



## 非甾体抗炎药酮洛芬的合成

金文斐, 余刘东, 李泓江, 袁明伟, 李宏利, 江登榜, 袁明龙, 蒋琳\*\*

(云南民族大学 化学与环境学院, 生物基材料绿色制备技术国家地方联合工程研究中心, 云南 昆明 650504)

**摘要:** 酮洛芬是一种药效优良, 副作用小的非甾体抗炎药, 临床上广泛用于消除各类炎症和疼痛。针对传统工艺选择性差、操作繁琐等问题, 以 3-碘苯甲酸为起始原料, 经过与苯的傅克酰基化、与丙二酸二乙酯催化偶联、甲基化、Krapcho 脱酯基反应、酯水解共 5 步反应合成酮洛芬, 总产率为 58%。改进的合成方法反应条件温和、化学选择性好、操作简便, 具有较好的工业化应用前景。

**关键词:** 酮洛芬; 非甾体抗炎药; 丙二酸二乙酯; 偶联反应; Krapcho 脱酯基反应

**中图分类号:** O621.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0258-7971(2021)01-0147-05

酮洛芬(ketoprofen), 又名酮基布洛芬, 化学名为  $\alpha$ -甲基-3-苯甲酰基苯乙酸, 结构如图 1 所示, 属 2-芳基丙酸类非甾体抗炎药物。该化合物分子中含有一个手性中心, 产生一对对映异构体, 其中, 右旋酮洛芬作为抗炎抗风湿的药效成分, 而左旋酮洛芬几乎无药理活性, 临床以外消旋体供药为主<sup>[1]</sup>。酮洛芬由法国 Rhone-Poulenc 公司研发并于 1973 年首次在法国上市, 作用机制主要是通过抑制体内环氧合酶、脂氧化酶的生物活性, 减少致炎物质前列腺素、白三烯的合成, 从而产生良好的解热、镇痛以及抗炎作用。酮洛芬临床上适用于治疗各类关节炎和术后、癌症疼痛, 与同类药物布洛芬、萘普生等相比, 具有药效强、剂量小、耐受性好、口服易吸收等优点<sup>[2]</sup>。

酮洛芬的化学结构包含二苯甲酮和  $\alpha$ -取代的丙酸侧链两部分, 已报道的合成方法多数是以间位甲基或卤素(Cl, Br)取代的苯甲酸为起始原料, 经傅克反应合成二苯甲酮片段, 再通过苯环间位的甲基或卤素的化学转化拼合侧链部分(图 2)。如: 苯乙腈法经 3-甲基二苯甲酮的苄位卤代、氰基取代、甲基化、水解得到(路线 1)<sup>[3]</sup>; 3-苯甲酰基苯乙酮法从 3-溴二苯甲酮经格氏反应、Darzen 反应、氧化得到(路线 2)<sup>[4]</sup>; 丙二酸二乙酯法从 3-溴二苯甲酮经偶联、苄位甲基化、水解、脱羧反应得到(路线 3)<sup>[5]</sup>。

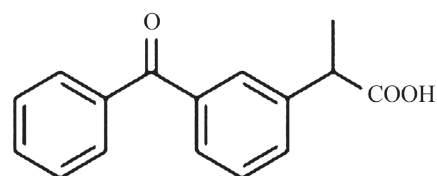


图 1 酮洛芬的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of ketoprofen

此外, 文献报道的合成方法还包括 1,2-芳基迁移法<sup>[6]</sup>、苯胺法<sup>[7]</sup>、苯乙烯法<sup>[8]</sup>、苯乙酮法<sup>[9]</sup>, 等。迄今为止, 虽然酮洛芬的合成路线较多<sup>[10, 11]</sup>, 但仍然存在各种缺点, 例如: 苯乙腈法需要用剧毒的氰化试剂, 另外, 苄位甲基化时易形成单取代和二取代的混合物, 使得后续难分离<sup>[4, 12]</sup>; 3-苯甲酰基苯乙酮法用格氏反应合成 3-乙酰基二苯甲酮需要预先保护底物中的羰基, 且格氏反应条件严苛, 操作繁琐; 1,2-芳基迁移法采用四乙酸铅作重排试剂, 易造成药物中重金属残留; 苯胺法、苯乙烯法用氧化反应生成二苯甲酮的羰基, 存在潜在的火灾爆炸危险性, 因此, 传统工艺面临创新和优化的压力。

