

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 655**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2010 E 10811187 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2471795**

54 Título: **Método para preparar prasugrel**

30 Prioridad:

26.08.2009 CN 200910170675

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.06.2016

73 Titular/es:

**ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO.,
LTD. (100.0%)
Xunqiao, Linhai
Zhejiang 317-024, CN**

72 Inventor/es:

**LIU, CHUANGWEI;
LU, QIFENG y
CHEN, CHANGHUI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 572 655 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

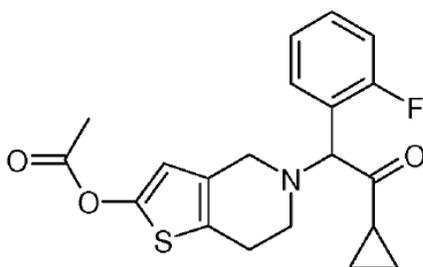
Método para preparar prasugrel

Campo de la invención

5 La presente invención pertenece al campo farmacéutico y químico, en particular, se refiere a un método de preparación de prasugrel y un método de cristalización del mismo.

Antecedentes de la invención

10 El prasugrel es un fármaco antiplaquetario oral codesarrollado por Eli Lilly y su socio Daiichi Sankyo Co. Ltd. Se ha presentado que el hidrocloreto de prasugrel y el maleato de prasugrel tienen ambas buenas actividades antitrombóticas y son una nueva generación de potentes fármacos antiplaquetarios de tienopiridinas, y así se ha prestado mucha atención a la síntesis de compuestos de prasugrel. La fórmula estructural del prasugrel es como sigue:



15 Varios métodos para sintetizar prasugrel en forma de base libre se presentaron en la Patente Europea N° 0542411, la Patente de EE. UU. N° 20030134872 y la Patente Europea N° 0785205. Todos estos métodos comprenden condensar en primer lugar un haluro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo (compuesto 2) con sal de 2-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (compuesto 3) para obtener 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (compuesto 4), y el compuesto 4 finalmente se acila y se purifica para dar prasugrel (compuesto 5). El documento WO2009/066326 divulga un procedimiento para preparar prasugrel cristalino en el que los precursores se hacen reaccionar con NBS en cloroformo y el prasugrel en bruto se purifica en acetato de etilo/ciclohexano.

20 Sin embargo, los procedimientos proporcionados en las patentes anteriores tienen los siguientes defectos: (1) el rendimiento para la etapa sintética del compuesto 4 intermedio es bajo (sólo de 32% a 35%); (2) el coste del agente de bromación NBS adoptado es alto, por otra parte, la toxicidad de los disolventes usados tales como tetracloruro de carbono o cloroformo es relativamente alto, y no son buenos para la protección medioambiental; y (3) el compuesto buscado se obtiene mediante purificación final a través de cromatografía en columna, como resultado, el método de separación se complica y el coste de la separación es alto. Así, estos procedimientos no son adecuados para la producción industrial a gran escala.

Compendio de la invención

30 El propósito de la presente invención es proporcionar un método de síntesis que sea seguro, económico y fácil de poner en práctica y purificar, y tenga un alto rendimiento, así es adecuado para la producción industrial a gran escala.

Para alcanzar este propósito, las soluciones técnicas usadas en la presente invención son como sigue:

35 El patrón de difracción policristalino de rayos X del polvo de cristales de prasugrel tiene los siguientes picos de difracción característicos (2 θ): 7,63 \pm 0,2, 11,11 \pm 0,2, 13,34 \pm 0,2, 14,63 \pm 0,2, 18,48 \pm 0,2, 18,76 \pm 0,2, 19,22 \pm 0,2, 20,64 \pm 0,2, 21,30 \pm 0,2, 22,64 \pm 0,2, 23,30 \pm 0,2, 24,68 \pm 0,2, 26,22 \pm 0,2, 26,86 \pm 0,2, 29,42 \pm 0,2 y 31,28 \pm 0,2.

El punto de fusión de la forma cristalina que se menciona anteriormente es 121,3°C -125,2°C.

