



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：**93108537**

C07D⁴⁰³/04 (2006.01)

※ 申請日期：**93-3-29**

※IPC 分類：

C07D²³⁵/24 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製備替米沙坦(TELMISARTAN)之方法

PROCESS FOR MANUFACTURE OF TELMISARTAN

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙 博士

DR. HAMMANN, HEINZ

2. 德爾特 羅登 博士

DR. LAUDIEN, DIETER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 諾伯特 霍爾

HAUEL, NORBERT

2. 羅夫 達奇

DACH, ROLF

3. 海特格 赫慕特

HEITGER, HELMUT

4. 奧利佛 梅爾

MEYER, OLIVER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 德國史齊默和芬市馬德路12號

MARDERWEG 12, 88433 SCHEMMERHOFEN, GERMANY

2. 德國高歐傑憲市克如茲路10號

KREUZWEG 10, 55435 GAU-ALGESHEIM, GERMANY

3. 德國英傑漢市布爾崗德街15號

BURGUNDER STR. 15, 55218 INGELHEIM, GERMANY

4. 德國多爾憲市納黑街16號A室

NAHESTR. 16A, 55452 DORSHEIM, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

1.-4.均德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國；2003年03月31日；10314702.0

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

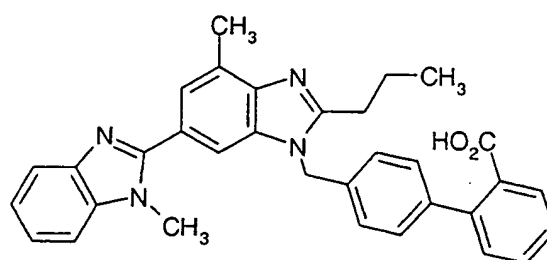
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於製備4'-[2-正-丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基甲基]聯苯-2-羧酸(INN：替米沙坦(TELMISARTAN))。

【先前技術】

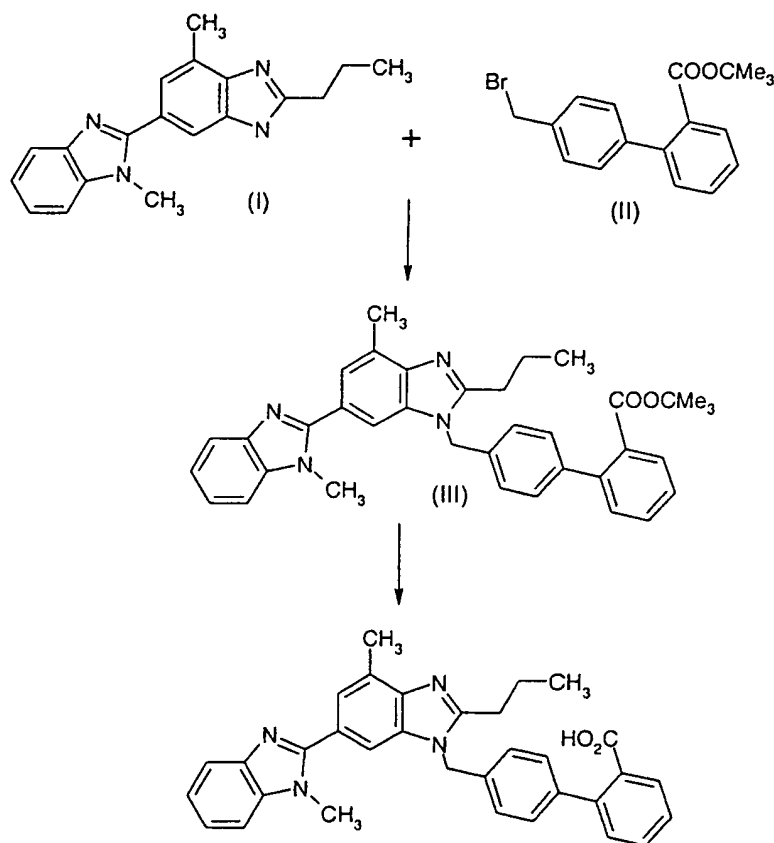
替米沙坦(TELMISARTAN)是一種血管收縮肽-II-受體拮抗劑，如EP-502314 B1所述，其適於治療高血壓及其它醫學病徵。該活性物質具有以下結構：



