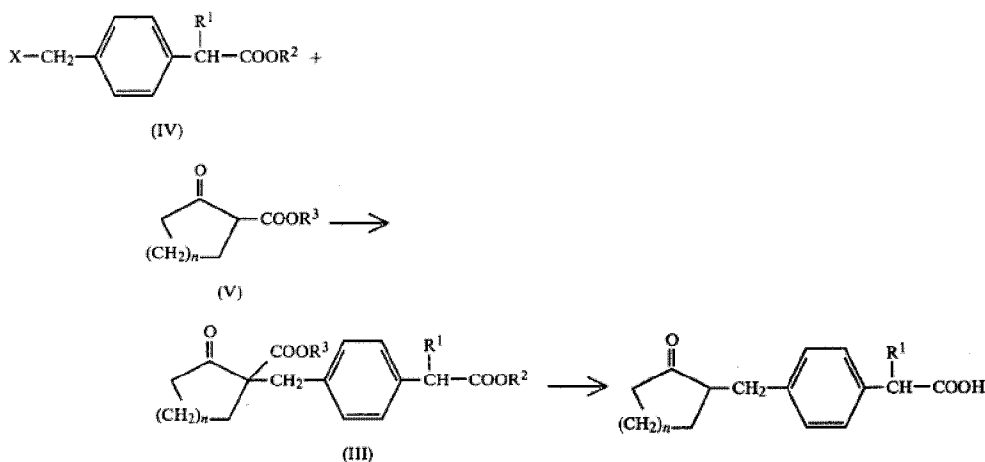
当上述通式结构中 A 为氧，n 的值为 1，R¹ 为甲基时，一个非常有代表性的取代苯乙酸衍生物是洛索洛芬，具体结构式如下：



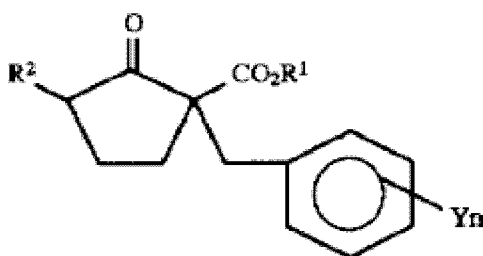
洛索洛芬是非甾体抗炎丙酸衍生物一类药，这一类丙酸衍生物药其中还包括布洛芬和奈普生。洛索洛芬以钠盐的形式由Sankyo公司分别在巴西，墨西哥和日本上市，洛索洛芬钠，日本商品名为 Loxonin，阿根廷商品名为 Oxeno，印

度的商品名为 Loxomac。在这些国家适于口服给药，它的注射给药制剂在日本于 2006 年 1 月获批准销售。

在美国专利 US4161538，它公开了如下图示路线去合成洛索洛芬，其中 n 的值为 1，R¹ 为甲基，



在美国专利 US5681979 中，公开了如下结构的通式化合物，



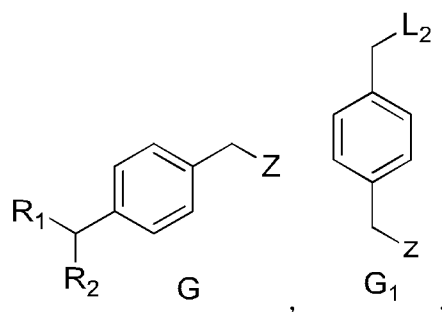
然而，这种通式化合物在该篇美国专利中并非用于制备洛索洛芬。

考虑到取代苯乙酸化合物洛索洛芬在医药领域的药物用途，有必要研究开发更多的适宜于洛索洛芬合成的工艺方法。

发明内容

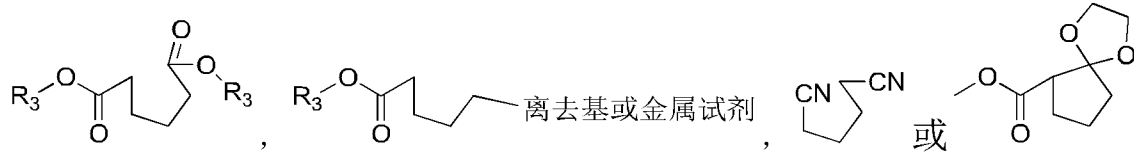
本发明提供了取代苯乙酸化合物如洛索洛芬的合成工艺。本发明的合成工艺能够低成本，高收率的制备得到取代苯乙酸化合物。

首先，本发明提供了新的中间体化合物式 G 和式 G₁ 化合物，结构式如下：

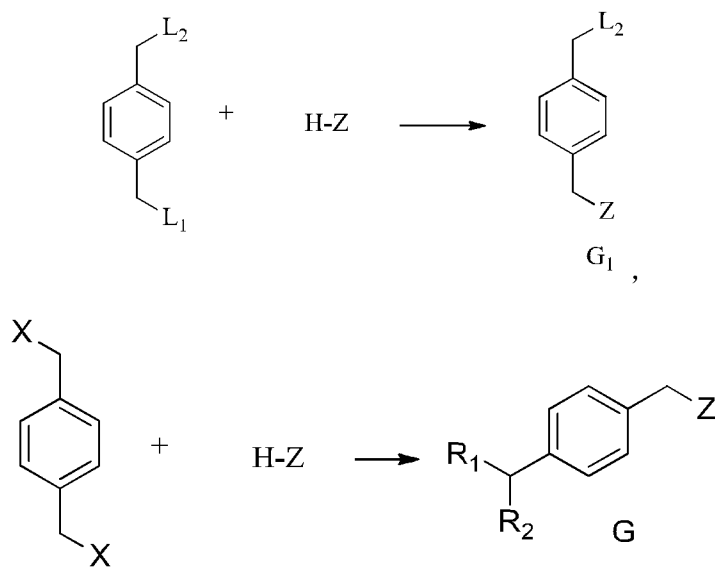


其中，R₁ 为氢或低取代的烷基，R₂ 为卤素，氰基，OH，-CH₂OH，-CHO，硝基，甲炔，酯基，-NR₄R₅，OTf，OTs，OMs，-C=CR₆，-C≡CR₇，其中，R₄，R₅，

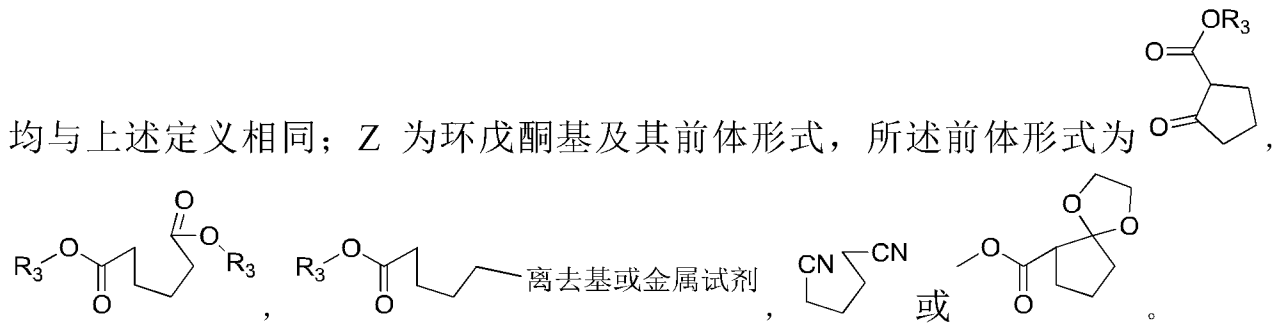
R₆，R₇ 为低取代的烷基；Z 为环戊酮基及其前体形式，所述前体形式为 ，

；R₃ 为低取代的烷基；L₂ 的定义与 R₂ 相同。

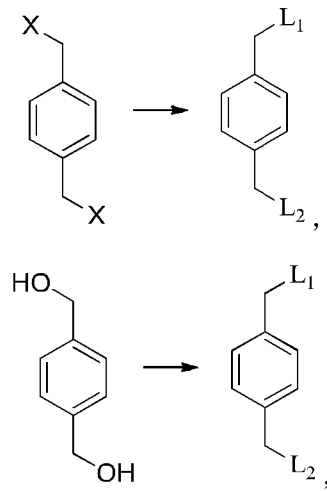
本发明第二方面提供了式 G 和式 G₁ 化合物的制备方法，由二卤苯化合物或通式的二取代苯基化合物与环戊酮基的前体形式化合物反应制备得到，反应式如下：