Un método para sintetizar la forma cristalina A de prasugrel con el patrón de difracción anterior comprendía las siguientes etapas:

40 (1) o-fluorobencil-ciclopropil-cetona como una materia prima se hace reaccionar con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína como un agente halogenante en ácido acético como un disolvente a una temperatura de 0°C -100°C para dar haluro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo (compuesto 2).

Preferiblemente, a una temperatura de 60°C-85°C, se forma suavemente haluro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo (compuesto 2) usando o-fluorobencil-ciclopropil-cetona como materia prima, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína como un agente halogenante y ácido acético como un disolvente mediante adición gota a gota, así se evita el comienzo de una reacción de radicales libres. La relación molar de o-fluorobencil-ciclopropil-cetona al agente halogenante es 1:0,5-0,65, preferiblemente 1:0,6. En comparación con el procedimiento usado en la Patente de EE. UU. N° 20030134872, las condiciones de trabajo se mejoran mucho usando 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína como un agente halogenante, y la selectividad y la eficacia de la halogenación se mejoran mucho. La contaminación medioambiental se reduce y el grado de protección medioambiental se incrementa al usar ácido acético como un disolvente en comparación con el procedimiento que usa cloroformo.

(2) El haluro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo (compuesto 2) se hace reaccionar a continuación con p-toluenosulfonato de 2-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (compuesto 3) en la catálisis coordinada de un catalizador de transferencia de fase y una sal inorgánica usando una base inorgánica como un agente aglutinante ácido y DMF como un disolvente bajo atmósfera de nitrógeno para producir 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (compuesto 4).

En esta etapa, la relación molar de compuesto 2 a compuesto 3 es 1:1-1,5, preferiblemente 1:1,15. La relación molar de compuesto 2 al álcali inorgánico es 1:2-8, preferiblemente 1:4. El álcali inorgánico puede ser uno o más seleccionado del grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico, más preferiblemente bicarbonato sódico. La relación molar de compuesto 2 al catalizador de transferencia de fase es 1:0,05-1,2, preferiblemente 1:1,01. El catalizador de transferencia de fase se puede seleccionar de sales de amonio cuaternario, tales como bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio y similares. La relación molar de compuesto 2 a la sal inorgánica es 1:0,02-1,2, preferiblemente 1:0,1. La sal inorgánica incluye bromuros, tales como bromuro sódico y bromuro potásico.

En la etapa anterior, la temperatura de la reacción catalítica es habitualmente 0°C-100°C, preferiblemente 40°C-50°C.

Una cantidad catalítica de un catalizador de transferencia de fase se usa en combinación con una sal inorgánica para realizar una catálisis coordinada en esta etapa. Sales inorgánicas tales como bromuro sódico pueden tener un efecto catalítico o salino sobre la reacción de sustitución nucleófila en este procedimiento de reacción. En comparación con el procedimiento descrito en la Patente de EE. UU. N° 20030134872, el rendimiento de la reacción se mejora hasta 90% y el tiempo de reacción se acorta hasta 45 minutos.

(3) El compuesto 4 se acila en presencia de un agente acilante usando trietilamina como un agente aglutinante ácido y DMF como un disolvente bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y finalmente se extrae, se seca y se filtra para dar las aguas madres de prasugrel. La relación molar de compuesto 4 a trietilamina en esta etapa es 1:1-10, preferiblemente 1:3. El agente acilante usado se puede seleccionar de anhídrido acético o cloruro de acetilo, preferiblemente anhídrido acético.

