



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0015449  
(43) 공개일자 2011년02월15일

(51) Int. Cl.

C07C 213/08 (2006.01) C07C 217/86 (2006.01)  
A61K 31/136 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7029606

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년06월02일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년12월29일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2009/001373

(87) 국제공개번호 WO 2009/147383

국제공개일자 2009년12월10일

(30) 우선권주장

1172/MUM/2008 2008년06월02일 인도(IN)

(71) 출원인

시플라 리미티드

인도, 마하라쉬트라, 봄바이-400 008, 봄바이 센트럴, 벨라시스 로드, 289

(72) 발명자

할다바네카르 바만 바이쉬알리

인도 봄바이 400 081 물룬드-이스트 나브그하 로드 타타 콜로니 이스턴 마제스티 1403

프라브후 만게쉬

인도 봄바이 400 064 마라드-웨스트 오프 에스.브.아. 로드 오피. 에이치에스지.에스오씨. 친초리 파타크 로드 닉크라말 씨오. 에이-302

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

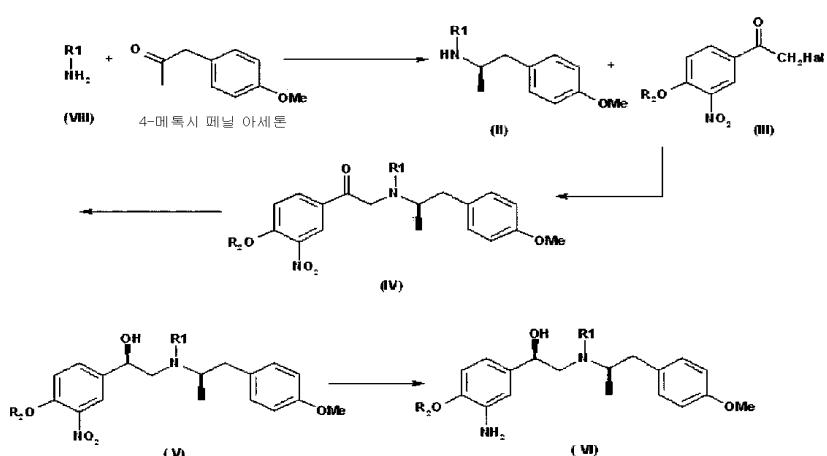
오국진

전체 청구항 수 : 총 46 항

## (54) 아르포르모테롤의 합성방법

## (57) 요 약

본 발명은 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 염의 제조방법을 제공하며, 상기 제조방법은 (i) 환원적 아민화 과정에서 형성되는 이민 중간체를 단리하지 않고, 4-메톡시페닐 아세톤을 화학식 (VIII)의 아민과 환원적 아민화 조건하에서 반응시켜 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염을 생성시키는 단계; (ii) 상기 화합물 (II) 또는 그의 산부가염을 화학식 (III)의  $\alpha$ -할로케톤과 축합하여 화학식 (IV)의 화합물을 생성시키는 단계; (iii) 상기 화합물 (IV)를 화학식 (V)의 화합물로 환원시키는 단계; 및 (iv) 상기 화합물 (V)를 화학식 (VI)의 화합물로 환원시키는 단계를 포함하며, 상기 환원은 (1) 수소 전이 촉매의 존재하에서 수소 공여 화합물의 존재하에서 수행되거나 혹은 (2) 수소화 촉매를 사용하여 암모늄 포르메이트의 존재하에서 수행되고, 식 중  $R_1$  및  $R_2$ 는, 독립적으로, 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, Hal은 클로로 또는 브로모로부터 선택된다.



(72) 발명자

라오 다르마라즈 라마찬드라

인도 마하라쉬트라 세인 (더블유) 400 601 포크란  
로드 2 가든 엔클레이브 4/403

칸칸 라젠드라 나라얀라오

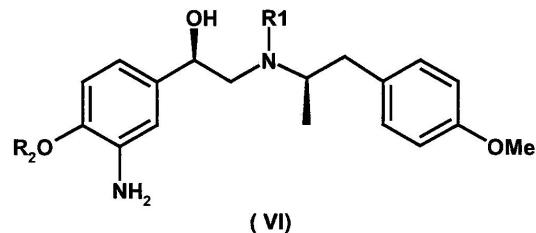
인도 마하라쉬트라 룸바이 400 076 포와이 히라난  
다니 가든스 해리티지 1204

---

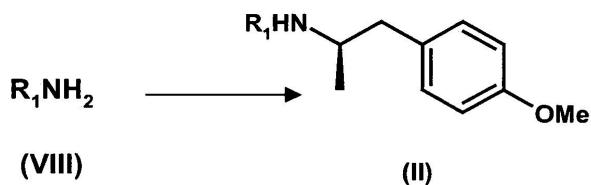
특허청구의 범위

청구항 1

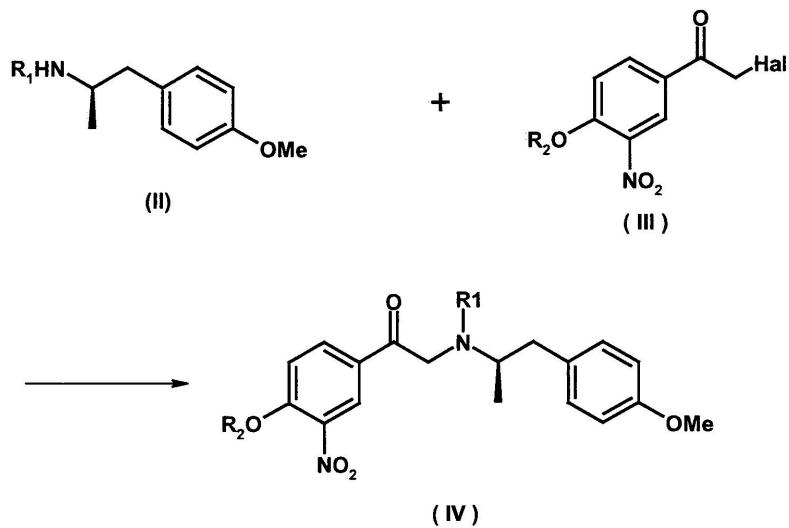
화학식 (VI)의 화합물의 (R,R)-디아스테로이며 또는 그의 염의 제조방법으로서,



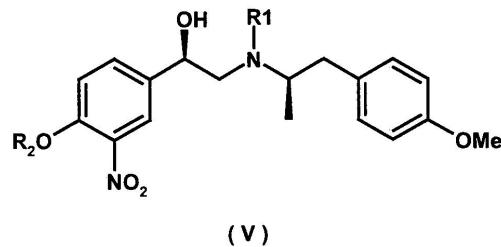
상기 제조방법이: (i) 환원적 아민화 과정에서 형성되는 이민 중간체를 단리하지 않고, 4-메톡시페닐 아세톤을 화학식 (VIII)의 아민과 환원적 아민화 조건하에서 반응시켜 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염을 생성시키는 단계,