其中，X 为卤素，L₁ 为卤素，OH，OMs，OTs，OTf，L₂ 的定义与 R₂ 相同，

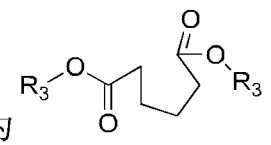


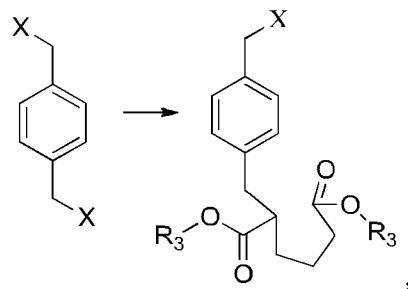
上述二取代苄基化合物由二卤苄化合物或二苄醇化合物制备，反应式如下：



其中，X 为卤素，R₃ 为低取代的烷基，L₁，L₂ 相同或不同的为 OMs，OTs，



当 L₂ 为  时，反应式可如下表示：



其中，X 为卤素，R₃ 为低取代的烷基。

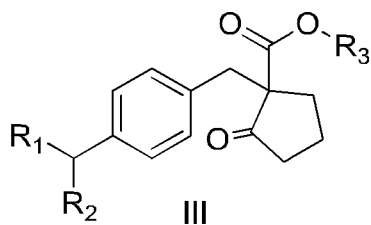
上述式 G 和式 G₁ 化合物在制备洛索洛芬类化合物上包括了脱羧步骤。

所述包括的脱羧步骤的顺序可以为第一步，第二步或第三步，即是顺序可

变的。较优选地，脱羧步骤在氰化反应之前。

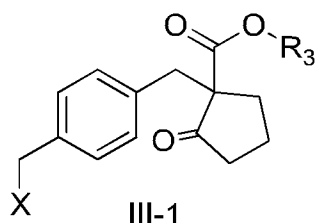
上述式 G 和式 G₁ 化合物在制备洛索洛芬类化合物上包括了将前体形式的环戊酮基转换为环戊酮的步骤。所述包括的前体形式的环戊酮基转换为环戊酮的步骤顺序可以为第一步，第二步或第三步。

进一步本发明提供了式 III 化合物，结构式如下：



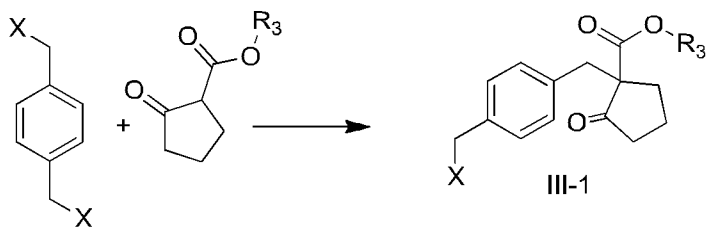
其中，R₁ 为氢或低取代的烷基，R₂ 为卤素，氰基，OH，-CH₂OH，-CHO，酯基，-NR₄R₅，OTf，OTs，OMs，-C=CR₆，-C≡CR₇，其中，R₄，R₅，R₆，R₇ 为低取代的烷基；R₃ 为低取代的烷基。

当上述通式中 R₁ 为氢，R₂ 为卤素时，该中间体化合物结构式如下：



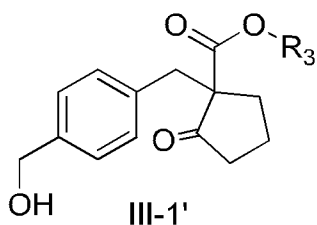
R₃ 的定义与上述相同。

上述式 III-1 化合物由 1,4-对二卤苯与 2-氧代环戊烷羧酸烷基酯反应制备，反应式如下：

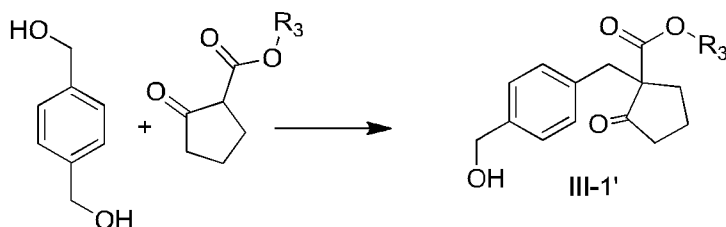


其中，X 为卤素，通式中 R₁ 为氢，R₃ 的定义与上述相同。

当上述通式中 R_1 为氢， R_2 为羟基时，该中间体化合物结构式如下：

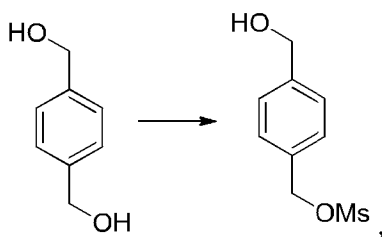


上述式III-1'化合物由 1,4-对二苄醇与 2-氧代环戊烷羧酸烷基酯反应制备，反应式如下：

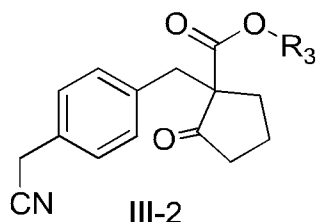


R_3 的定义与上述相同。

通式中 R_2 为其他取代基可以通过式III-1 化合物及式III-1'化合物转换得到。或通过 1,4-对二苄醇及 1,4-对二苄基先采用本领域常见的磺酸酯化反应，胺化反应，偶联反应等后经取代反应制备，或者与格氏试剂反应后进一步与二氧化碳反应制备。如磺酸酯化反应可用反应式表示如下：