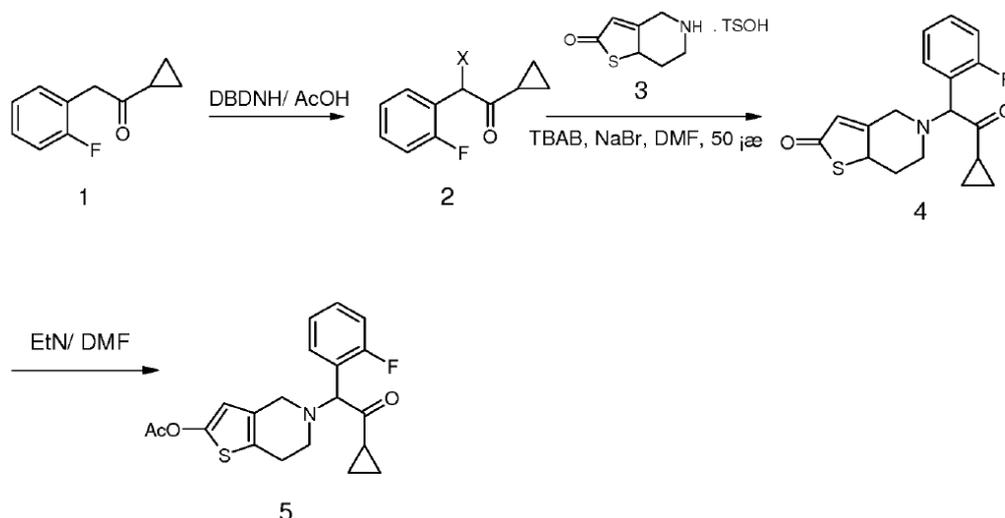
(4) Un disolvente alcohólico se añade a la goma de prasugrel obtenida en la etapa anterior, un cristal se precipita después de agitar a temperatura ambiente. El cristal se filtra para dar prasugrel sólido. Los disolventes alcohólicos incluyen uno o más seleccionado del grupo que consiste en alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, alcohol bencílico y alcoholes aromáticos tales como alcohol bencílico. El disolvente alcohólico es preferiblemente metanol, etanol y alcohol isopropílico.

La relación del volumen del disolvente alcohólico usado al peso de haluro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo es 2,5 ml/g-6,5 ml/g, preferiblemente 3,0 ml/g.

La pureza del prasugrel obtenido en esta etapa es $\geq 95\%$. El producto se recrystaliza una vez más en etanol para dar un cristal blanco cuya pureza es $\geq 99,50\%$.

En esta etapa, se usa un disolvente alcohólico como el disolvente de cristalización y recrystalización para la separación final y la purificación de prasugrel, para dar el compuesto del título mediante cristalización y purificación. El método de separación de la presente invención es más simple, factible, económico y favorable para la producción industrial a gran escala en comparación con el procedimiento de separación y purificación (cromatografía en columna) de la Patente de EE. UU. N° 20030134872.

El esquema de reacción de la invención es como sigue:



El método de síntesis para prasugrel proporcionado en la presente invención emplea un disolvente alcohólico como el disolvente de cristalización y recristalización para la cristalización y la purificación y el rendimiento de la reacción es alto. El método tiene las ventajas de seguridad, economía, baja contaminación y funcionamiento simple, así, es adecuado para la producción industrial a gran escala.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un patrón de difracción del polvo de rayos X de la forma cristalina A de cristal de polvo de prasugrel. El eje lateral representa el ángulo de difracción (2θ) y el eje vertical representa la intensidad (CPS).

10 Descripción detallada de la invención

Ahora, se ilustrará adicionalmente la presente invención en combinación con los siguientes ejemplos, de modo que los expertos en la técnica puedan entender mejor la presente invención. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado de ningún modo.

Ejemplos

15 Ejemplo 1:

Preparación de bromuro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo (compuesto 2) :

Se añadieron 13,1 g de o-fluorobencil-ciclopropil-cetona y 40 ml de ácido acético a un matraz de cuatro bocas de 100 ml equipado con un dispositivo de agitación mecánico, un termómetro, un condensador de reflujo y un embudo de goteo de presión constante. Se añadieron gota a gota 12,1 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y 0,66 g de azobisisobutironitrilo al sistema de reacción anterior a 60°C~85°C a lo largo de 2 horas. Después de la terminación de la adición, la mezcla se mantuvo a esta temperatura y se agitó durante 25 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió y se destiló para retirar la mayoría del ácido acético. Se añadieron a la solución concentrada 40 ml de acetato de etilo y 40 ml de agua y se dejó que el sistema se separara. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 20 ml de Na_2SO_3 saturado, 20 ml de NaHCO_3 saturado y 20 ml de salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El filtrado se destiló bajo presión reducida y se concentró para dar 21,1 g de un aceite pardo. El rendimiento era 83,5% y la pureza era 74,8%.