替米沙坦通常以其游離態酸之形式製備及出售。如WO 00/43370所揭示，結晶型替米沙坦以兩種具不同熔點之多形體形式存在。受到熱及水份之影響，較低熔點之多形體形式B會不可逆地改變成較高熔點多形體形式A。

迄今，替米沙坦之工業合成法包括使2-正-丙基-4-甲基-6-(1'-甲基苯并咪唑-2'-基)-苯并咪唑(I)與4'-溴甲基-聯苯-2-羧酸第三-丁酯(II)反應，接著根據以下流程圖進行皂化

流程圖 1：



在 EP-502314 B1 中以通用名詞說明之該第一反應步驟中藉由親核取代進行之偶合反應稱為方法 b，且在該專利說明書內，使用三氟甲基乙酸以實驗室規模進行第三-丁酯基團之皂化反應稱為實例 1。在工業上，直到現在已使用濃水性氫溴酸進行皂化反應。已令人驚訝地發現將自本專利說明書內已知之合成法擴大成大規模工業法充滿問題。因此，於操作許多方法步驟後，直到現在藉由該已知方法製備之活性物質為唯一可以以令人滿意之品質得到之活性物質（該粗產物並未具有所要純度，除非進行再晶化兩次），且

當離析該物質時，需要很長的離心及乾燥時間。使呈產物形式之該物質進行第二晶化反應以完成純化步驟後，根據流程圖1可以以工業規模合成替米沙坦。在絕對必要之晶化步驟中，該晶化之目的產物之形態會導致預想不到之問題。

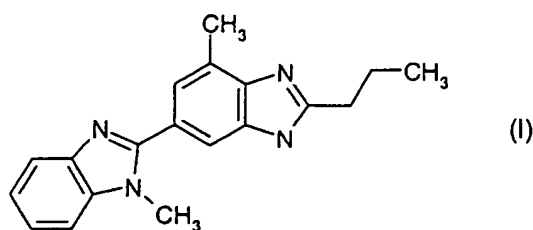
很難過濾，洗滌並離析該呈長針型式沈澱之產物，且由於含有溶劑，所以亦需要很長乾燥時間並於該乾燥方法進行時會形成很硬的大塊狀物。將這些塊狀物磨碎會產生乾燥粉末，其很容易產生靜電，所以實際上很難傾注。

上述產物之不想要性質已證明隨時為大規模製備化合物之主要障礙，因為其會使該產物不能夠大量地再製性製備，且很難(或需要額外高的技術成本)得到高純度產物。

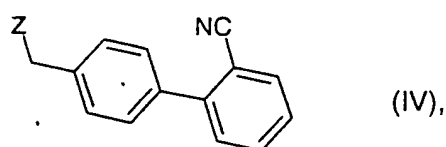
因此，本發明之目標為提供另一種製備替米沙坦之方法，其可大規模使用，並可以容易加工，純化，離析替米沙坦，且不會產生上述之缺點。

【發明內容】

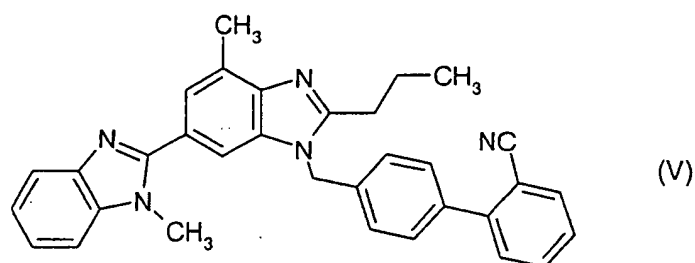
令人驚訝的是，頃發現自技術之觀點可知，2-正-丙基-4-甲基-6-(1'-甲基苯并咪唑-2'-基)-苯并咪唑



與通式(IV)化合物



(其中 Z 表示脫離基，例如，鹵原子，例如，氯，溴或碘原子；或經取代磺醯氧基，例如，甲烷磺醯氧基，苯基磺醯氧基或對-甲苯磺醯氧基)反應，得到該化合物 2-氰基-4'-[2"-正-丙基-4"-甲基-6"-(1'''-甲基苯并咪唑-2'''-基)苯并咪唑-1"-基甲基]聯苯，