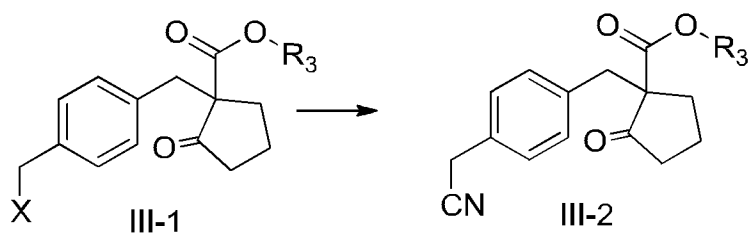


当上述通式中取代基 R_2 为氰基时，该中间体化合物结构式如下：



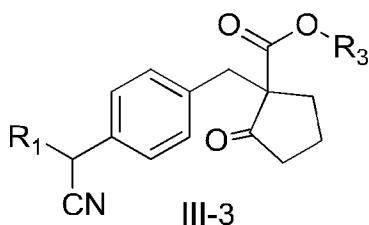
其中， R_3 的定义与上述相同。

上述式III-2 化合物由式III-1 化合物经氰化反应制备，反应式如下：



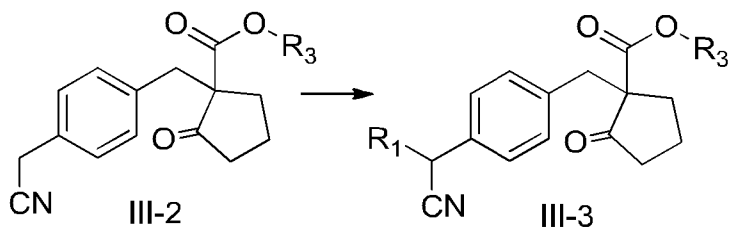
其中， R_3 的定义与上述相同。

当上述通式中取代基 R_1 为低取代的烷基，该中间体化合物结构式如下：



R_3 的定义与上述相同。

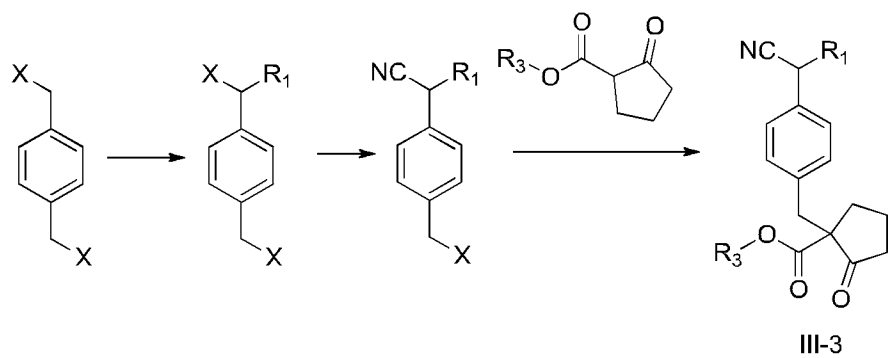
上述式III-3 化合物由式III-2 化合物经烷基化反应制备，反应式如下：



其中， R_1 ， R_3 的定义与上述相同。

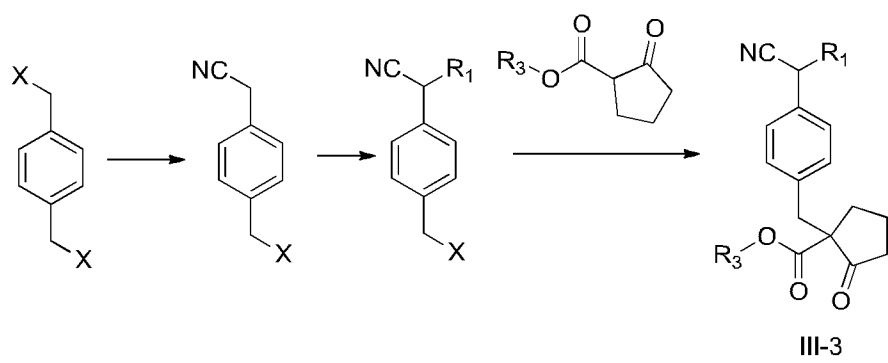
另外，上述三步反应如①与 2-氧代环戊烷羧酸烷基酯的取代反应，②氰化反应，③烷基化反应，在反应顺序上可以是任意顺序的。如可以为上述已经用反应方程式表示的①②③，反应顺序也可以为①③②，③②①或者②①③，反应顺序还可以为②③①。

当反应顺序为③②①时，反应式如下：



其中，X 为卤素， R_1 ， R_3 的定义与上述相同。

当反应顺序为②③①即先进行氰化反应，然后进行烷基化反应，再与 2-氧代环戊烷羧酸烷基酯反应时，反应式表示如下：



其中，X 为卤素， R_1 ， R_3 的定义与上述相同。

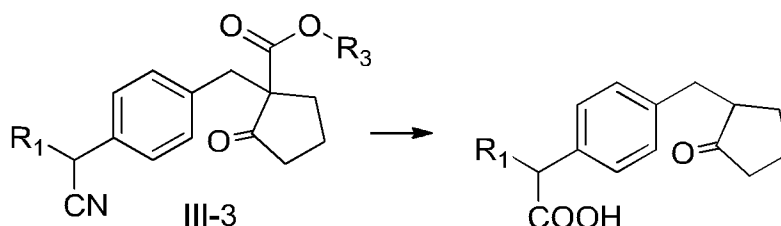
本发明所述与 2-氧代环戊烷羧酸烷基酯的取代反应，在碱存在的条件下进行，所述碱为碳酸钾，碳酸钠，醇钠等。

本发明的氰化反应使用常见的氰化试剂，如氰化钠，氰化钾，氰化酮等。

本发明的烷基化反应使用常见的烷基化试剂，如碳酸二甲酯，硫酸二甲酯，原甲酸三甲酯或卤甲烷等。

本发明上述反应可以在有机溶剂的作用下进行。所述有机溶剂可以为本领域技术人员常用的用于取代反应，烷基化反应，氰化反应等的有机溶剂，如 DMF、DMSO、NMP、1,4-二氧六环、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲基叔丁基醚或乙腈等。

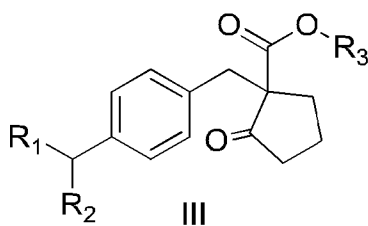
本发明的中间体化合物用于制备洛索洛芬。较优选地为，式III-3 化合物经水解反应制备，反应式表示如下：



R_1 , R_3 的定义与上述相同，当 R_1 为甲基时，即为洛索洛芬。

所述水解反应使用的水解试剂为本领域常用的酸，可以为有机酸或无机酸，如硫酸、盐酸或三氟乙酸等。

本发明使用二卤苄化合物作为起始原料，经任意顺序的取代反应，氰化反应和烷基化反应制备得到中间体式III化合物，

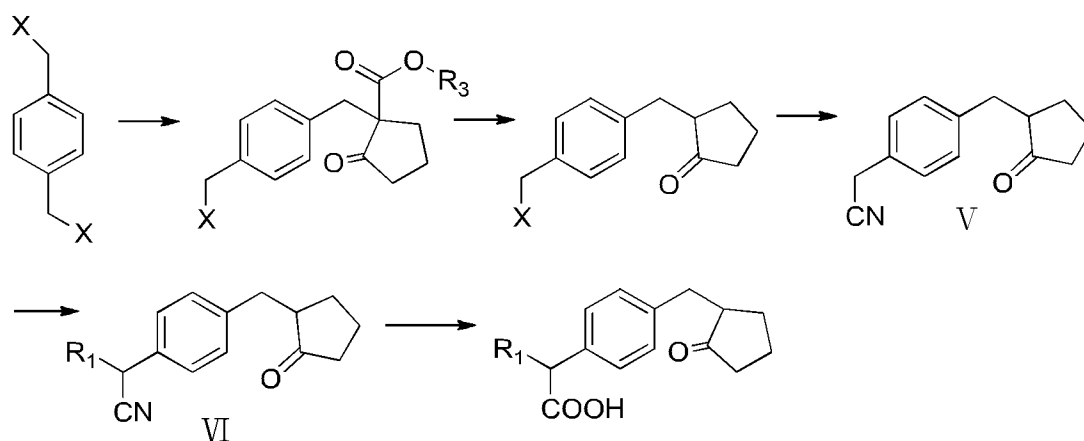


其中， R_1 为氢或低取代的烷基， R_2 为卤素或氰基， R_3 为低取代的烷基。

当 R_1 为甲基， R_2 为氰基， R_3 为低取代的烷基时，上述式III-3 化合物经水解反应即可制备得到洛索洛芬。

本发明洛索洛芬类化合物的制备方法，包括前体形式的环戊酮基转换为环戊酮的步骤。如采用本领域熟知的环合反应等。本发明的洛索洛芬前体形式化合物用于制备洛索洛芬类化合物。