(ii) 상기 화합물 (II)의 (R)-에난티오머 또는 그의 산부가염을 화학식 (III)의  $\alpha$ -할로케톤과 축합하여 화학식 (IV)의 화합물의 (R)-에난티오머를 생성시키는 단계,



(iii) 상기 화합물 (IV)의 (R)-에난티오머를 화학식 (V)의 화합물의 (R,R)-디아스테레오머로 환원시키는 단계



및 (iv) 상기 화합물 (V)의 (R,R)-디아스테로이머를 화학식 (VI)의 화합물의 (R,R)-디아스테로이머로 환원시키

는 단계를 포함하고, 상기 환원이 (1) 수소 전이 촉매의 존재하에서 수소 공여 화합물에 의해 수행되거나 혹은 (2) 수소화 촉매를 사용하여 암모늄 포르메이트에 의해 수행되고,

식 중  $R_1$  및  $R_2$ 가, 독립적으로, 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, Hal이 클로로 또는 브로모로부터 선택되는, 제조방법.

## 청구항 2

제1항에 있어서,  $R_2$ 가 벤질인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_1$ 이 벤질 또는 1-페닐에틸인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_1$ 이 벤질이고, 환원적 아민화가 화합물 (II)를 라세믹 형태로 생성하고, 상기 제조방법이 상기 라세믹 화합물 (II)를 키랄 산을 사용하여 광학분할하여 화합물 (II)의 대응하는 산부가염을 형성시키는 것을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 키랄 산이 (S)-만델산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_1$ 이 1-페닐에틸이고, 화합물 (VIII)이 (R)-페닐에틸아민이고, 환원적 아민화가 화합물 (II)의 R-에난티오머를 생성하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환원적 아민화가 환원제, 이온성 화합물, 및 유기 용매, 수성 용매 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 용매의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 이온성 화합물이 암모늄 아세테이트, 암모늄 클로라이드-암모늄 히드록시드, 암모늄 시트레이트, 암모늄 타르트레이트, 칼슘 포스페이트, 시트레이트, 포스페이트, 포타슘 포스페이트, 포타슘 아세테이트, 포타슘 클로라이드, 포타슘 시트레이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드, 트리에틸암모늄 포르메이트, 피리디늄 포르메이트, 소듐 퍼클로레이트, 트리에틸암모늄 포르메이트 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 환원제가 소듐 보로히드리드, 소듐 시아노 보로히드리드, 소듐 트리아세톡시보로히드리드, 포타슘 보로히드리드 및 포타슘 시아노보로히드리드로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 바람직하게는 소듐 보로히드리드인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용매가 메탄올, 에탄올, IPA, n-프로판올, t-부탄올, n-부탄올, 아세토니트릴, THF, DMSO, 아세톤, DMF, 아세트산, 포름산 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 바람직하게는 메탄올 및 아세트산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환원적 아민화가 수소화 촉매의 존재하에서 수소를 사용하여 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 수소화 촉매가 라니 니켈, 팔라듐, 팔라듐 히드록시드, 활성탄 상의 팔라듐, 알루미나 상의 팔라듐, 백금, 활성탄 상의 백금, Rh(I) 및 Ru(II) 트리페닐포스핀 복합체로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 바람직하게는 라니 니켈인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(ii)에서 화합물 (II)와 화합물 (III)의 몰 비율이 약 1.5:1, 바람직하게는 약 1.1:1의 범위인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(ii)에서의 축합이 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올(IPA), t-부탄올, 메틸 이소부틸케톤, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, n-부탄온, 톨루엔, t-아밀알코올, 아세토니트릴, 디글리, THF, DMSO, 크실렌 및 HMPA로 이루어진 군으로부터 선택된 용매; 바람직하게는 아세톤의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(ii)에서의 축합이 트리에틸아민, 포타슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 및 디이소프로필아민으로부터 선택된 염기의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(ii)에서의 축합이 요오드화칼륨, 요오드화나트륨, 테트라부틸 암모늄 브로마이드, 18-크라운 6 에테르, 테트라부틸 암모늄 살레이트 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드로 이루어진 군으로부터 선택된 촉매의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 키랄 옥사자보롤리딘 촉매로부터 유래된 옥사자보롤리딘 시약의 단일 에난티오머의 촉매량의 존재하에서, (-)-DIP-클로라이드,  $\beta$ -이소피노캄피닐-9BBN(R-Alpine-Borane), 키랄  $\beta$ -옥소알디미네이토코발트 (II) 복합체, 디옥사즈알루미늄 복합체(아미노산 에스테르, LiAlH<sub>4</sub> 및 보란 메틸 살파이드로부터 유래), 디히드로옥사자보린 및 보란 환원제로 이루어진 군으로부터 선택된 키랄 환원제를 사용하여, 단계(iii)에서의 상기 화합물 (IV)를 키랄 환원시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 보란 환원제가 BH<sub>3</sub>.THF 또는 보란-메틸 살파이드인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 키랄 옥사자보롤리딘 촉매가 시스-(1R, 2S)-아미노인단올, R-디페닐 프롤린올, R-메틸 옥사자보롤리딘(R-디페닐 프롤린올, 트리메틸보록신 및 메틸 보론산으로부터 유래), 및 비- $\alpha$ -치환된 (R)-인돌린-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 바람직하게는 R-메틸 옥사자보롤리딘인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(iv)에서의 환원이 수소 전이 촉매의 존재하에서 수소 공여 화합물에 의해 수행되고, 상기 수소 공여 화합물이 히드라진 수화물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(iv)에서의 환원이 수소 전이 촉매의 존재하에서 수소 공여 화합물에 의해 수행되고, 상기 수소 전이 촉매가 FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O-활성탄인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(iv)에서의 환원이 수소 전이 촉매의 존재하에서 수소 공여 화합물에 의해 수행되고, 상기 환원이 알코올 또는 디옥산으로부터 선택된 용매 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(iv)에서의 환원이 수소 전이 촉매의 존재하에서 수소 공여 화합물에 의해 수행되고, 상기 수소 전이 촉매가 알루미나, 실리카 겔 또는 클레이(clay)로부터 선택된 고체 물질의 지지체 상에 있는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 24**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(iv)에서의 환원이 수소화 촉매를 사용하여 암모늄 포르메이트에 의해 수행되고, 상기 수소화 촉매가 카본, 클레이, 실리카 또는 알루미나 상에 지지된 팔라듐, 백금, 루테늄 또는 로듐으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 25**