若必要，可以使其進行加工(步驟(a))，並接著使腘水解產生酸官能(步驟(b))，且若必要，於加工時使化合物(V)轉化成其鹽酸鹽之步驟比流程圖1所示合成法好得多，且更詳細地說，其並未具有上述藉由習用方法大規模製備之缺點。

【實施方式】

步驟(a)

最好於，例如，介於0與100℃間之溫度下，視需要於酸結合劑(例如，碳酸鈉，碳酸鉀，氫氧化鈉，氫氧化鉀，甲氧基鈉，甲氧基鉀，第三-丁氧基鉀，第三-丁氧基鉀，正-丁氧基鉀，氫化鈉，三乙胺或吡啶，且後兩種亦可作為溶

劑)存在下，在溶劑或溶劑混合物(例如，二氯甲烷，二乙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲基亞砷，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，二甲基甲醯胺/第三-丁醇，二甲基乙醯胺/第三-丁醇，甲苯及苯)內進行化合物(I)與通式(IV)化合物(其中Z較佳為鹵原子，特別為溴原子)之反應。其中若該鹼為固體，其較佳以粉末型式使用。

較佳於介於0與30℃間之溫度下，於氫氧化鈉，氫氧化鉀或第三-丁氧基鉀存在下，在選自二甲基亞砷，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，二甲基甲醯胺/第三-丁醇及二甲基乙醯胺/第三-丁醇之溶劑或溶劑混合物中進行化合物(I)與通式(IV)化合物之反應。

更特佳於介於0與20℃間之溫度下，於氫氧化鉀存在下，在二甲基乙醯胺或二甲基乙醯胺/第三-丁醇中進行化合物(I)與通式(IV)化合物之反應。

加工步驟：

該反應結束後，移除該溶劑(例如，在水注真空內蒸餾)，使殘留物經溶劑處理，其中該腓(V)僅具有有限溶解性或在該熱中具適當可溶性，例如，經醇(例如，甲醇，乙醇，正-丙醇，異-丙醇，正-丁醇或異-丁醇)處理，經芳香烴(例如，苯或甲苯)處理，經醚系溶劑(例如，二乙醚，四氫呋喃，二噁烷或第三-丁基甲基醚)處理(該醚系溶劑且特別為第三-丁基甲基醚較佳)，經水處理，吸濾冷卻至10-20℃後所沈澱之晶體，並先後使其經所使用溶劑及水洗滌。若必要，於高溫(例如，50-100℃)下，使該產物在真空乾燥碗櫃內乾

燥。通常可得到優良品質(根據HPLC, 純度 > 99.5%)及優良產率(介於80與90%間之理論產率)之該腓(V)。

步驟(b)：

最好於介於80與200°C間之溫度下，於酸(例如，三氟乙酸，三氯乙酸，鹽酸，硫酸或磷酸)或鹼(例如，氫氧化鋰，氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化銻或氫氧化鈣或其酸酐)存在下，在水，有機溶劑或有機溶劑與水之混合物內進行使該腓官能基轉化成羧基之後續水解作用，其中該有機溶劑可以是，例如，甲醇，乙醇，正-丙醇，異丙醇，四氫呋喃，二噁烷，乙二醇，丙二醇，二乙醇二甲醚，二甲基亞砷或二乙二醇單甲醚，且該反應所需之水亦可以是所使用試劑之一(例如，上述水性酸之一)的一種成份，或可以於該反應條件下自該試劑(可能得自上述鹼金屬氫氧化物之一)內產生。

可以於介於140與200°C間之溫度下，較佳於155與185°C間之溫度下，於鹼(更佳為氫氧化鉀)存在下，在選自乙二醇/水及丙二醇/水之高沸點溶劑系統內進行該腓官能基之水解。

加工步驟：

已結束該反應後，移除溶劑(例如，在水注真空中蒸餾)，使殘留物經水稀釋，並溶解在鹽酸(例如，5至約32%濃鹽酸，較佳5至20%鹽酸)內，藉以使替米沙坦鹽酸鹽晶化析出。使該結晶懸浮液冷卻至10-25°C，若需要，可以於該溫度下攪拌某一時間，例如，多至3小時。已吸濾該晶體後，