综合考虑已报道方法的优、缺点, 我们选择对丙二酸二乙酯法进行以下改进和优化: ①采用碘化亚铜为催化剂, 2-苯基苯酚为配体, 通过偶联反应合成 2-(3-苯甲酰基)丙二酸二乙酯(2); ②碳酸钾作碱, 采用相转移反应条件实现化合物 2 的苄位

收稿日期: 2020-05-25; 接受日期: 2020-07-28; 网络出版日期: 2020-09-30

基金项目: 国家自然科学基金(21302163); 云南民族大学生物基功能材料研究与应用科技省创新团队支持计划(2017HC034)。

作者简介: 金文斐(1995-), 女, 山东人, 硕士生, 主要研究有机合成化学。E-mail: JWF950326@163.com。

\*\* 通信作者: 蒋琳(1981-), 女, 云南人, 博士, 副教授, 主要研究有机小分子催化及药物合成。E-mail: jianglin\_1981@163.com。

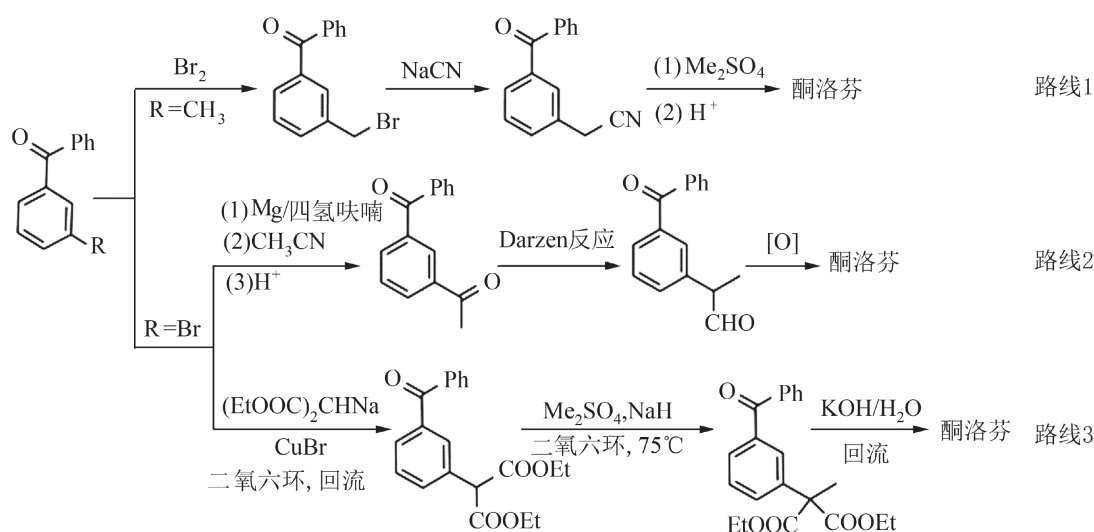


图 2 代表性的酮洛芬合成路线

Fig. 2 Representative synthetic routes of ketoprofen

甲基化;③采用 Krapcho 反应脱酯基、再水解生成酮洛芬中  $\alpha$ -取代的丙酸侧链. 设计的合成路线如图 3 所示.

## 1 实验部分

**1.1 仪器与试剂** Optimelt 全自动熔点仪(美国 Stanford 大学研究所); Bruker Avance-II 400 MHz 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); IS10 型傅里叶变换红外光谱仪(美国 Nicolet 公司); LTQ-Orbitrap XL 高分辨质谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Finnigan LCQDECA 型液质联用仪(美国 Thermo Finnigan 公司).

3-碘苯甲酸、丙二酸二乙酯、碳酸铯、碘化亚铜、氯化钠等所用试剂均为市售分析纯或化学纯, 购买自上海泰坦、阿拉丁等生化科技股份有限公司.