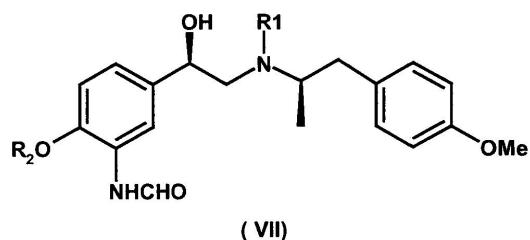
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항 또는 제24항에 있어서, 상기 환원이 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 또는 부탄올, 아세토니트릴, DMF(디메틸포름아미드), DMSO 또는 THF로부터 선택된 불활성 용매의 존재하에서, 수소화 촉매를 사용하여 암모늄 포르메이트에 의해 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따라 화합물 (VI)의 (R,R) 디아스테레오머를 제조하는 단계, 상기 화학식 (VI)의 화합물의 (R,R) 디아스테레오머를 포르모테롤의 (R,R) 디아스테레오머로 전환하는 단계, 및 선택적으로 상기 포르모테롤의 (R,R) 디아스테레오머를 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환하는 단계를 포함하는, 포르모테롤의 (R,R) 디아스테레오머 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 전환이 화합물 (VI)의 (R,R)-디아스테레오머를 포르밀화시켜 화합물 (VII)의 (R,R)-디아스테레오머를 생성시키는 것을 포함하는 제조방법:



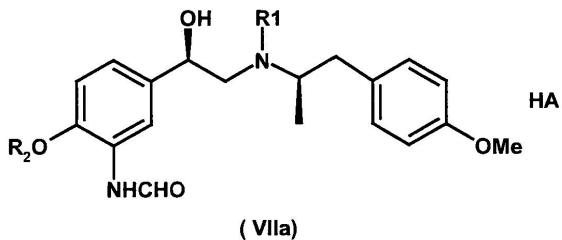
식 중, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상기 청구항 중 어느 하나에서 정의된 바와 동일하다.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 포르밀화가 포름산 및 아세틱 안하드리드를 사용하여 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 29**

제27항 또는 제28항에 있어서, 화합물 (VII)이 화학식 (VIIa)의 화합물로서 그의 산부가염 형태로 단리되는 것을 특징으로 하는 제조방법:



식 중, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상기 청구항 중 어느 하나에서 정의된 바와 동일하며, A<sup>-</sup>는 음이온이다.

### 청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제조방법이 화합물 (VII)의 (R,R)-디아스테로머를 대응하는 포르모테롤의 (R,R) 디아스테로머(I)로 전환하는 것을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 31

제30항에 있어서, (R,R)-포르모테롤로의 전환이 탈보호화제를 사용하여 NR<sub>1</sub> 및 OR<sub>2</sub> 기를 탈보호하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 32

제31항에 있어서, 상기 탈보호화가 귀금속 촉매의 존재하에서 수소 가스를 사용하여 화학식 (VII)의 화합물의 가수소 분해를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 33

제31항에 있어서, 상기 탈보호화가 팔라듐-계 또는 백금-계 촉매 또는 라니 니켈을 사용한 촉매적 환원을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 촉매가 팔라듐, 팔라듐 히드록시드, 활성탄 상의 팔라듐, 알루미나 상의 팔라듐, 백금, 활성탄 상의 백금, 및 라니 니켈로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 35

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (VII)의 탈보호화가 용매의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 36

제35항에 있어서, 상기 용매가 알킬 아세테이트, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬아민, 알코올, 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소, 헤테로사이클, 디알킬에테르, 산, 물과 수혼화성 용매의 혼합물, 이온성 액체, 할로겐화 용매, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 바람직하게는 변성 주정인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 37

제26항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포르모테롤이 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 38

제37항에 있어서, 상기 염이 타르타레이트 염인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 39

제26항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 제조방법에 따라 제조된 (R,R)-포르모테롤 또는 그의 염.

**청구항 40**

제39항에 따른 포르모테롤 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함한 약학 조성물.

**청구항 41**

약제에 있어서의, 제39항에 따른 (R,R)-포르모테롤 또는 그의 염의 용도.

**청구항 42**

천식 또는 만성 폐색성 폐 질환(COPD)의 치료에 있어서의, 제39항에 따른 (R,R)-포르모테롤 또는 그의 염의 용도.

**청구항 43**

천식 또는 만성 폐색성 폐 질환(COPD) 치료용 약제의 제조에 있어서의, 제39항에 따른 (R,R)-포르모테롤 또는 그의 염의 용도.

**청구항 44**

천식 또는 만성 폐색성 폐 질환(COPD)의 치료를 필요로 하는 환자에게 제39항에 따른 (R,R)-포르모테롤 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는 천식 또는 만성 폐색성 폐 질환(COPD)의 치료방법.

**청구항 45**

실시예를 참조로 실질적으로 여기에서 기술된 (R,R)-포르모테롤 또는 그의 염.

**청구항 46**

실시예를 참조로 실질적으로 여기에서 기술된 제조방법.

**명세서****기술분야**

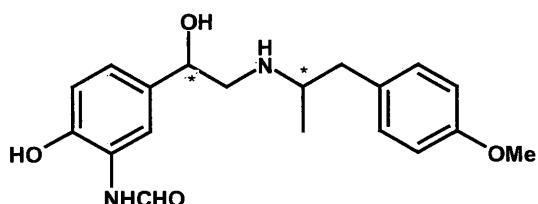
[0001]

본 발명은 포르모테롤 또는 에난티오머 및 그의 산부가염의 합성에 유용한 중간체의 제조방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002]

포르모테롤은 지속성  $\beta_2$ -아드레날린 수용체 효능제(agonist)이며, 12 시간까지의 긴 작용시간을 갖는다. 포르모테롤은 화학적으로  $N$ -[2-(히드록시)-5-[1-(히드록시)-2-[[2-(4-메톡시페닐)프로판-2-일]아미노]에틸]-페닐]-포름아미드로 지칭된다. 포르모테롤의 구조는 아래에 나타낸 바와 같다.



[0003]

상기 별표(\*)는 포르모테롤이 분자내의 두개의 키랄 중심을 갖는다는 것을 나타내며, 각각은 2개의 가능한 배열로 존재할 수 있다. 이는 다음 배열을 갖는 4개의 디아스테로이머를 야기한다: (R,R), (S,S), (S,R) 및 (R,S).

[0005]

(R,R) 및 (S,S)는 서로 거울 이미지이며, 따라서 에난티오머이다. 유사하게 (S,R) 및 (R,S)도 에난티오머 쌍을 형성한다.