Ejemplo 2:

Preparación de cloruro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo (compuesto 2) :

Se añadieron 13,1 g de o-fluorobencil-ciclopropil-cetona y 40 ml de ácido acético a un matraz de cuatro bocas de 100 ml equipado con un dispositivo de agitación mecánico, un termómetro, un condensador de reflujo y un embudo de goteo de presión constante. Se añadieron gota a gota 9,9 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína al sistema de reacción anterior a lo largo de 0,5 horas. Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se enfrió y se destiló para retirar la mayoría del ácido acético. Se añadieron a la solución concentrada 40 ml de acetato de etilo y 40 ml de agua, y se dejó que el sistema se separara. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 20 ml de Na_2SO_3 saturado, 20 ml de NaHCO_3 saturado y 20 ml de salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El filtrado se destiló bajo presión reducida y se concentró para dar 16,6 g de aceite pardo. El rendimiento era 79,5% y la pureza era 75,0%.

Ejemplo 3:

Preparación de 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorocil)-2-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (compuesto 4)

Se añadieron 25,7 g de bromuro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo preparado en el Ejemplo 1, 37,6 g de p-toluenosulfonato de 2-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, 33,6 g de bicarbonato sódico, 1,0 g de bromuro sódico, 3,2 g de bromuro de tetrabutilamonio y 150 ml de DMF a un matraz de cuatro bocas de 1.000 ml equipado con un dispositivo de agitación mecánica, un termómetro, un condensador de reflujo y un embudo de goteo de presión constante. La mezcla se agitó durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno a 40°C-55°C y se enfrió. Se añadieron a esto 200 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua, y se dejó que el sistema se separara. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 300 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato magnésico. La mezcla resultante se decoloró con un lecho de gel de sílice y se filtró. El filtrado se destiló bajo presión reducida y se concentró para dar 26,75 g de goma parda. El rendimiento era 94,5% y la pureza era 87,46%.

Ejemplo 4:

Preparación de 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (compuesto 4)

Se añadieron 25,7 g de bromuro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo preparado en el Ejemplo 1, 37,6 g de p-toluenosulfonato de 2-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, 40,0 g de bicarbonato potásico, 8,24 g de bromuro sódico, 3,2 g de bromuro de tetrabutilamonio y 150 ml de DMF a un matraz de cuatro bocas de 1.000 ml equipado con un dispositivo de agitación mecánica, un termómetro, un condensador de reflujo y un embudo de goteo de presión constante. La mezcla se agitó durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno a 40°C-55°C y se enfrió. Se añadieron a esto 200 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua, y se dejó que el sistema se separara. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 300 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato magnésico. La mezcla resultante se decoloró con un lecho de gel de sílice y se filtró. El filtrado se destiló bajo presión reducida y se concentró para dar 27,10 g de goma parda. El rendimiento era 91,0% y la pureza era 83,21%.

Ejemplo 5:

Preparación de 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (compuesto 4)

Se añadieron 25,7 g de cloruro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo preparado en el Ejemplo 2, 47,5 g de p-toluenosulfonato de 2-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, 40,6 g de bicarbonato sódico, 0,95 g de bromuro potásico, 2,6 g de bromuro de tetrabutilamonio y 180 ml de DMF a un matraz de cuatro bocas de 1.000 ml equipado con un dispositivo de agitación mecánica, un termómetro, un condensador de reflujo y un embudo de goteo de presión constante. La mezcla se agitó durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno a 40°C-55°C y se enfrió. Se añadieron a esto 220 ml de acetato de etilo y 350 ml de agua, y se dejó que el sistema se separara. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 350 ml de agua y 120 ml de salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato magnésico. La mezcla resultante se decoloró con un lecho de gel de sílice y se filtró. El filtrado se destiló bajo presión reducida y se concentró para dar 38,45 g de goma parda. El rendimiento era 72,3% y la pureza era 86,45%.