### 1.2 合成方法

1.2.1 3-碘二苯甲酮(1)的合成 3-碘苯甲酸

(100.0 g, 0.40 mol) 溶于 200 mL 二氯甲烷(DCM), 室温下加入氯化亚砷(34.8 mL, 0.48 mol) 和 0.5 mL N,N-二甲基甲酰胺, 回流反应 4 h, 减压浓缩, 残余物溶于 100 mL 苯, 于 0 °C 下分批加入三氯化铝(186.6 g, 1.4 mol), 升温至 60 °C 反应 5 h, 将反应液倒入 100 g 碎冰和 60 mL 浓盐酸的混合物中进行淬灭, 分离有机相, 水相用适量乙酸乙酯分 2 次萃取, 合并有机相, 用饱和碳酸氢钠洗至中性, 再用饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩溶剂, 残余物用甲基叔丁基醚和乙醇混合溶剂重结晶, 得淡黄色固体 107.8 g, 为 3-碘二苯甲酮(1), 产率: 88%. m.p. 41 ~ 42 °C(文献值<sup>[13]</sup> 41 ~ 42 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.13 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.63 ~ 7.59 (m, 1H), 7.51 ~ 7.48 (m, 2H), 7.24 ~ 7.20 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 195.2, 141.3, 139.6, 138.7, 137.0, 133.0, 130.2, 130.1,

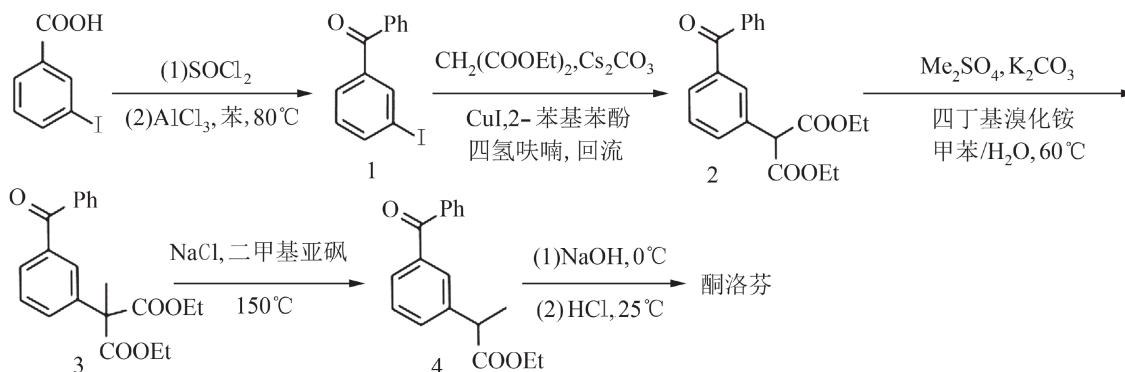


图 3 酮洛芬的合成路线设计

Fig. 3 Synthetic route design of ketoprofen

129.3, 128.6, 94.2.

1.2.2 2-(3-苯甲酰苯基)丙二酸二乙酯(2)的合成 500 mL 圆底烧瓶中依次加入碘化亚铜(3.3 g, 17.5 mmol), 2-苯基苯酚(6.0 g, 35.0 mmol), 碳酸铯(228.1 g, 0.70 mol), 氩气保护下, 依次加入 100 mL 无水四氢呋喃、化合物 1(107.8 g, 0.35 mol) 和丙二酸二乙酯(215.2 mL, 0.70 mol), 于 70 °C 避光反应 24 h, 反应液冷却至室温, 加入 100 mL 饱和氯化铵淬灭反应, 乙酸乙酯提取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩溶剂, 得淡黄色液体 102.1 g, 为 2-(3-苯甲酰苯基)丙二酸二乙酯(2)的粗品, 可不经纯化直接用于下步反应. 化合物 2 的结构表征数据与文献 [14] 报道一致.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.82 ~ 7.76 (m, 4H), 7.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.61 ~ 7.57 (m, 1H), 7.51 ~ 7.47 (m, 3H), 4.69 (s, 1H), 4.26 ~ 4.18 (m, 4H), 1.26 (t,  $J = 8.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.3, 167.9, 137.9, 137.5, 133.4, 133.2, 132.7, 131.2, 130.2, 130.1, 128.7, 128.5, 62.2, 57.9, 14.1.