[0006]

상업적으로 사용가능한 포르모테롤은 (R,R)- 및 (S,S)-에난티오머의 50:50 혼합물이다. (R,R)-포르모테롤은  $\beta_2$ -아드레날린 수용체에서 매우 강력하고 완전한 효능제(agonist)이며, 기관지 확장을 담당하고 또한 항-염증 성질을 갖는다. 한편, (S,S)-에난티오머는 기관지 확장 활성을 갖지 않으며, 염증발생경향(proinflammatory)이 있

다.

- [0007] Murase 등[Chem.Pharm.Bull., 26(4)1123-1129(1978)]은 포르모테롤의 모든 4가지 이성체들을 합성하였으며, β-자극 활성을 시험하였다. 상기 방법에서, 라세믹 포르모테롤을 타르타르산을 사용하여 광학적으로 광학분할하였다.

[0008] Trofast 등[Chirality, 3:443-450(1991)]에 의한 다른 시도에서, 라세믹 4-벤질옥시-3-니트로스티렌 옥사이드를 광학적으로 순수한 N-[ $(R)$ -1-페닐에틸]-2-(4-메톡시페닐)- $(R)$ 1-메틸에틸아민과 쿠플링하여 중간체의 디아스테레오머성 혼합물을 생성시키고, 이를 컬럼 크로마토그래피에 분리하고, 광학적으로 순수한 포르모테롤로 전환시켰다.

[0009] 또 다른 시도에서, 라세믹 포르모테롤을 키랄 화합물을 사용하여 분리시켰다[국제 특허 공개 WO 1995/018094].

[0010] WO 98/21175는 광학적으로 순수한 중간체들인 ( $R$ )-N-벤질-2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸 아민 및 ( $R$ )-4-벤질옥시-3-포름아미도스티렌 옥사이드를 사용한 광학적으로 순수한 포르모테롤의 제조방법을 개시하고 있다.

[0011] 광학적으로 순수한 포르모테롤의 제조방법이 또한 IE 000138 및 GB 2380996에 개시되어 있다.

[0012] 증가하고 있는 사용 및 치료학적 이익 및 새로운 약물 송달법, 즉 계량 용량 흡입기(Metered Dose Inhaler, MDI)를 통한 사용은, 개선된 불순물 프로파일을 갖는 산업적 규모 증대에 적합한 포르모테롤의 새롭고 개선된 합성방법을 개발하기 위한 추가의 연구를 필요로 한다.

발명의 내용

## 해결하려는 과제

- [0013] **발명의 목적**

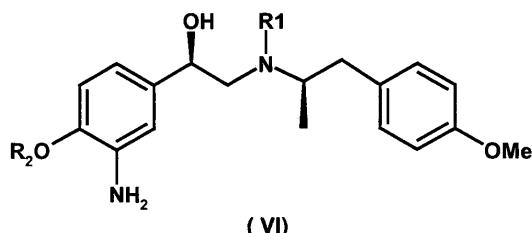
[0014] 본 발명의 목적은 포르모테롤, 그의 에난티오머 및 그의 산부가염의 합성에 유용한 중간체의 합성방법으로서, 간단하고, 경제적이고 또한 산업적 규모증대에 적합한 합성방법을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 다른 목적은 포르모테롤, 그의 에난티오머 및 그의 산부가염의 개선된 합성방법을 제공하는 것이다.

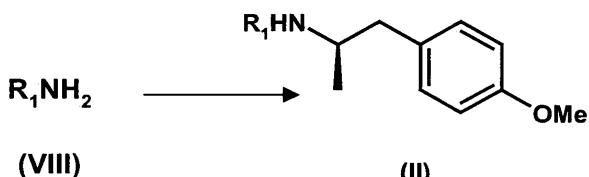
## 과제의 해결 수단

- [0016] **발명의 요약**

[0017] 본 발명의 특허 바람직한 구현예에 따라, 화학식 (VI)의 화합물의 (R,R)-디아스테로이며 또는 그의 염의 제조방법이 제공되며,

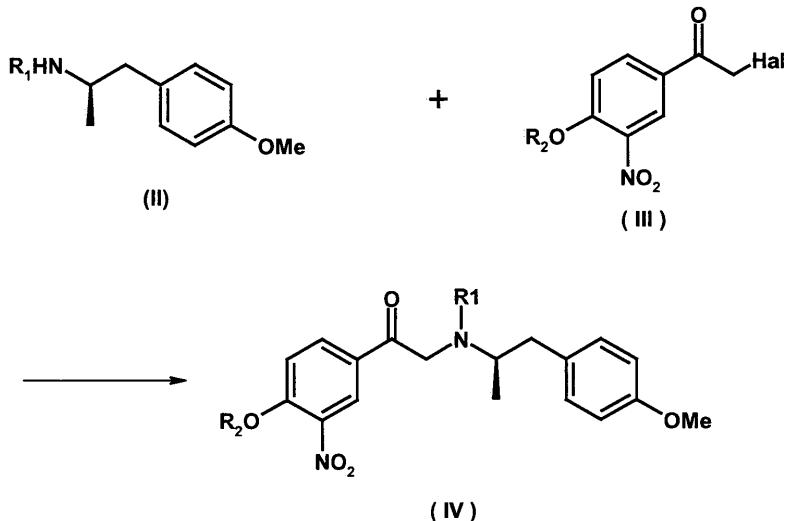


- [0018] (VI)  
[0019] 상기 제조방법은: (i) 환원적 아민화 과정에서 형성되는 이민 중간체를 단리하지 않고, 4-메톡시페닐 아세톤을 화학식 (VIII)의 아민과 환원적 아민화 조건하에서 반응시켜 화학식 (II)의 화합물의 (R)-에난티오머 또는 그의 염물을 생성시키는 단계.



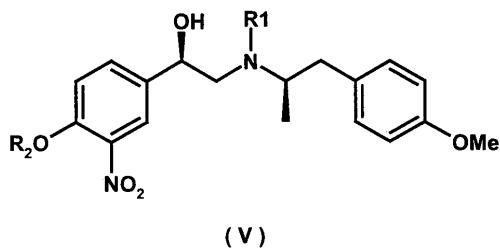
- [0021] (ii) 상기 화합물 (II)의 (R)-에난티오머 또는 그의 산부가염을 화학식 (III)의  $\alpha$ -할로케톤과 충합하여 화학식

(IV)의 화합물의 (R)-에난티오머를 생성시키는 단계,



[0022]

[0023] (iii) 상기 화합물 (IV)의 (R)-에난티오머를 화학식 (V)의 화합물의 (R,R)-디아스테로이머로 환원시키는 단계



[0024]

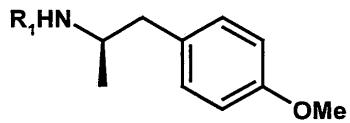
및 (iv) 상기 화합물 (V)의 (R,R)-디아스테로이머를 화학식 (VI)의 화합물의 (R,R)-디아스테로이머로 환원시키는 단계를 포함하고, 상기 환원은 (1) 수소 전이 촉매(hydrogen transfer catalyst)의 존재하에서 수소 공여 화합물(hydrogen donating compound)의 존재하에서 수행되거나; 혹은 (2) 수소화 촉매를 사용하여 암모늄 포르메이트의 존재하에서 수행되고, 식 중 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 독립적으로, 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, Hal은 클로로 또는 브로모로부터 선택된다.