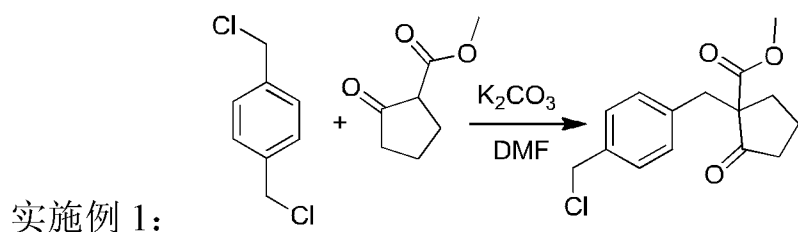
另一方面，本发明还提供了一种由二卤苄化合物经取代反应、脱羧反应、氰化反应和烷基化反应制备得到洛索洛芬类化合物的制备方法，具体的反应式如下：



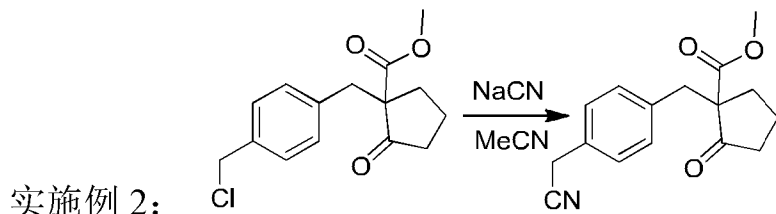
其中，X 为卤素， R_1 ， R_3 的定义与上述相同。

本发明提供的制备方法有下述有益效果。首先，提供了制备取代苯乙酸衍生物的替代方案。第二，本发明的制备方法没有被现有技术所教导，与美国专利 US5681979 的化合物用途完全不同。第三，在反应过程中，使用二卤苯化合物作为起始原料，价格便宜且方便获得。第四，本发明提供的制备方法适合工业化规模生产并具备一定的经济效益。

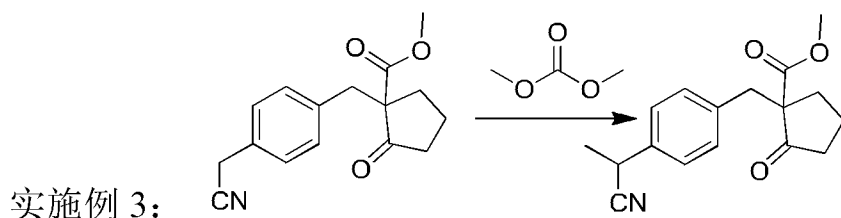
具体实施方式



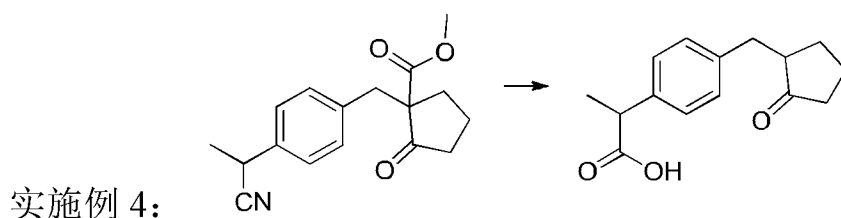
在 250ml 反应瓶中加入 1,4-对二氯苯 (30g, 0.17mol), DMF (150g, 4.74vol) 和碳酸钠 (19.8g, 0.19mol), 搅拌均匀、升温 60°C, 滴加 2-氧代环戊烷羧酸甲酯 (22.1g, 0.16mol), 大约 1 小时左右滴完, 加完保温反应 30 分钟后, 降温到 25°C 抽滤、母液加入适量水搅拌, 有固体析出。抽滤、母液用乙酸乙酯萃取, 减压浓缩干, 得到式 III-1 化合物 (对应 R_1 为氢, R_2 为氯, R_3 为甲基) 47.0g, 含量 77.3%, 收率 83.3%。



在 100ml 反应瓶中加入式III-1 化合物 (对应 R_1 为氢, R_2 为氯, R_3 为甲基) (10g, 0.036mol), 乙腈 (50g, 49.1vol), 氰化钠 (1.9g, 0.039mol), 升温回流反应, 原料消失后, 降到室温 (25°C), 抽滤、减压浓缩干后, 加入乙酸乙酯和水搅拌分层、有机层减压浓缩干。得到式III-2 化合物 (对应 R_1 为氢, R_2 为氰基, R_3 为甲基) 9.8g, 含量 93.7%, 收率 94.7%。

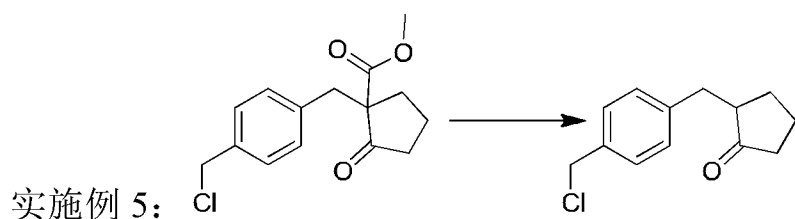


在 100ml 高压反应釜中加入式III-2 化合物 (对应 R_1 为氢, R_2 为氰基, R_3 为甲基) (30g, 0.11mol), 碳酸二甲酯 (24.8g, 0.28mol), 碳酸钾 (1.5g, 0.011mol), 四丁基溴化铵 (1.8g, 0.006mol)。开始升温 130-140°C 反应, 高压釜压力大约 0.3Mpa, 连续反应 10 小时后, 降温到 28°C, 滴加少量苯甲醛终止反应。抽滤、少量乙酸乙酯淋洗, 用 1N 的稀盐酸洗涤, 再用水洗涤。有机层减压浓缩干, 得到式III-3 化合物 (对应 R_1 为甲基, R_2 为氰基, R_3 为甲基) 32.6g, 含量 78.1%, 收率 80.5%。

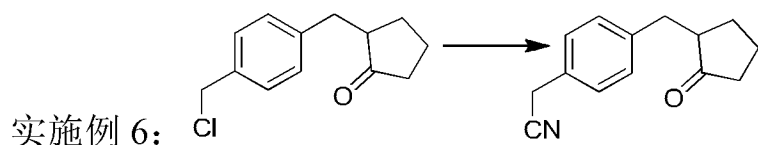


在 100ml 反应瓶中加入式III-3 化合物 (对应 R_1 为甲基, R_2 为氰基, R_3 为甲基) (18.5g, 0.065mol) 和加入 80% 的硫酸溶液 (16g, 0.13mol), 开始加热 80-90°C,