Ejemplo 6:

Preparación de 2-acetiloxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (prasugrel)

Se añadieron 18,76 g de 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (compuesto 4) preparada en el Ejemplo 3, 4 o 5 y 60 ml de DMF a un matraz de cuatro bocas de 500 ml equipado con un dispositivo de agitación mecánica, un termómetro y un embudo de goteo de presión constante. El matraz se puso en un baño de agua-hielo y se inyectaron 17,17 g de trietilamina bajo atmósfera de nitrógeno. La temperatura se controló a de -10°C a 5°C y se añadieron lentamente gota a gota 17,34 g de anhídrido acético a lo largo de 30 minutos. Después de la terminación de la adición, la mezcla se mantuvo durante 10 minutos a esta temperatura y a continuación se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron a esto 100 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua, y se dejó que el sistema se separara. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 150 ml de agua, 50 ml de NaHCO₃ saturado y 50 ml de salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato magnésico. La mezcla resultante se decoloró con un lecho de gel de sílice y se filtró. El filtrado se destiló bajo presión reducida y se concentró para dar 26,10 g de goma parda.

Ejemplo 7

Se añadieron 26,10 g de goma de prasugrel preparada en el Ejemplo 6 a 70 ml de etanol. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se cristalizó y se filtró para dar 12,2 g de sólido blancuzco. El rendimiento era 56,0% y la pureza era 97,02%. El producto se recristalizó en 33 ml de etanol para dar 10,6 g de sólido blanco. El punto de fusión era 123°C y la pureza era 99,75%.

Ejemplo 8

Se añadieron 26,1 g de goma de prasugrel preparada en el Ejemplo 6 a 100 ml de isopropanol. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se cristalizó y se filtró para dar 10,5 g de

sólido blancuzco. El rendimiento era 48,2% y la pureza era 99,54%. El producto se recristalizó en 42 ml de isopropanol para dar 9,0 g de sólido blanco. El punto de fusión era 122°C y la pureza era 99,80%.

La presente invención se ha descrito con detalle anteriormente en la presente memoria, incluyendo sus realizaciones preferidas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para sintetizar la forma cristalina A de prasugrel, en el que la forma cristalina A tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X medido mediante un difractor de cátodo de cobre, expresado como el espaciado interplanar d , el ángulo 2θ de Bragg, la intensidad y la intensidad relativa, en donde la intensidad relativa se expresa como un porcentaje con relación al rayo más fuerte:

5

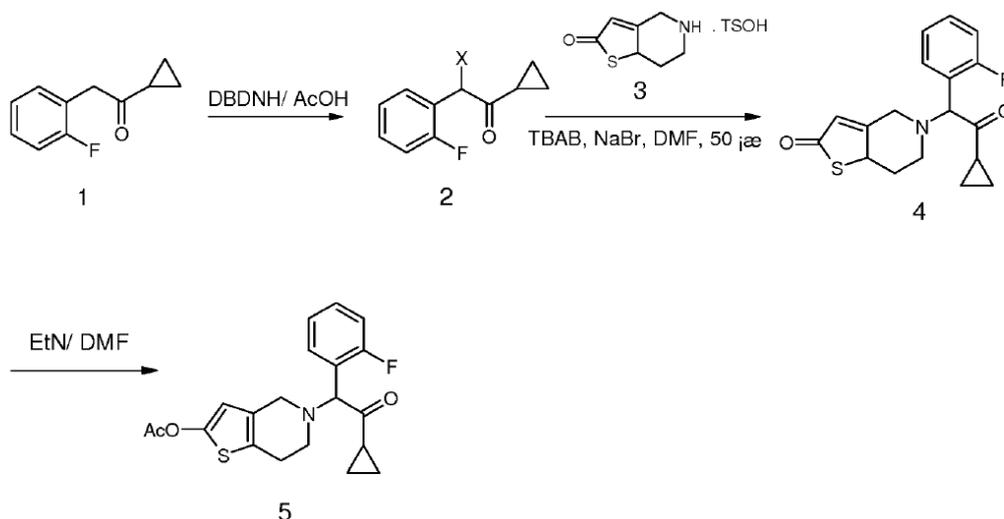
ángulo 2θ (°)	espaciado interplanar d (Å)	intensidad	intensidad relativa (%)
7,639	11,56	1.569	19
9,717	9,09	192	2,3
11,118	7,95	2.838	34,4
13,340	6,63	8.253	100
13,679	6,47	808	9,8
14,360	6,16	4.184	50,7
14,639	6,05	5.807	70,4
14,980	5,91	2.125	25,7
17,737	5,00	720	8,7
18,480	4,80	2.087	25,3
18,761	4,73	8.089	98
19,221	4,61	6.421	77,8
20,640	4,30	707	8,6
21,301	4,17	7.910	95,8
22,298	3,98	1.681	20,4
22,640	3,92	1.743	21,1
23,300	3,81	7.209	87,4
24,258	3,67	6.855	83,1
24,682	3,60	649	7,9
26,221	3,40	1.237	15
26,862	3,32	1.947	23,6
28,320	3,15	501	6,1
29,422	3,03	548	6,6
30,179	2,96	323	3,9
31,280	2,86	2.091	25,3
31,922	2,80	632	7,7
32,780	2,73	924	11,2
33,421	2,68	362	4,4
34,960	2,56	531	6,4
35,557	2,52	218	2,6
36,960	2,43	486	5,9