使其經水洗滌，且若必要，於高溫(例如，50至120°C)下使其在真空乾燥碗櫃內乾燥。

可以使用常用方法(例如，藉由鹼金屬氫氧化物水溶液滴定)，使呈酸形式之替米沙坦自替米沙坦內釋出。例如，可以使用類似WO 0043370(第3頁第6行至第4頁第38行，及實例1至3)所述之方法釋放該酸形式。

就大規模製備而言，尤其值得一提的是根據本發明該方法具有下述優點：

- 式(IV)化合物(特別為4'-溴甲基-2-氰基聯苯)可大量生產，且可廉價得到；
- 根據步驟(a)，組份(I)及(IV)之偶合可以以高濃度及相應高的通過物料量進行，且尤其使用第三-甲基醚進行之加工可以產生呈沈澱物形式之該腓(V)，其很容易過濾並洗滌，因此，不需要額外費力的麻煩加工程序；
- 所得到該腓(V)之優良產率介於80與90%理論產率之間，且其具有優異品質(根據HPLC，純度>99.5%)；
- 步驟(b)中，該腓(V)之皂化反應亦可得到>95%理論產率之優良產率；
- 可以以兩性電解質之形式離析目的產物替米沙坦，或較佳使其經鹽酸沈澱，呈鹽酸鹽形式，其很容易過濾，因此很容易純化。

以根據本發明一項更特佳方式使用以下程序：

步驟(a)：全部所述數量係指0.1莫耳該化合物(I)之分批大小，且若改變該分批大小，則必需乘以相對係數。

將每0.1莫耳該化合物(I)50至200毫升(較佳80至120毫升)溶劑置於適合尺寸之反應容器內，使化合物(I)懸浮在該溶劑內，並以攪拌分批添加0.1至0.2莫耳(較佳0.102至0.12莫耳)鹼於其中，並維持該溫度介於10與50°C之間，較佳15至30°C，且當已結束放熱反應時，可以於該溫度下，持續攪拌，再費時多至3小時。使該混合物冷卻至約0-10°C，例如，約5°C，然後於10至30°C下，較佳於約20°C下一滴滴添加0.1至0.2莫耳(較佳0.100至0.12莫耳)通式(IV)化合物與50至200毫升溶劑(每0.1莫耳該化合物(IV))之混合物。可視需要藉由冰浴冷卻，使該反應混合物之溫度維持於約0至20°C下，較佳5至10°C下，然後使其經幾毫升溶劑沖洗析出，並於0至20°C下再攪拌至多3小時。

在另一項具體實施例中，於10至30°C下將該鹼置於30至100毫升溶劑(較佳為二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，二甲基甲醯胺/第三-丁醇或二甲基乙醯胺/第三-丁醇)內，於約20°C下攪拌多至例如，一小時，然後，於該溫度下緩慢計量加入化合物(I)之30至100毫升溶劑之懸浮液。全部其它步驟如同先前具體實施例。所述溶劑混合物之使用體積比為醯胺：第三-丁醇=10：1至2.5：1，例如，5：1。

加工步驟：

最好於減壓下(例如，於水注真空下)大量蒸餾出該溶劑，藉以晶化析出該產物。使殘留物冷卻至約40至80°C(較佳約60°C)後，使其經100至300毫升溶劑(以化合物(I)為基準計，每0.1莫耳分批大小)稀釋，該溶劑較佳為第三-丁基

甲基醚，並攪拌至多5小時，且不需要使用任何能源。使該混合物冷卻至0-30℃，較佳15-20℃，並於該溫度下再攪拌至多5小時。使該晶體經吸濾，並先後經50至150毫升該溶劑及200至300毫升水批式洗滌。於50至100℃下(較佳約60℃)，在真空乾燥碗櫃內乾燥該產物。

步驟(b)：除非另有指定，全部所述數量係以0.05莫耳化合物(V)之分批大小為基準，且若分批大小改變，則必需乘以相對係數。

合併0.05莫耳化合物(V)，200至300毫升該有機溶劑，0.5至5毫升水及0.3至0.5莫耳該鹼，並加熱至所使用該溶劑系統之沸騰溫度，亦即，若使用較佳乙二醇/水混合物，則加熱至140-200℃，較佳至155-185℃。於該溫度下攪拌該混合物，費時至多24小時。