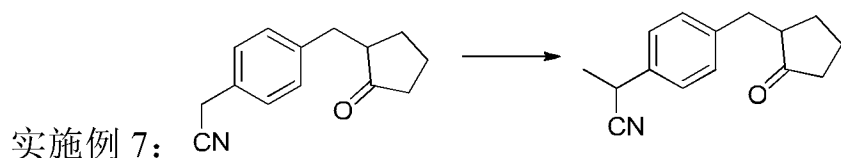
保温反应 5 小时，开始取样监测，当原料消失后，开始降温到室温（25℃），加入乙酸乙酯萃取，有机层用水洗后，减压浓缩干；得到洛索洛芬 16.4g，含量 93.7%，收率 96.2%。



在 100ml 反应瓶中加入式 III-1 化合物（对应 X 为氯，R₃ 为甲基）（21 g，0.075mol）、冰乙酸（37ml，2vol）和 35% 的浓盐酸（63ml，3vol），开始加热 90-95℃，保温反应 2.5-3.5 小时，开始取样监测，当原料消失后，开始降温到 15-25℃，加入自来水和乙酸乙酯萃取，有机层先用 5% 的 NaHCO₃ 水洗，再用饱和 NaCl 洗，最后用自来水洗；有机层减压浓缩干；得到式 IV 化合物（对应 X 为氯）19.7g，含量 81.4%，收率 96.1%。

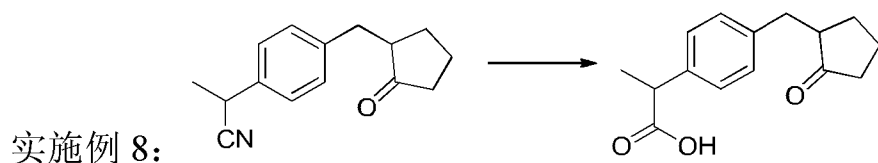


在 100ml 反应瓶中加入式 IV 化合物（对应 X 为氯）（10g，0.045mol），乙腈（50g，5vol），氰化钠（2.4g，0.049mol），升温回流反应，原料消失后，降到室温（25℃），抽滤、减压浓缩干后，加入乙酸乙酯和水搅拌分层、有机层用饱和 NaCl 洗，再用自来水洗；减压浓缩干。得到式 V 化合物 9.68g，含量 93.7%，收率 94.7%。



在 100ml 高压反应釜中加入式 V 化合物（30g，0.14mol），碳酸二甲酯（31.5g，

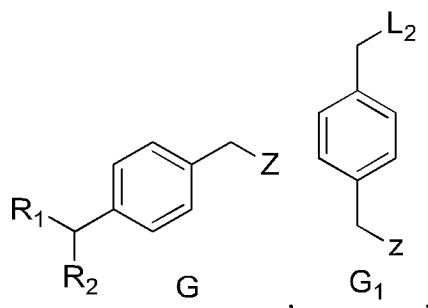
0.35mol), 碳酸钾 (1.5g, 0.011mol), 四丁基溴化铵 (1.8g, 0.006mol)。开始升温 130-140°C 反应, 高压釜压力大约 0.3Mpa, 连续反应 10 小时后, 降温到 28°C, 滴加少量苯甲醛终止反应。抽滤、少量乙酸乙酯淋洗, 用 1N 的稀盐酸洗涤, 再用自来水洗涤; 有机层减压浓缩干, 得到式VI化合物(对应 R₁为氢)31.7g, 含量 81.1%, 收率 80.4%。



在 100ml 反应瓶中加入式VI化合物 (对应 R₁为氢) (18.5g, 0.081mol)、冰乙酸 (37ml, 2vol) 和 35%的浓盐酸 (55.5ml, 3vol), 开始加热 90-95°C, 保温反应 2.5-3.5 小时, 开始取样监测, 当原料消失后, 开始降温到 15-25°C, 加入自来水和乙酸乙酯萃取, 有机层先用 5%的 NaHCO₃水洗, 再用饱和 NaCl 洗, 最后用自来水洗; 有机层减压浓缩干; 得到洛索洛芬 20.5g, 含量 93.7%, 收率 96.2%。

权利要求

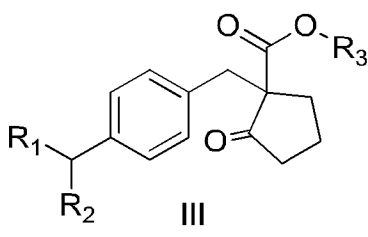
1. 一种式 G 和式 G₁ 化合物，结构式如下：



其中，R₁ 为氢或低取代的烷基，R₂ 为卤素，氰基，羟基，-CH₂OH，-CHO，硝基甲烷，酯基，-NR₄R₅，OTf，OTs，OMs，-C=CR₆，-C≡CR₇，其中，R₄，R₅，R₆，R₇ 为低取代的烷基；Z 为环戊酮基及其前体形式，所述前体形

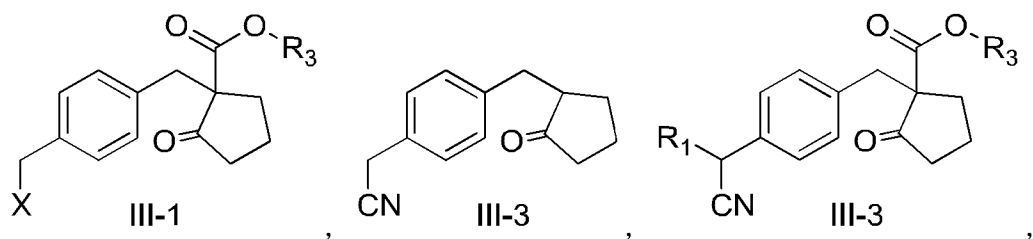
式为 ，或 ；R₃ 为低取代的烷基；L₂ 的定义与 R₂ 相同。

2. 一种式 III 化合物，结构式如下：



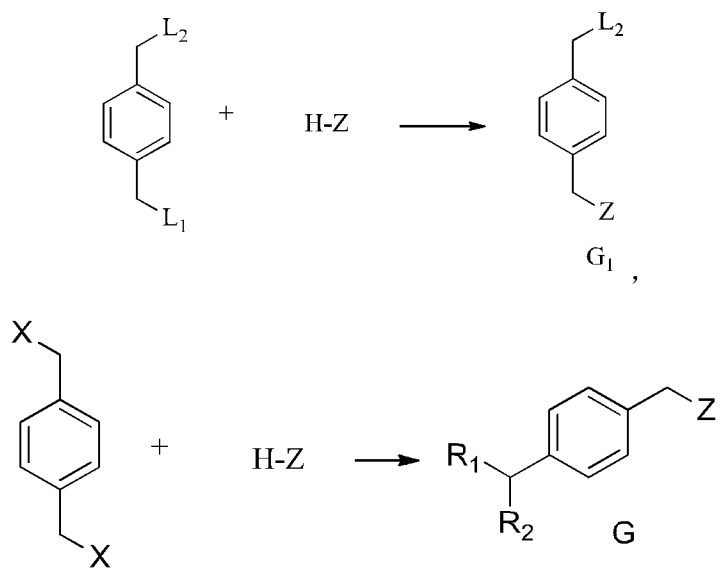
其中，R₁ 为氢或低取代的烷基，R₂ 为卤素，氰基，羟基，-CH₂OH，-CHO，硝基甲烷，酯基，-NR₄R₅，OTf，OTs，OMs，-C=CR₆，-C≡CR₇，其中，R₄，R₅，R₆，R₇ 为低取代的烷基；R₃ 为低取代的烷基。