[0026]

단계(i), (ii), (iii) 및 (iv) 각각은 이하에서 설명되는 바와 같이 본 발명의 각각의 태양을 형성한다. 이하에서 설명되는 바와 같이, 본 발명의 구현에는 상기에 기술한 바람직한 제조방법에 또한 적용된다.

[0027]

본 발명의 첫번째 태양에 따라, 화학식 (II)의 화합물의 (R)- 또는 (S)-에난티오며 또는 그의 산부가염의 제조방법으로서,



(II)

[0028]

[0029] 상기 제조방법이 4-메톡시페닐 아세톤과 화학식 (VIII)의 아민을 환원적 아민화시켜 화합물 (II) 또는 그의 산부가염을 얻는 것을 포함하는 제조방법이 제공된다.



(VIII)

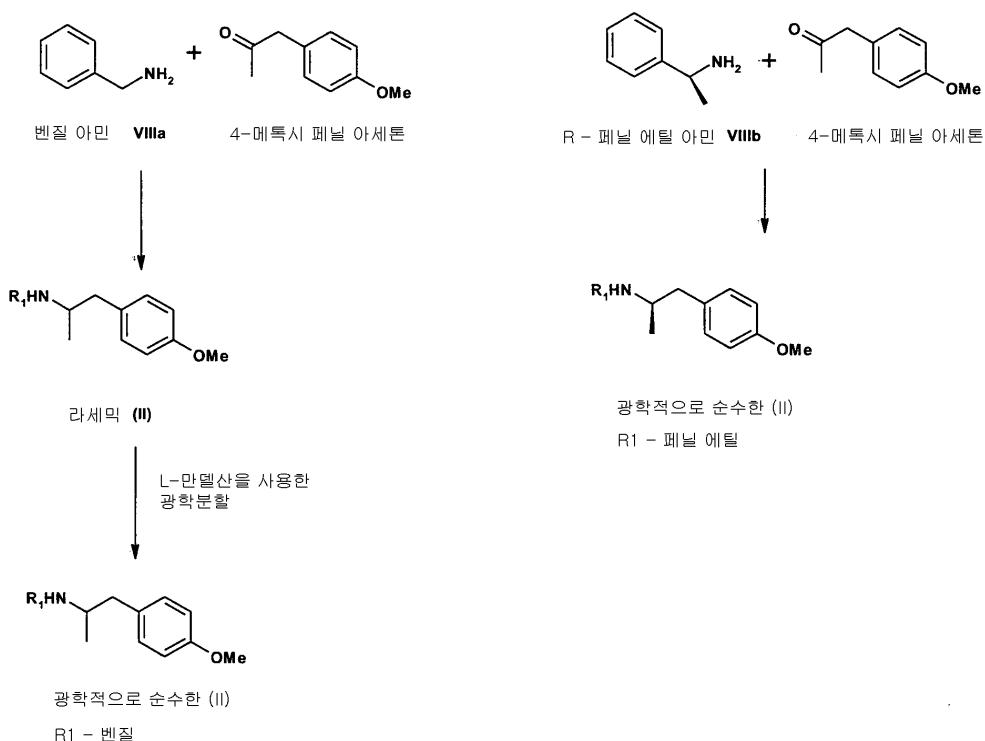
[0030]

[0031] 식 중, R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 아릴알킬이다.

- [0032] 상기 환원적 아민화는 중간체 이민을 경유하여 진행된다. 선행문헌 제조방법(예를 들어, WO99/67198)에서, 상기 이민을 단리한 후, 수소화시킨다. 유리하게는, 본 발명의 제조방법에 있어서, 상기 이민은 단리되지 않으며, 즉 이는 제자리로(*in situ*) 생성된다.
- [0033] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 보호기로서 기능한다. R<sub>1</sub> 및/또는 R<sub>2</sub>가 치환된 아릴알킬일 경우, 이들은 보호기로서의 R<sub>1</sub> 및/또는 R<sub>2</sub>의 기능을 방해하지 않는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다. 상기 치환기(들)은 아릴 성분 및/또는 알킬 성분 상에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 치환기는 알킬 성분 상에 존재하며, C<sub>1-3</sub> 알킬, 바람직하게는 메틸이다.
- [0034] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 독립적으로, 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, 상기 아릴알킬은 알킬 기가 아릴 기 및 아민 모이어티의 질소(R<sub>1</sub>의 경우) 및 히드록시 모이어티의 산소(R<sub>2</sub>의 경우)에 공유결합된 것을 의미한다. 바람직하게는 아릴 성분은 C<sub>6-10</sub> 아릴이다. 바람직하게는, 상기 알킬 성분은 C<sub>1-6</sub> 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.
- [0035] 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 아릴알킬이다. 상기 아릴알킬 기는 치환될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 아릴알킬 기는 C<sub>6-10</sub> 아릴-(C<sub>1-6</sub>) 알킬이다. 일 구현예에서, 아릴은 폐닐이다. 다른 구현예에서, 알킬은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, 바람직하게는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>3</sub> 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다. 바람직하게는, 아릴알킬은 벤질 또는 1-페닐에틸과 같은 치환된 벤질(여기에서, 상기 메틸 성분이 치환된다)이다. 가장 바람직하게는 아릴알킬은 벤질이다. 바람직하게는, R<sub>2</sub>는 벤질이다. 적합하게는, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 모두 벤질이다.
- [0036] 바람직하게는, Hal은 브로모이다.
- [0037] 상기에 나타낸 바와 같은 화합물 (II)는 (R)-에난티오머의 형태로 도시되어 있다. 몇몇의 구현예에서, 화합물 (II)은 이하에서 화합물 (IIA)로 지칭되는 라세믹 형태로 생성되며, 상기 제조방법은 광학분할제를 사용한 라세믹 화합물 (IIA)를 광학분할하는 것을 추가로 포함한다. 특히, 화합물 (VIII)이 벤질아민일 때, 화합물 (II)는 라세믹 형태로 생성되며, 상기 제조방법은 라세믹 화합물 (IIA)를 광학분할하는 것을 추가로 포함한다. 적합하게는, 상기 광학분할제는 L 또는 D 만델산 혹은 L 또는 D 타르타르산과 같은 키랄 산이며, 상기 광학분할은 화합물 (II)를 산부가염 형태로 생성한다. 선택적으로, 광학분할 후, 상기 산부가염은 자유 염기, 즉 광학적으로 순수한 화합물 (II)로 전환된다. 상기 키랄 산의 L- 또는 D-이성체의 선택은 화합물 (II)의 원하는 에난티오머에 의존하게 된다. 당업자는 상기 선택을 잘 할 수 있을 것이다. 바람직하게는, 화합물 (II)는 (R)-에난티오머의 형태이며, 상기 광학분할제는 L-만델산이다. 상기 광학분할은 메탄올과 같은 알코올 용매 중에서 수행될 수 있다. 전형적으로, 상기 화합물 (II)의 키랄 산 염은 광학분할 후 2회 또는 3회 결정화된다.
- [0038] 다른 구현예에서, 화합물 (II)는 광학적으로 순수한 형태로 상기 환원적 아민화로부터 직접 생성되며, 추가의 광학분할을 필요로 하지 않는다. 특히, 화합물 (VIII)이 (R)-1-페닐에틸아민일 때, 광학분할의 필요는 없다.