在另一項具體實施例中，係將0.361莫耳腈(V)置於1.5至2升該有機溶劑(較佳為乙二醇)內，添加25至50毫升水及2.5至3莫耳該鹼，並使該混合物加熱至140-200℃(較佳至155-185℃)，費時多至24小時，並攪拌。所有其它步驟與前述具體實施例相同。

加工步驟：

該特定數量係以0.05莫耳化合物(V)之分批大小為基準。最好於減壓下去除該溶劑，例如，於水注真空下蒸餾出該溶劑，使殘留物經30至100毫升水(較佳約5毫升)稀釋，並在100至150毫升水(較佳約125毫升)及40至60毫升(較佳約50毫升)濃鹽酸(約32%)之混合物內攪拌，亦可經水沖洗。使

已晶化析出之替米沙坦鹽酸冷卻至10-25℃，並於該溫度下攪拌多至3小時。已吸濾該晶體後，使其經50至200毫升水洗滌，並於50至120℃下在真空乾燥碗櫃內乾燥。

以下實例用以說明本發明，並與根據本發明製備替米沙坦之合成法之具體實施例說明有關，但是其並不會限制本發明之內容。

實例1

2-氟基-4'-[2"-正-丙基-4"-甲基-6"-(1'"-甲基苯并咪唑-2'"-基)苯并咪唑-1"-基甲基]聯苯

將32.24克2-正-丙基-4-甲基-6-(1'-甲基苯并咪唑-2'-基)-苯并咪唑 $\times$ H₂O置於100毫升二甲基乙醯胺(DMA)內，於約20℃下分批攪拌添加11.8克第三-丁氧基鉀，然後於約20℃下攪拌該混合物，費時一小時。使該混合物冷卻至5℃，然後以約30分鐘一滴滴添加28.6克4-溴甲基-2'-氟基-聯苯及95毫升DMA(已於約20℃下溶解)之混合物。藉由經冰浴冷卻，使反應混合物之溫度維持於約5-10℃下。然後經5毫升DMA沖洗，並於5-10℃下再攪拌1.5小時。

於水注真空下大量蒸餾該溶劑，於此時該產物晶化析出。使殘留物冷卻至60℃，經230毫升第三-丁基甲基醚稀釋，並攪拌一小時，且不需要使用任何能源，接著冷卻至15-20℃，並於該溫度下再攪拌一小時。吸濾該晶體，並先後經100毫升第三-丁基甲基醚及250毫升水分批洗滌，接著於80℃下在真空乾燥碗櫃內乾燥。

產率：43.3克(87.5%理論產率)。

熔點：196-197°C

HPLC：> 99.9%

實例 2

2- 氟基 -4'-[2''- 正 - 丙基 -4''- 甲基 -6''-(1'''- 甲基 苯并咪唑 -2'''-基) 苯并咪唑 -1''-基 甲基] 聯苯

將 32.24 克 2-正 - 丙基 -4- 甲基 -6-(1'- 甲基 苯并咪唑 -2'-基)- 苯并咪唑 $\times$ H₂O 置於 100 毫升 DMA 內，於約 20°C 下分批攪拌添加 6.9 克 氫氧化鉀 (粉末)，然後於約 20 至 25°C 下攪拌一小時。使該混合物冷卻至 5°C，然後以約 30 分鐘一滴滴添加 28.6 克 4- 溴 甲基 -2'- 氟基 - 聯苯及 95 毫升 DMA (已於約 20°C 下溶解)。可藉由經冰浴冷卻，維持反應混合物之溫度於約 5-10°C 下。然後使其經 5 毫升 DMA 沖洗，並於 5-10°C 下再攪拌 1.5 小時。

於水注真空下大量蒸餾該溶劑，於此時，該產物晶化析出。使殘留物冷卻至 60°C，經 225 毫升第三 - 丁基 甲基 醚稀釋，並攪拌一小時，且不需要使用任何能源，然後冷卻至 15-20°C，並於該溫度下再攪拌一小時。吸濾該晶體，先後經 100 毫升第三 - 丁基 甲基 醚及 250 毫升水分批洗滌，然後於 80°C 下在真空乾燥碗櫃內乾燥。