3. 权利要求 2 中的化合物，结构式如下：



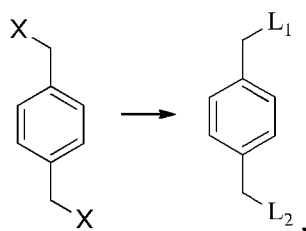
其中，X 为卤素，R₁，R₃ 为低取代的烷基。

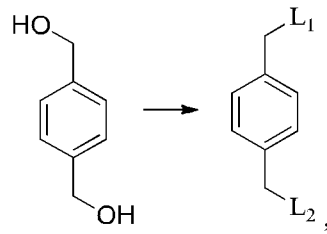
4. 权利要求 1 中式 G 和式 G₁ 化合物的制备方法，其特征在于，由二卤苯化合物或通式的二取代苄基化合物与环戊酮基的前体形式化合物反应制备得到，反应式如下：



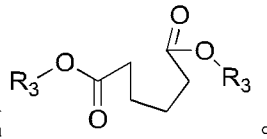
其中，X 为卤素，L₁ 为卤素，OH，OMs，OTs，OTf，L₂ 的定义与 R₂ 在权利要求 1 中的定义相同；Z 的定义与权利要求 1 中的相同。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于，所述二取代苄基化合物由二卤苯化合物或二苄醇化合物制备，反应式如下：

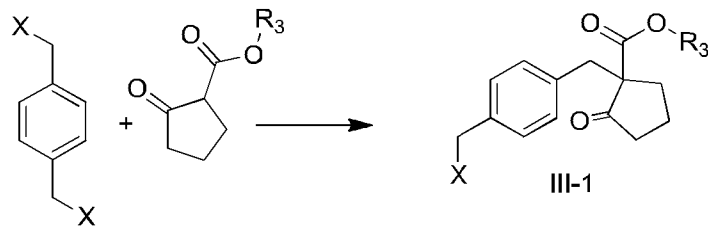




其中，X 为卤素，R₃ 为低取代的烷基，L₁，L₂ 相同或不同的为 OMs，OTs，

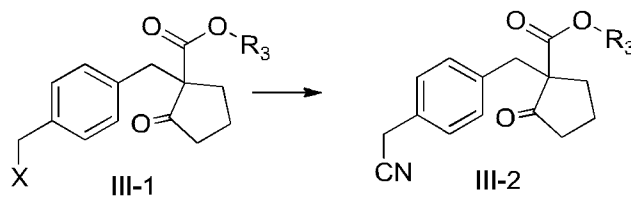
OTf，硝基甲烷，-CN 或碳碳叁键或 。

6. 权利要求 1 中的式 G 和式 G₁ 化合物，其特征在于，在制备洛索洛芬类化合物上包括了脱羧步骤。
7. 根据权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于，所述包括的脱羧步骤的顺序为第一步，第二步或第三步。
8. 一种权利要求 3 中式 III-1 化合物的制备方法，其特征在于，1,4-对二卤苄与 2-氧代环戊烷羧酸烷基酯反应制备，反应式如下：