[0039]

상기 환원적 아민화의 두가지 바람직한 구현예는 하기 반응식으로 도시된다.



[0040]

[0041]

일 구현예에서, 상기 환원적 아민화는 표준 대기압, 즉 약 90 kPa 내지 약 110 kPa 범위의 압력, 전형적으로는 101 kPa 부근의 압력에서, 수행된다.

[0042]

일 구현예에서, 상기 환원적 아민화는, 유기 용매 또는 수성 용매 또는 이들의 혼합물 중에서, 이온성 화합물을 사용하여 수행된다.

[0043]

상기 "이온성 화합물"은 전형적으로 불활성 성분이다. 상기 이온성 화합물의 목적은 용액의 pH 변화를 최소화하는 것이며, 이에 의해 반응 과정에서 불순물 형성을 조절하고, 반응 속도를 증진시킨다. 이러한 이온성 화합물은 화학적 반응성을 증가시키는 능력을 가짐으로써 더욱 효과적인 반응으로 이어질 뿐만 아니라, 낮은 증기압으로 인하여 통상의 용매 보다 비-가연성이고 독성이 덜하다.

[0044]

일 구현예에서, 상기 이온성 화합물은 암모늄 아세테이트, 암모늄 클로라이드-암모늄 히드록시드, 암모늄 시트레이트, 암모늄 타르트레이트, 칼슘 포스페이트, 시트레이트, 포스페이트, 포타슘 포스페이트, 포타슘 아세테이트, 포타슘 클로라이드, 포타슘 시트레이트, 소듐 아세테이트 3수화물, 소듐 클로라이드, 트리에틸암모늄 포르메이트, 피리디늄 포르메이트, 소듐 퍼클로레이트 및 트리에틸암모늄 포르메이트로 이루어진 군으로부터 선택된다. 열거된 상기 이온성 화합물은 단독으로 혹은 당업자에게 알려져 있는 다른 이온성 화합물과의 조합으로 사용될 수 있다. 바람직한 이온성 화합물은 소듐 아세테이트 3수화물이다.

[0045]

일 구현예에서, 환원적 아민화는 용매 또는 용매 혼합물의 존재하에서 수행된다. 상기 용매는 극성 용매일 수 있으며, 예를 들어 상기 극성 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올(IPA), n-프로판올, t-부탄올, n-부탄올, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란(THF), 디메틸су포시드(DMSO), 아세톤, 디메틸포름아미드(DMF), 아세트산 및 포름산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 본 구현예에서, 상기 환원적 아민화는 약 -10°C 내지 약 30°C 범위의 온도에서 적합하게 수행된다.

[0046]

일 구현예에서, 상기 환원적 아민화는 10°C 이하, 적합하게는 5°C 이하의 온도에서 수행된다.

[0047]

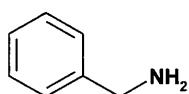
전형적으로, 상기 환원적 아민화는 환원제의 존재하에서 수행된다. 상기 환원제는 소듐 보로히드리드, 소듐 시아노 보로히드리드, 소듐 트리아세톡시보로히드리드, 포타슘 보로히드리드 및 포타슘 시아노보로히드리드로부터 선택될 수 있다.

[0048]

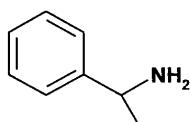
선택적인 구현예에서, 화합물 (II)는 용매 또는 용매들의 혼합물 중에서, 수소 압력하에서 수소화 촉매의 존재하에서; 4-메톡시 페닐 아세톤과 화학식 (VIII)의 아민과의 환원적 아민화에 의해 제조될 수 있다. 즉, 상기 환

원적 아민화는 촉매적 수소화(catalytic hydrogenation)의 조건하에서 수행된다.

[0049] 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 벤질 또는 1-페닐에틸이고, 상기 화학식 (VIII)의 화합물은 각각 (VIIIa) 또는 (VIIIb)로 지칭된다.



VIIIa



VIIIb

[0050]

놀랍게도, 화학식 (VIIIa) 또는 (VIIIb)의 벤질화된 화합물의 사용이 이량체 불순물 및 위치이성체 (regioisomer)의 형성을 최소화한다는 것이 발견되었다. 상기 화합물 (VIIIb)은 (R)- 또는 (S)-에난티오머의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 화합물 (VIIIb)은 (R)-에난티오머 형태이다.

[0052]

일 구현예에서, 화합물 (II) 및 (VIIIb)는 광학적으로 순수하다.

[0053]

본 명세서 전체적으로, "광학적으로 순수하다"라 함은 97% 이상, 바람직하게는 98% 이상, 가장 바람직하게는 99% 이상의 에난티오머적 과량(enantiomeric excess)을 갖는다는 것을 의미한다.

[0054]

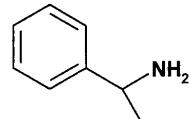
화합물 (II)은 (R)-이성체 형태로 상기에 도시되어 있다. (S)-이성체 또한 (S)-이성체 생성을 위하여 변경된 환원적 아민화 조건으로 제조될 수 있으며, 상기 변경은 당업자의 능력 범위내에 있다.