38,060	2,36	583	7,1
38,339	2,35	358	4,3
39,000	2,361	953	11,5

caracterizado por que el método comprende las siguientes etapas:

- (1) o-fluorobencil-ciclopropil-cetona como una materia prima se hace reaccionar con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína como un agente halogenante en ácido acético como un disolvente para dar haluro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo (compuesto 2);
- 5 (2) el haluro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo se hace reaccionar con p-toluenosulfonato de 2-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (compuesto 3) en la catálisis coordinada de un catalizador de transferencia de fase y una sal inorgánica usando una base inorgánica como un agente aglutinante ácido y DMF como un disolvente bajo atmósfera de nitrógeno para obtener 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (compuesto 4);
- 10 (3) la 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina se acila en presencia de un reactivo acilante usando trietilamina como un agente aglutinante ácido y DMF como un disolvente bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y finalmente se extrae, se seca y se filtra para dar las aguas madres de prasugrel, y las aguas madres se concentran para obtener prasugrel como una goma;
- 15 (4) se añade un disolvente alcohólico al prasugrel como una goma obtenida en la etapa anterior, y se precipita un cristal después de agitar a temperatura ambiente, a continuación el cristal se filtra para dar prasugrel como un sólido;

el esquema de reacción es como sigue:



2. El método de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado por que la relación molar de o-fluorobencil-ciclopropil-cetona al agente halogenante es 1:0,5~0,65.
- 20 3. El método de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado por que la relación molar de bromuro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo a la base inorgánica en la etapa (2) es 1:2~8.
4. El método de síntesis según la reivindicación 1 o 3, caracterizado por que la base inorgánica es una o más seleccionadas del grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico.
- 25 5. El método de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado por que la relación molar de bromuro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo al catalizador de transferencia de fase en la etapa (2) es 1:0,05~1,2.
6. El método de síntesis según la reivindicación 1 o 5, caracterizado por que el catalizador de transferencia de fase es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de tetrabutilamonio y cloruro de tetraetilamonio.
- 30 7. El método de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado por que la relación molar de bromuro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo a la sal inorgánica en la etapa (2) es 1:0,02~1,2.
8. El método de síntesis según la reivindicación 1 o 7, caracterizado por que la sal inorgánica es una seleccionada

del grupo que consiste en bromuro sódico y bromuro potásico.

9. El método de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado por que la relación molar de 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina a trietilamina en la etapa (3) es 1:1~10.

5 10. El método de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado por que el disolvente alcohólico en la etapa (4) es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, alcohol bencílico y alcohol benzoico, o cualquiera de sus mezclas.

11. El método de síntesis según la reivindicación 1 o 10, caracterizado por que la relación del volumen del disolvente alcohólico al peso de haluro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo es 2,5 ml/g~6,5 ml/g.