產率：40.45 克 (81.7% 理論產率)。

熔點：196-197°C

HPLC：> 99.9%

實例 3

2- 氟基 -4'-[2''- 正 - 丙基 -4''- 甲基 -6''-(1'''- 甲基 苯并咪唑

-2'''-基)苯并咪唑-1''-基甲基]聯苯

將6.9克氫氧化鉀(粉末)置於50毫升DMA中，於約20至25℃下攪拌15分鐘，然後於20至25℃下計量加入32.24克2-正-丙基-4-甲基-6-(1'-甲基苯并咪唑-2'-基)-苯并咪唑 $\times$ H₂O之50毫升DMA懸浮液。已全部添加後，以10毫升DMA沖洗該容器，然後於20至25℃下再攪拌一小時。使該混合物冷卻至5℃，然後計量加入28.6克4-溴甲基-2'-氰基-聯苯之95毫升DMA(已於約20℃下溶解)。藉由冰浴冷卻，使反應混合物之溫度維持於約5-10℃下。然後經5毫升DMA沖洗，並於5-10℃下再攪拌一小時。

於水注真空下大量蒸餾該溶劑，於此時，該產物晶化析出。使殘留物冷卻至60℃，經250毫升第三-丁基甲基醚稀釋，並攪拌二小時，不需要使用任何能源。吸濾該晶體，先後經100毫升第三-丁基甲基醚，250毫升水分批洗滌，然後於80℃下在真空乾燥碗櫃內乾燥。

產率：43.37克(87.5%理論產率)。

熔點：196-198℃

HPLC：> 99.1%

實例4

2-氰基-4'-[2''-正-丙基-4''-甲基-6''-(1'''-甲基苯并咪唑-2'''-基)苯并咪唑-1''-基甲基]聯苯

將53.4克氫氧化鉀(粉末)置於385毫升DMA內，然後於20至25℃下，計量加入248.25克2-正-丙基-4-甲基-6-(1'-甲基苯并咪唑-2'-基)-苯并咪唑 $\times$ H₂O之385毫升DMA懸浮液。已

全部添加後，以77毫升DMA沖洗容器，然後於20至25℃下再攪拌一小時。使該混合物冷卻至5℃，然後計量加入209.5克4-溴甲基-2'-氰基-聯苯之731.5毫升DMA(已於約20℃下溶解)。藉由冰浴冷卻，使反應混合物之溫度維持於約5-10℃下。然後使其經38.5毫升DMA沖洗，並於5-10℃下再攪拌一小時。

於水注真空下大量蒸餾該溶劑，於此時，該產物晶化析出。使殘留物冷卻至60℃，經1925毫升第三-丁基甲基醚稀釋，並攪拌二小時，且不需要使用任何能源。吸濾該晶體，先後經770毫升第三-丁基甲基醚/DMA(9：1)及1925毫升水分批洗滌，然後經250毫升第三-丁基甲基醚洗滌兩次，接著於80℃下在真空乾燥碗櫃內乾燥。

產率：322.15克(84.4%理論產率)。

熔點：197-198.5℃

HPLC：> 99.6%

實例5：替米沙坦xHCl

合併25克2-氰基-4'-[2"-正-丙基-4"-甲基-6"-(1'"-甲基苯并咪唑-2'"-基)苯并咪唑-1"-基甲基]聯苯，250毫升乙二醇，0.9毫升水及24.75克苛性鉀(> 85%)，並加熱至160℃，同時攪拌。於該溫度下攪拌該混合物，費時13.5小時。

於水注真空下大量蒸餾該溶劑，使殘留物冷卻至100℃，經50毫升水稀釋，並在125毫升水及50毫升濃鹽酸(約32%)之混合物內攪拌，經50毫升水沖洗。使該晶化析出之替米沙坦鹽酸鹽冷卻至15至20℃，並於該溫度下攪拌約一小