1.2.3 2-甲基-2-(3-苯甲酰苯基)丙二酸二乙酯(3)的合成 100 mL 水中加入碳酸钾(103.7 g, 0.75 mol) 和四丁基溴化铵(9.7 g, 0.03 mol), 转移至上步反应所得化合物 2(102.1 g, 0.30 mol, 作纯品计)的 200 mL 甲苯溶液中. 加热至 60 °C, 搅拌下向反应瓶中缓慢滴加硫酸二甲酯(42.6 mL, 0.45 mol)的 50 mL 甲苯稀释液, 约 40 min 滴加完, 60 °C 反应 8 h, 反应液冷却至室温, 分离有机相, 用 10% 氨水洗 3 次, 饱和食盐水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩溶剂, 得淡黄色液体 95.7 g, 为 2-甲基-2-(3-苯甲酰苯基)丙二酸二乙酯(3)的粗品, 可不经纯化直接用于下步反应.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.83 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 ~ 7.53 (m, 1H), 7.46 ~ 7.42 (m, 3H), 4.24 ~ 4.16 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.21 (t,  $J = 8.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.2, 171.0, 138.6, 137.4, 137.3, 132.5, 131.7, 130.0, 129.3, 129.2, 128.3, 128.1, 61.9, 58.7, 22.2, 13.9; IR (KBr) $\nu$ : 2981, 1734, 1661, 1449, 1284, 1179, 1078, 721  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-HRMS  $m/z$ :  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  计算值 377.1365, 测定值 377.1362.

1.2.4  $\alpha$ -甲基-(3-苯甲酰基)苯乙酸乙酯(4)的合成 上步反应所得化合物 3(95.7 g, 0.27 mol, 作纯品计)溶于 80 mL 二甲基亚砜, 加入氯化钠(31.5 g,

0.54 mol) 和水(19.4 mL, 1.08 mol), 150 °C 反应约 6 h, 冷却至室温, 加入 100 mL 水, 乙酸乙酯提取 3 次, 合并有机相, 再用适量水洗 3 次, 饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩溶剂, 残余物经硅胶快速柱层析纯化(石油醚-乙酸乙酯 体积比 15:1), 得淡黄色液体 67.8 g, 为  $\alpha$ -甲基-(3-苯甲酰基)苯乙酸乙酯(4), 产率: 69% (以化合物 1 摩尔数计, 共计 3 步反应), 化合物 4 的结构表征数据与文献 [9] 报道一致.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.44 ~ 7.39 (m, 2H), 7.34 ~ 7.28 (m, 3H), 4.02 ~ 3.93 (m, 2H), 3.63 (q,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 1.06 (t,  $J = 4.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.5, 174.1, 141.0, 137.9, 137.5, 132.5, 131.6, 130.1, 129.2, 129.0, 128.6, 128.3, 61.0, 45.4, 18.6, 14.2.

1.2.5 酮洛芬的合成 化合物 4(67.8 g, 0.24 mol) 溶于 100 mL 乙醇, 将 NaOH(10.4 g, 0.26 mol) 溶于 10 mL 乙醇, 0 °C 下滴加到反应液中, 10 min 滴完, 0 °C 反应约 30 min, TLC 监测化合物 4 转化情况. 转化完全后向反应液中滴加浓度为 2 mol/L 的稀盐酸, 调节反应液 pH 至强酸性, 加入乙酸乙酯和水进行萃取, 水相再用乙酸乙酯提取 2 次, 合并有机相, 食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩溶剂, 待残余物固化后用甲基叔丁基醚和乙醇混合溶剂重结晶, 得白色固体 58.5 g, 为目标产物酮洛芬, 产率: 96%. m.p. 93 ~ 94 °C (文献<sup>[11]</sup>: 93.7 ~ 95.2 °C). 目标产物的结构表征数据与文献 [15] 报道一致.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.81 ~ 7.78 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.61 ~ 7.56 (m, 2H), 7.50 ~ 7.43 (m, 3H), 3.83 (q,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 1.56 (d,  $J = 8.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.0, 179.4, 141.6, 138.7, 137.6, 133.4, 131.8, 130.2, 129.5, 128.8, 127.6, 44.2, 18.3; ESI-MS  $m/z$ : 255  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2 讨论