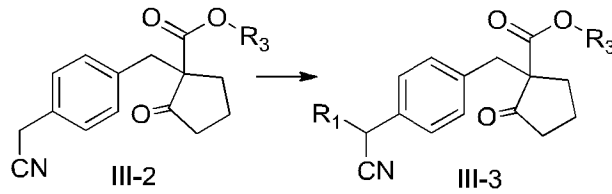
其中，X 为卤素，R₃ 为低取代的烷基。

9. 一种权利要求 3 中式 III-2 化合物的制备方法，其特征在于，由式 III-1 化合物经氰化反应制备，反应式如下：



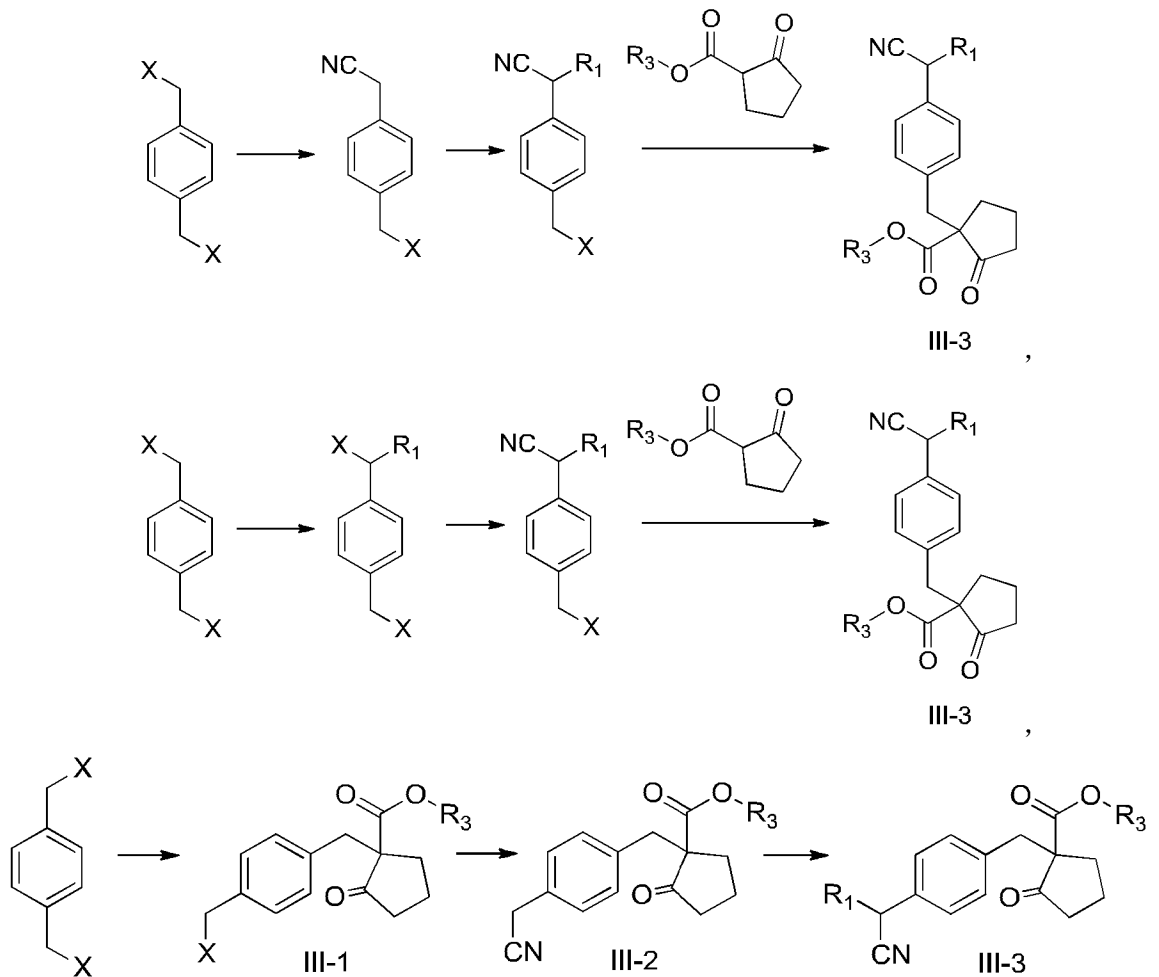
其中，X 为卤素，R₃ 为低取代的烷基。

10. 一种权利要求 3 中式III-3 化合物的制备方法，其特征在于，由式III-2 化合物经烷基化反应制备，反应式如下：



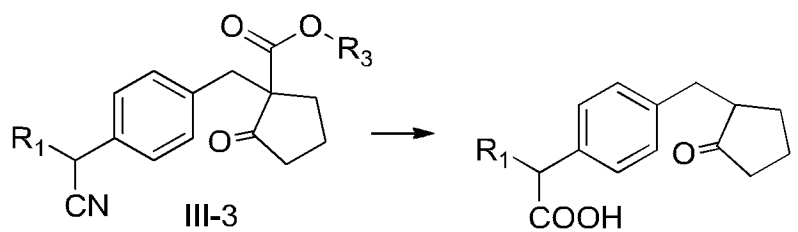
其中，R₁，R₃为低取代的烷基。

11. 一种权利要求 3 中式III-3 化合物的制备方法，其特征在于，经任意顺序的取代反应，氰化反应和烷基化反应制备得到，反应式如下：



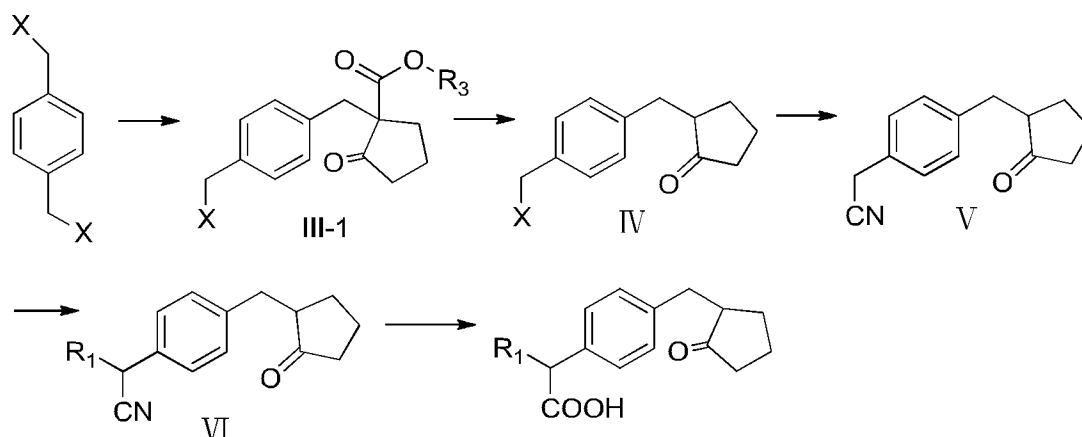
其中，X 为卤素，R₁，R₃为低取代的烷基。

12. 权利要求 3 中式III-3 化合物的用途，其特征在于，进一步经脱羧反应和水解反应制备洛索洛芬类化合物，



其中， R_1 为低取代的烷基。

13. 权利要求 1 中式 G 和式 G_1 化合物的用途，其特征在于，进一步包括将前体形式的环戊酮基转换为环戊酮的步骤制备洛索洛芬类化合物。
14. 一种洛索洛芬类化合物的制备方法，其特征在于，经取代反应、脱羧反应、氰化反应、烷基化反应和水解反应制备得到，反应式如下：



其中， X 为卤素， R_1 ， R_3 为低取代的烷基。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/099121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07C 51/08(2006.01)i; C07C 59/86(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, WANFANG, Web of Science, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, Registry, Caplus, 江苏瑞科医药科技有限公司, 李洁平, 高照波, 柴兵, 郑辉, 刘声民, 刘阿情, 郭必豹, 郑俊成, 王长发, 卢玮玮, 刘丽, 洛索洛芬, 苯乙酸, 苯基, 乙酸酯, 丙酸酯, 环戊酮, 氰基, loxoprofen, phenylacetic acid, acetate, propionate, cyclopentanone, cyano.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101412670 A (ZHEJIANG APELOA MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 22 April 2009 (2009-04-22) claim 1	1-2, 4-7, 13
A	CN 101412670 A (ZHEJIANG APELOA MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 22 April 2009 (2009-04-22) claim 1	3, 8-12, 14
X	CN 104326903 A (HEFEI YUANZHI PHARMACEUTICAL R & D CO., LTD.) 04 February 2015 (2015-02-04) claim 1	1-2, 4-7, 13
A	CN 104326903 A (HEFEI YUANZHI PHARMACEUTICAL R & D CO., LTD.) 04 February 2015 (2015-02-04) claim 1	3, 8-12, 14
X	JP 2000327603 A (OHARA YAKUHIN KOGYO KK) 28 November 2000 (2000-11-28) claim 1, and description, paragraph 2	1-2, 4-7, 13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 September 2018		24 October 2018
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/099121

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000327603 A (OHARA YAKUHHIN KOGYO KK) 28 November 2000 (2000-11-28) claim 1, and description, paragraph 2	3, 8-12, 14
X	US 4161538 A (SANKYO CO.) 17 July 1979 (1979-07-17) reference example 3	1-2, 4-7, 13
A	US 4161538 A (SANKYO CO.) 17 July 1979 (1979-07-17) reference example 3	3, 8-12, 14
X	CN 105017009 A (CHEER FINE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 November 2015 (2015-11-04) claims 1-5	1-2, 4-7, 13
A	CN 105017009 A (CHEER FINE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 November 2015 (2015-11-04) claims 1-5	3, 8-12, 14
X	CN 104710309 A (ZHEJIANG APELOA MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD. ET AL.) 17 June 2015 (2015-06-17) embodiments 19-21	1-2, 4-7, 13
A	CN 104710309 A (ZHEJIANG APELOA MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD. ET AL.) 17 June 2015 (2015-06-17) embodiments 19-21	3, 8-12, 14
X	"914358-39-7" <i>Registry</i> , 30 November 2006 (2006-11-30),	1-2, 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/099121

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101412670	A	22 April 2009	CN	101412670	B	09 November 2011
CN	104326903	A	04 February 2015	None			
JP	2000327603	A	28 November 2000	None			
US	4161538	A	17 July 1979	NL	190519	C	05 April 1994
				NL	190519	B	01 November 1993
				ES	468578	A1	16 September 1979
				DK	150472	B	09 March 1987
				DE	2814556	C2	12 March 1987
				GB	1580113	A	26 November 1980
				DK	150472	C	14 December 1987
				FR	2395256	A1	19 January 1979
				NL	7803644	A	09 October 1978
				SE	437261	B	18 February 1985
				DE	2814556	A1	12 October 1978
				CH	633515	A5	15 December 1982
				BE	869097	A1	18 January 1979
				CA	1113113	A	24 November 1981
				DK	148478	A	06 October 1978
				BE	869097	A	18 January 1979
				FR	2395256	B1	10 December 1982
				SE	7803848	A	06 October 1978
				JPS	53127444	A	07 November 1978
				JPS	53135958	A	28 November 1978
				JPS	6034540	B2	09 August 1985
				JPS	584699	B2	27 January 1983
				JPS	6034539	B2	09 August 1985
				JPS	5416458	A	07 February 1979
				ATA	374979	A	15 October 1981
				ATA	552878	A	15 January 1980
				IT	1097603	B	31 August 1985
				AT	358018	B	11 August 1980
				AT	367015	B	25 May 1982
CN	105017009	A	04 November 2015	None			
CN	104710309	A	17 June 2015	None			