時。已吸濾該晶體後，使其經100毫升水洗滌，並於100℃下在真空乾燥碗櫃內乾燥。

產率：27.3克(98.2%理論產率)。

HPLC：> 99.9%

實例6：替米沙坦×HCl

將179克2-氯基-4'-[2"-正-丙基-4"-甲基-6"-(1'"-甲基苯并咪唑-2'"-基)苯并咪唑-1"-基甲基]聯苯置於1611毫升乙二醇內，並添加32.5毫升水及178.7克氫氧化鉀(粉末)，然後使該混合物加熱至150-160℃，同時攪拌。於該溫度下攪拌該混合物，費時15小時，然後冷卻至100℃。

於水注真空下大量蒸餾該溶劑，使殘留物冷卻至100℃，經358毫升水稀釋，並在716毫升水及358毫升濃鹽酸(約32%)之混合物內攪拌，經179毫升水沖洗。於60℃下攪拌晶化析出之替米沙坦鹽酸鹽，費時一小時，冷卻至15至20℃，並於該溫度下攪拌約一小時。已吸濾該晶體後，使其經716毫升水洗滌，並於100℃下在真空乾燥碗櫃內乾燥。

產率：192.1克(96.5%理論產率)。

HPLC：> 99.9%

實例7：替米沙坦

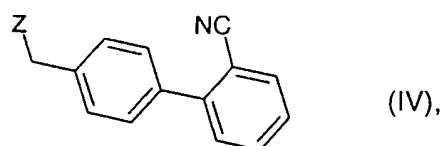
使5.51克替米沙坦×HCl溶解在50毫升40%乙酸內，同時回流，然後經由1.1克木炭熱濾該褐色溶液，使其經2.5毫升40%乙酸洗滌，並於80-90℃下一滴滴添加2.5毫升4N NaOH至該淺褐色濾液內，同時攪拌。替米沙坦晶化析出，以30毫升水稀釋該懸浮液，並緩慢冷卻至環境溫度。吸濾替米

沙坦，並經50毫升水洗滌。於80℃下在真空乾燥碗櫃內乾燥替米沙坦。

產率：4.80克(93.3%理論產率)。

五、中文發明摘要：

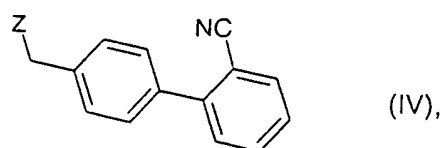
本發明係關於一種製備替米沙坦(TELMISARTAN)之新方法，其包括使2-正-丙基-4-甲基-6-(1'-甲基苯并咪唑-2'-基)-苯并咪唑與通式(IV)化合物反應



(其中Z表示脫離基)，以得到化合物2-氰基-4'-[2"-正-丙基-4"-甲基-6"-(1"-甲基苯并咪唑-2"-基)苯并咪唑-1"-基甲基]聯苯，接著水解該腈官能基，得到酸官能基。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a new process for preparing telmisartan by reacting 2-n-propyl-4-methyl-6-(1'-methylbenzimidazol-2'-yl)-benzimidazole with a compound of general formula



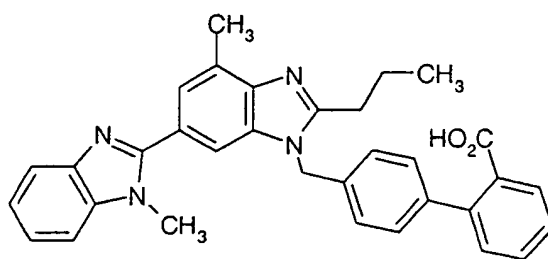
wherein Z denotes a leaving group, to obtain the compound 2-cyano-4'-[2"-n-propyl-4"-methyl-6"-(1"-methylbenzimidazol-2"-yl)benzimidazol-1"-ylmethyl]biphenyl, and subsequently hydrolysing the nitrile function to obtain the acid function.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

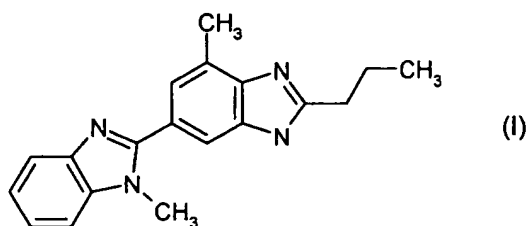
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