2.1 偶联反应合成 2-(3-苯甲酰苯基)丙二酸二乙酯(2) 丙二酸二乙酯法以亚铜盐催化 3-溴二苯甲酮和丙二酸二乙酯偶联, 生成中间体 2-(3-苯甲酰苯基)丙二酸二乙酯(2). 传统方法中溴化亚铜用量多达 1.5 倍量比, 而丙二酸二乙酯用量为 2.5 倍量比且需要预制成钠盐. 改进的合成工艺采用活性更强的 3-碘二苯甲酮为原料, 在碘化亚铜为催化剂,

2-苯基苯酚为配体,碳酸铯作碱的催化体系中反应,大大减少了亚铜盐和丙二酸二乙酯的用量(分别为0.025倍量比和1倍量比),且丙二酸二乙酯不需要预先成盐,简化合成步骤的同时也节约了反应原料。

**2.2 甲基化反应合成 2-甲基-2-(3-苯甲酰苯基)丙二酸二乙酯(3)** 由于双酯基的活化效应,2-(3-苯甲酰苯基)丙二酸二乙酯(2)的苄位具有较高的反应活性,改进的合成方法采用相转移反应实现苄位甲基化,用碳酸钾代替传统方法中的氯化钠,反应条件温和,操作更安全。

**2.3 酮洛芬侧链的合成** 传统方法从2-甲基-2-(3-苯甲酰苯基)丙二酸二乙酯(3)合成酮洛芬侧链时采用先水解,再加热脱羧的顺序,水解生成的羧酸根高温下易和二苯甲酮的羰基缩合。改进的合成方法采用Krapcho反应脱酯基、再水解的顺序。由于水解生成的羧酸根只存在于低温下,只要水解完全后及时酸化,即可很好地避免缩合副反应的发生。

### 3 结论

以3-碘苯甲酸为起始原料,经过傅克酰基化、催化偶联、苄位甲基化、Krapcho脱酯基、酯水解共5步反应合成非甾体抗炎药酮洛芬,总产率为58%。优化后的合成方法与传统方法相比,具有化学选择性好、操作简便、反应条件温和、原子经济性较高的优点,具有较好的工业化应用前景。

### 参考文献:

- [1] Kantor T G. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties[J]. *Pharmacotherapy*, 1986, 6(3): 93-102. DOI: [10.1002/j.1875-9114.1986.tb03459.x](https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1986.tb03459.x).
- [2] 石开云,余清宝. 酮洛芬药理研究进展 [J]. *中国药业*, 2015, 24(23): 1-6.  
Shi K Y, Yu Q B. Progresses in pharmacological study of ketoprofen[J]. *China Pharmaceuticals*, 2015, 24(23): 1-6.
- [3] 陈芬儿,张文文,董恩莲. 酮洛芬的改进合成法 [J]. *中国医药工业杂志*, 1992, 23(7): 290-292. DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.1992.07.002](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.1992.07.002).  
Chen F R, Zhang W W, Dong E L. Improved synthesis of ketoprofen[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 1992, 23(7): 290-292.
- [4] 吕布,汪永忠,李颖. 酮基布洛芬的合成工艺研究 [J]. *中国药物化学杂志*, 2000, 10(2): 127-128. DOI: [10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2000.02.013](https://doi.org/10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2000.02.013).
- [5] Lu B, Wang Y Z, Li Y. A study on the synthesis of ketoprofen[J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 10(2): 127-128.
- [6] Oturan M A, Pinson J, Saveant J, et al. Electrochemically induced SRN1 aromatic nucleophilic substitution. Monoanions of  $\beta$ -dicarbonyl and  $\beta$ -cyanocarbonyl compounds as nucleophiles[J]. *Tetrahedron Lett*, 1989, 30(11): 1 373-1 376. DOI: [10.1016/S0040-4039\(00\)99468-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99468-1).
- [7] 陈芬儿,张文文. 酮基布洛芬的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 1991, 22(8): 344-345. DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.1991.08.004](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.1991.08.004).  
Chen F R, Zhang W W. Synthesis of ketoprofen[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 1991, 22(8): 344-345.
- [8] 陈芬儿,万江陵,冯秀梅,等. 苯胺合成酮基布洛芬的工艺研究 [J]. *华西药学杂志*, 1995, 10(4): 212-214. DOI: [10.13375/j.cnki.wcjpgs.1995.04.007](https://doi.org/10.13375/j.cnki.wcjpgs.1995.04.007).  
Chen F R, Wang J L, Feng X M, et al. Synthesis of ketoprofen from aniline[J]. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1995, 10(4): 212-214.
- [9] Shimizu I, Matsumura Y, Arai Y. (Phenylethenyl) phenylpropionaldehyde and method for producing (benzoylphenyl) propionic acid using the same[P]. EP: 0282066B1, 1992-05-27.
- [10] Mitra R B, Joshi V S. A novel synthesis of ketoprofen, important non-steroidal antiinflammatory agent[J]. *Synth Commun*, 1988, 18(18): 2 259-2 265. DOI: [10.1080/00397918808082368](https://doi.org/10.1080/00397918808082368).
- [11] 石开云,余清宝,邹晓川. 酮洛芬合成方法研究进展 [J]. *精细化工*, 2015, 32(8): 841-848. DOI: [10.13550/j.jxhg.2015.08.001](https://doi.org/10.13550/j.jxhg.2015.08.001).  
Shi K Y, Yu Q B, Zou X C. Study of research progress in the synthetic methods of ketoprofen[J]. *Fine Chemicals*, 2015, 32(8): 841-848.
- [12] 石亚磊,李杨,周俊鹏,等. 酮基布洛芬的新合成工艺 [J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(6): 821-824. DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2017.06.006](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2017.06.006).  
Shi Y L, Li Y, Zhou J P, et al. A novel synthetic process of ketoprofen[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2017, 48(6): 821-824.
- [13] 张毅,糜玲,陈瑞,等. 酮洛芬的合成方法研究 [J]. *化学研究与应用*, 2018, 30(6): 967-969. DOI: [10.3969/j.issn.1004-1656.2018.06.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-1656.2018.06.017).  
Zhang Y, Mi L, Chen R, et al. A synthetic method for ketoprofen[J]. *Chemical Research and Application*, 2018, 30(6): 967-969.
- [14] Olah G A, Wang Q, Sandford G, et al. Iodination of deactivated aromatics with N-iodosuccinimide in tri-