[0055]

일 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물의 실질적으로 에난티오머적으로 순수한 염은 적어도 1 당량의 염기와 결합되어 자유 염기를 생성한다. 상기 염기는 유기 또는 무기 염기로부터 선택되며, 바람직하게는 수산화나트륨이다.

[0056]

일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 치환된 아릴알킬, 더욱 바람직하게는 1-페닐에틸이다. R<sub>1</sub>이 1-페닐에틸일 때, 화합물 (VIII)은 특정 화학식 (VIIIb)를 갖는다. 상기 화합물 (II)의 (R)-에난티오머는 4-메톡시페닐 아세톤을 1-페닐에틸 아민의 (R)-에난티오머와 반응시켜 제조된다. 선택적으로, 상기 화합물 (II)의 (S)-에난티오머는 4-메톡시페닐 아세톤을 1-페닐에틸 아민의 (S)-에난티오머와 반응시켜 제조된다.



VIIIb

[0057]

일 구현예에서, 상기에서 기술한 제조방법에 따라 화학식 (II)의 화합물의 (R)- 또는 (S)-에난티오머를 제조하는 단계, 상기 화학식 (II)의 화합물의 (R)- 또는 (S)-에난티오머를 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머로 전환하는 단계, 및 선택적으로 상기 포르모테롤을 그의 산부가염으로 전환하는 단계를 포함하는, 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머 또는 그의 산부가염의 제조방법이 제공된다. 상기 전환은 하기에 기술된 제조방법들 중 하나를 포함할 수 있다.

[0059]

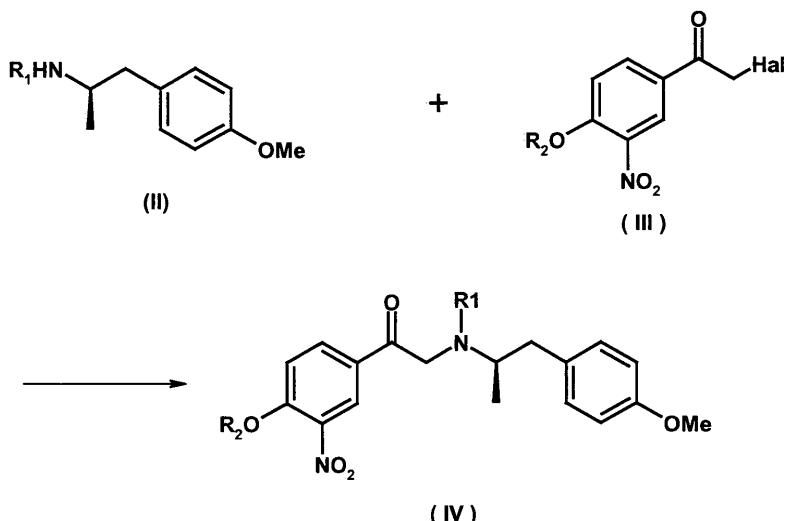
본 발명은 또한 상기에서 기술된 제조방법들 중 하나에 따라 제조된 화합물 (II)를 제공한다.

[0060]

일 구현예에서, 상기에서 기술된 제조방법에 따라 제조된 화학식 (II)의 화합물은 하기에서 기술된 바와 같이 화합물 (IV)의 제조방법에 사용될 수 있다.

[0061]

본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 (II)의 아민의 (R)- 또는 (S)-에난티오머 또는 그의 산부가염을 화학식 (III)의 α-할로케톤과 축합하여 화학식 (IV)의 화합물의 (R)- 또는 (S)-에난티오머를 얻는 것을 포함하는, 화학식 (IV)의 화합물의 (R)- 또는 (S)-에난티오머의 제조방법이 제공된다.



[0062]

식 중,  $R_1$  및  $R_2$ 는, 독립적으로, 선택적으로 치환된 아릴알킬이고,  $\text{Hal}$ 은 클로로 또는 브로모를 나타낸다.

[0064]

일 구현예에서, 화합물 (II)은 (R)-에난티오머의 형태이며, 화합물 (IV)은 (R)-에난티오머의 형태이다.

[0065]

$R_1$  및  $R_2$ 는 보호기로서 기능한다.  $R_1$  및/또는  $R_2$ 가 치환된 아릴알킬일 경우, 이들은 보호기로서의  $R_1$  및/또는  $R_2$ 의 기능을 방해하지 않는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다. 상기 치환기(들)은 아릴 성분 및/또는 알킬 성분 상에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 치환기는 알킬 성분 상에 존재하며,  $C_{1-3}$  알킬, 바람직하게는 메틸이다.

[0066]

$R_1$  및  $R_2$ 는, 독립적으로, 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, 상기 아릴알킬은 알킬 기가 아릴 기 및 아민 모이어티의 질소( $R_1$ 의 경우) 및 히드록시 모이어티의 산소( $R_2$ 의 경우)에 공유결합된 것을 의미한다. 바람직하게는 아릴 성분은  $C_{6-10}$  아릴이다. 바람직하게는, 상기 알킬 성분은  $C_{1-6}$  알킬, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

[0067]

일 구현예에서,  $R_1$ 은 아릴알킬이다. 상기 아릴알킬 기는 치환될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 아릴알킬 기는  $C_{6-10}$  아릴-( $C_{1-6}$ ) 알킬이다. 일 구현예에서, 아릴은 페닐이다. 다른 구현예에서, 알킬은  $C_1$  내지  $C_6$  알킬, 바람직하게는  $C_1$  내지  $C_3$  알킬, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다. 바람직하게는, 아릴알킬은 벤질 또는 1-페닐메틸과 같은 치환된 벤질(여기에서, 상기 메틸 성분이 치환된다)이다. 가장 바람직하게는 아릴알킬은 벤질이다. 바람직하게는,  $R_2$ 는 벤질이다. 적합하게는,  $R_1$  및  $R_2$  모두 벤질이다.

[0068]

바람직하게는,  $\text{Hal}$ 은 브로모이다.

[0069]

일 구현예에서, 상기 축합은 용매의 존재하에서 수행된다. 상기 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올(IPA), t-부탄올, 메틸 이소부틸케톤, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, n-부탄온, 톨루엔, t-아밀알코올, 아세토니트릴, 디글리, 테트라히드로퓨란(THF), 디메틸су포시드(DMSO), 크릴렌 및 헥사메틸포스포아미드(HMPA)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0070]

일 구현예에서, 상기 축합 단계는 트리에틸아민, 포타슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 또는 디이소프로필 에틸아민과 같은 유기 또는 무기 염기의 존재하에서 수행된다.

[0071]

일 구현예에서, 상기 축합은 50°C 이하, 적합하게는 30°C 이하의 온도에서 수행된다.