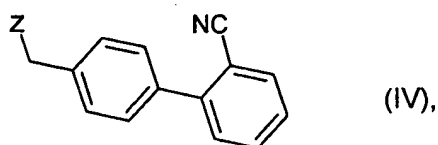
十、申請專利範圍：

1. 一種製備替米沙坦(TELMISARTAN)之方法，其中

(a)使 2-正-丙基-4-甲基-6-(1'-甲基苯并咪唑-2'-基)苯并咪唑

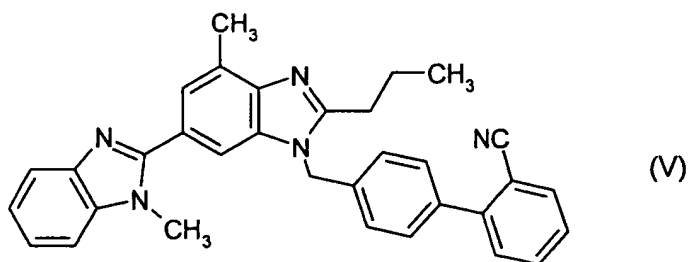


與通式(IV)化合物反應



其中 Z 表示脫離基，且若必要，加工所形成化合物，

(b)然後藉由水解作用於介於 80 與 200°C 間之溫度下，於鹼存在下，在水、有機溶劑或有機溶劑與水之混合物中進行將如此得到之化合物 2-氰基-4'-[2"-正-丙基-4"-甲基-6"- (1'''-甲基苯并咪唑-2'''-基)苯并咪唑-1"-基甲基]聯苯之該氰基



轉化成酸官能基。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其特徵為該水解作用係於選自乙二醇，丙二醇，二乙醇二甲醚及二乙二醇單甲醚之有機溶劑中進行或於介於140與200°C間之溫度下在選自乙二醇/水及丙二醇/水之高沸點溶劑系統內進行。
3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其特徵為該水解作用係於選自氫氧化鋰，氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化銻及氫氧化鈣或其酸酐之鹼存在下進行。
4. 根據申請專利範圍第1項之方法，其特徵為Z表示鹵原子或經取代之磺醯氧基。
5. 根據申請專利範圍第4項之方法，其特徵為Z表示溴原子。
6. 根據申請專利範圍第1項之方法，其特徵為步驟(a)係在選自二氯甲烷，二乙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲基亞砷，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，二甲基甲醯胺/第三-丁醇，二甲基乙醯胺/第三-丁醇，甲苯及苯之溶劑或溶劑混合物中，視需要於酸結合劑存在下進行。
7. 根據申請專利範圍第6項之方法，其特徵為該酸結合劑係選自碳酸鈉，碳酸鉀，氫氧化鈉，氫氧化鉀，甲氧基鈉，甲氧基鉀，第三-戊氧基鉀，第三-丁氧基鉀，正-丁氧基鉀，氫化鈉，三乙胺及吡啶。
8. 根據申請專利範圍第1至7項中任一項之方法，其特徵為步驟(a)係於介於0與30°C間之溫度下進行。
9. 根據申請專利範圍第1至7項中任一項之方法，其特徵在於步驟(a)中，於氫氧化鈉，氫化鈉，氫氧化鉀或第三-丁

氧基鉀存在下，在選自二甲基亞碲，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，二甲基甲醯胺/第三-丁醇及二甲基乙醯胺/第三-丁醇之溶劑或溶劑混合物中進行化合物(I)與通式(IV)化合物之反應。

10. 根據申請專利範圍第1至7項中任一項之方法，其特徵為於進行步驟(a)後，移除該溶劑，以一溶劑腈(V)僅具有有限溶解性或於加熱下具適當可溶性處理殘留物，吸濾並視需要洗滌冷卻後視需要沈澱之晶體，且若必要，於高溫下乾燥該產物。
11. 根據申請專利範圍第10項之方法，其特徵為用以處理該殘留物之該溶劑為醇，芳香烴，醚或水。
12. 根據申請專利範圍第1至7項中任一項之方法，其特徵為就步驟(b)之加工步驟而言，必需去除該溶劑，使殘留物視需要經水稀釋，並溶解在含水鹽酸內，冷卻晶化替米沙坦鹽酸鹽，若必要，然後經吸濾，並視需要乾燥。
13. 根據申請專利範圍第12項之方法，其特徵為將替米沙坦鹽酸鹽轉化成該酸形式。