- fluoromethanesulfonic acid(NIS-CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) via in situ generated superelectrophilic iodine(I) trifluoromethanesulfonate[J]. *J Org Chem*, 1993, 58(11): 3 194-3 195. DOI: 10.1021/jo00063a052.
- [14] 张睿. 非甾体解热镇痛消炎药物吡酮洛芬的合成及工艺研究 [D]. 天津: 天津理工大学, 2010.  
Zhang R. Synthesis and technology study of piketoprofen, an antipyretic and analgesic non-steroidal anti-inflammatory drug[D]. Tianjin: Tianjin University of Technology, 2010.
- [15] 石亚磊. 酮基布洛芬的合成工艺研究及手性拆分 [D]. 浙江: 浙江理工大学, 2016.  
Shi Y L. Study on the synthetic process of ketoprofen and its chiral resolution[D]. Zhejiang: Zhejiang Sci-Tech University, 2016.

## Synthesis of non-steroidal anti-inflammatory drug—ketoprofen

JIN Wen-fei, YU Liu-dong, LI Hong-jiang, YUAN Ming-wei,

LI Hong-li, JIANG Deng-bang, YUAN Ming-long, JIANG Lin\*\*

(School of Chemistry and Environment, National and Local Joint Engineering Research Center for Green Preparation Technology of Biobased Materials, Yunnan Minzu University, Kunming 650504, Yunnan, China)

**Abstract:** Ketoprofen has significant analgesic and anti-inflammatory activities. It has been one of the most frequently used non-steroidal anti-inflammatory drugs in clinic for the treatment of inflammation and pain, and no cases of adverse side effects have been observed so far. To overcome the drawbacks of current synthetic methods, such as poor chemoselectivity and tedious work-up procedures, an optimization study was conducted. Using 3-iodobenzoic acid as a starting material, ketoprofen was prepared by Friedel-Crafts acylation with benzene, coupling reaction with diethyl malonate, methylation, Krapcho decarbalkoxylation and ester hydrolysis. The overall yield of the 5 synthetic steps is 58%. Compared with the reported methods, this optimized protocol has the advantages of mild reaction conditions, good chemoselectivity and facile operation. Thus, this protocol has a good prospect of industrial application.

**Key words:** ketoprofen; non-steroidal anti-inflammatory drug; diethyl malonate; coupling reaction; Krapcho decarbalkoxylation