<p>A. 主题的分类 C07C 51/08(2006.01)i; C07C 59/86(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																										
<p>B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07C</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, Web of Science, 百度学术, Registry, Caplus, 江苏瑞科医药科技有限公司, 李洁平, 高照波, 柴兵, 郑辉, 刘声民, 刘阿情, 郭必豹, 郑俊成, 王长发, 卢玮玮, 刘丽, 洛索洛芬, 苯乙酸, 苯基, 乙酸酯, 丙酸酯, 环戊酮, 氰基, loxoprofen, phenylacetic acid, acetate, propionate, cyclopentanone, cyano.</p>																										
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 101412670 A (浙江普洛医药科技有限公司) 2009年 4月 22日 (2009 - 04 - 22) 权利要求1</td> <td>1-2, 4-7, 13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101412670 A (浙江普洛医药科技有限公司) 2009年 4月 22日 (2009 - 04 - 22) 权利要求1</td> <td>3, 8-12, 14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 104326903 A (合肥远志医药科技开发有限公司) 2015年 2月 4日 (2015 - 02 - 04) 权利要求1</td> <td>1-2, 4-7, 13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104326903 A (合肥远志医药科技开发有限公司) 2015年 2月 4日 (2015 - 02 - 04) 权利要求1</td> <td>3, 8-12, 14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2000327603 A (OHARA YAKUHIH KOGYO KK) 2000年 11月 28日 (2000 - 11 - 28) 权利要求1, 说明书第2段</td> <td>1-2, 4-7, 13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2000327603 A (OHARA YAKUHIH KOGYO KK) 2000年 11月 28日 (2000 - 11 - 28) 权利要求1, 说明书第2段</td> <td>3, 8-12, 14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 4161538 A (SANKYO CO) 1979年 7月 17日 (1979 - 07 - 17) 参考例3</td> <td>1-2, 4-7, 13</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 101412670 A (浙江普洛医药科技有限公司) 2009年 4月 22日 (2009 - 04 - 22) 权利要求1	1-2, 4-7, 13	A	CN 101412670 A (浙江普洛医药科技有限公司) 2009年 4月 22日 (2009 - 04 - 22) 权利要求1	3, 8-12, 14	X	CN 104326903 A (合肥远志医药科技开发有限公司) 2015年 2月 4日 (2015 - 02 - 04) 权利要求1	1-2, 4-7, 13	A	CN 104326903 A (合肥远志医药科技开发有限公司) 2015年 2月 4日 (2015 - 02 - 04) 权利要求1	3, 8-12, 14	X	JP 2000327603 A (OHARA YAKUHIH KOGYO KK) 2000年 11月 28日 (2000 - 11 - 28) 权利要求1, 说明书第2段	1-2, 4-7, 13	A	JP 2000327603 A (OHARA YAKUHIH KOGYO KK) 2000年 11月 28日 (2000 - 11 - 28) 权利要求1, 说明书第2段	3, 8-12, 14	X	US 4161538 A (SANKYO CO) 1979年 7月 17日 (1979 - 07 - 17) 参考例3	1-2, 4-7, 13
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
X	CN 101412670 A (浙江普洛医药科技有限公司) 2009年 4月 22日 (2009 - 04 - 22) 权利要求1	1-2, 4-7, 13																								
A	CN 101412670 A (浙江普洛医药科技有限公司) 2009年 4月 22日 (2009 - 04 - 22) 权利要求1	3, 8-12, 14																								
X	CN 104326903 A (合肥远志医药科技开发有限公司) 2015年 2月 4日 (2015 - 02 - 04) 权利要求1	1-2, 4-7, 13																								
A	CN 104326903 A (合肥远志医药科技开发有限公司) 2015年 2月 4日 (2015 - 02 - 04) 权利要求1	3, 8-12, 14																								
X	JP 2000327603 A (OHARA YAKUHIH KOGYO KK) 2000年 11月 28日 (2000 - 11 - 28) 权利要求1, 说明书第2段	1-2, 4-7, 13																								
A	JP 2000327603 A (OHARA YAKUHIH KOGYO KK) 2000年 11月 28日 (2000 - 11 - 28) 权利要求1, 说明书第2段	3, 8-12, 14																								
X	US 4161538 A (SANKYO CO) 1979年 7月 17日 (1979 - 07 - 17) 参考例3	1-2, 4-7, 13																								
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																										
<p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>																										
<p>国际检索实际完成的日期 2018年 9月 18日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期 2018年 10月 24日</p>																								
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员 吴昊 电话号码 86-(20)-28950523</p>																								

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US 4161538 A (SANKYO CO) 1979年 7月 17日 (1979 - 07 - 17) 参考例3	3, 8-12, 14
X	CN 105017009 A (千辉药业安徽有限责任公司) 2015年 11月 4日 (2015 - 11 - 04) 权利要求1-5	1-2, 4-7, 13
A	CN 105017009 A (千辉药业安徽有限责任公司) 2015年 11月 4日 (2015 - 11 - 04) 权利要求1-5	3, 8-12, 14
X	CN 104710309 A (浙江普洛医药科技有限公司 等) 2015年 6月 17日 (2015 - 06 - 17) 实施例19-21	1-2, 4-7, 13
A	CN 104710309 A (浙江普洛医药科技有限公司 等) 2015年 6月 17日 (2015 - 06 - 17) 实施例19-21	3, 8-12, 14
X	"914358-39-7" Registry, 2006年 11月 30日 (2006 - 11 - 30),	1-2, 6

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/099121

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	101412670	A	2009年 4月 22日	CN 101412670 B	2011年 11月 9日
CN	104326903	A	2015年 2月 4日	无	
JP	2000327603	A	2000年 11月 28日	无	
US	4161538	A	1979年 7月 17日	NL 190519 C	1994年 4月 5日
				NL 190519 B	1993年 11月 1日
				ES 468578 A1	1979年 9月 16日
				DK 150472 B	1987年 3月 9日
				DE 2814556 C2	1987年 3月 12日
				GB 1580113 A	1980年 11月 26日
				DK 150472 C	1987年 12月 14日
				FR 2395256 A1	1979年 1月 19日
				NL 7803644 A	1978年 10月 9日
				SE 437261 B	1985年 2月 18日
				DE 2814556 A1	1978年 10月 12日
				CH 633515 A5	1982年 12月 15日
				BE 869097 A1	1979年 1月 18日
				CA 1113113 A	1981年 11月 24日
				DK 148478 A	1978年 10月 6日
				BE 869097 A	1979年 1月 18日
				FR 2395256 B1	1982年 12月 10日
				SE 7803848 A	1978年 10月 6日
				JPS 53127444 A	1978年 11月 7日
				JPS 53135958 A	1978年 11月 28日
				JPS 6034540 B2	1985年 8月 9日
				JPS 584699 B2	1983年 1月 27日
				JPS 6034539 B2	1985年 8月 9日
				JPS 5416458 A	1979年 2月 7日
				ATA 374979 A	1981年 10月 15日
				ATA 552878 A	1980年 1月 15日
				IT 1097603 B	1985年 8月 31日
				AT 358018 B	1980年 8月 11日
				AT 367015 B	1982年 5月 25日
CN	105017009	A	2015年 11月 4日	无	
CN	104710309	A	2015年 6月 17日	无	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)