[0072]

선택적으로, 요오드화칼륨, 요오드화나트륨, 테트라부틸 암모늄 브로마이드, 18-크라운 6 에테르, 테트라부틸암모늄 설페이트 또는 테트라부틸 암모늄 아이오다이드와 같은 축매, 바람직하게는 요오드화칼륨이 상기 반응의 속도를 증진시키기 위해 사용될 수 있다.

[0073]

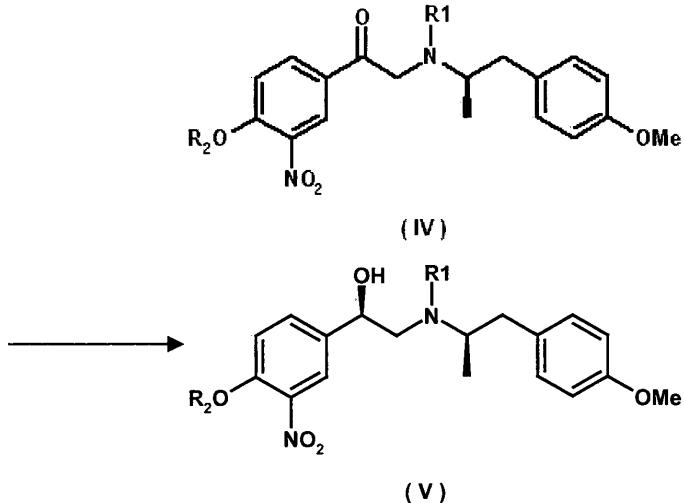
일 구현예에서, 상기에서 기술한 제조방법에 따라 화학식 (IV)의 화합물의 (R)- 또는 (S)-에난티오머를 제조하는 단계, 상기 화학식 (IV)의 화합물의 (R)- 또는 (S)-에난티오머를 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테로메로 전환하는 단계, 및 선택적으로 상기 포르모테롤을 그의 산부가염으로 전환하는 단계를

포함하는, 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테로머 또는 그의 산부가염의 제조방법이 제공된다. 상기 전환은 하기에 기술된 제조방법들 중 하나를 포함할 수 있다.

[0074] 본 발명은 또한 상기에서 기술된 제조방법 중 하나에 따라 제조된 화합물 (IV)를 제공한다.

[0075] 일 구현예에서, 상기에서 기술된 제조방법에 따라 제조된 화학식 (IV)의 화합물은 하기에 기술된 바와 같이 화합물 (V)의 제조방법에 사용될 수 있다.

[0076] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 화학식 (IV)의 화합물을 키랄적으로 환원시키는 것을 포함하는, 화학식 (V)의 화합물의 (R,R), (S,R), (R,S) 또는 (S,S)-디아스테로머의 제조방법이 제공된다.



[0077]

[0078] 화합물 (IV)은 하나의 키랄 중심을 가지지만, 화합물 (V)은 두개의 키랄 중심을 갖는다. 따라서, 화합물 (V)의 다른 키랄 중심은 화합물 (IV)의 선택적인 환원에 의해 생성되어야만 한다. 선행문헌의 제조방법에서는, 두개의 키랄 중심 중 하나의 선택적인 환원에 대한 개시가 없다. 본 발명의 제조방법은 이러한 선택적인 환원을 달성하며, 따라서 유리하다.

[0079]

일 구현예에서, 화합물 (IV)은 (R)-에난티오머의 형태이며, 화합물 (V)은 (R,R)-디아스테로머의 형태이다.

[0080]

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 보호기로서 기능한다. R<sub>1</sub> 및/또는 R<sub>2</sub>가 치환된 아릴알킬일 경우, 이들은 보호기로서의 R<sub>1</sub> 및/또는 R<sub>2</sub>의 기능을 방해하지 않는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다. 상기 치환기(들)은 아릴 성분 및/또는 알킬 성분 상에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 치환기는 알킬 성분 상에 존재하며, C<sub>1-3</sub> 알킬, 바람직하게는 메틸이다.

[0081]

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 독립적으로, 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, 상기 아릴알킬은 알킬 기가 아릴 기 및 아민 모이어티의 질소(R<sub>1</sub>의 경우) 및 히드록시 모이어티의 산소(R<sub>2</sub>의 경우)에 공유결합된 것을 의미한다. 바람직하게는 아릴 성분은 C<sub>6-10</sub> 아릴이다. 바람직하게는, 상기 알킬 성분은 C<sub>1-6</sub> 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

[0082]

일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 아릴알킬이다. 상기 아릴알킬 기는 치환될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 아릴알킬 기는 C<sub>6-10</sub> 아릴-(C<sub>1-6</sub>) 알킬이다. 일 구현예에서, 아릴은 페닐이다. 다른 구현예에서, 알킬은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, 바람직하게는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>3</sub> 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다. 바람직하게는, 아릴알킬은 벤질 또는 1-페닐메틸과 같은 치환된 벤질(여기에서, 상기 메틸 성분이 치환된다)이다. 가장 바람직하게는 아릴알킬은 벤질이다. 바람직하게는, R<sub>2</sub>는 벤질이다. 적합하게는, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 모두 벤질이다.

[0083]

일 구현예에서, 키랄 옥사자보롤리딘 촉매로부터 유래된 옥사자보롤리딘 시약의 단일 에난티오머의 촉매량의 존재하에서, (-)-DIP-클로라이드, β-이소피노캄파닐-9BBN(R-Alpine-Borane), 키랄 β-옥소알디미네이토코발트 (II) 복합체, 디옥사즈알루미늄 복합체(아미노산 에스테르, LiAlH<sub>4</sub> 및 보란 메틸 설파이드로부터 유래), 디히드로옥사자보린 및 보란 환원제로 이루어진 군으로부터 선택된 키랄 환원제를 사용하여, 상기 화학식 (IV)의 화합물을 키랄 환원시킨다.

- [0084] 일 구현예에서, 상기 보란 환원제는  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  또는 보란-메틸 설파이드이다.
- [0085] 일 구현예에서, 상기 키랄 옥사자보롤리딘 촉매는 시스-(1R, 2S)-아미노인단올, R-디페닐 프롤린올, R-메틸 옥사자보롤리덴(R-디페닐 프롤린올, 트리메틸보록신 및 메틸 보론산으로부터 유래), 및 비- $\alpha$ -치환된 (R)-인돌린-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 옥사자보롤리딘 촉매는 시스-(1R, 2S)-아미노인단올 및 2 당량의 보란-메틸 설파이드으로부터 제자리로(*in situ*) 생성될 수 있다. 바람직하게는, 상기 옥사자보롤리딘 촉매는 케톤 (IV)의 물 당 약 5 내지 약 10% 범위의 양으로 존재한다.
- [0086] 상기 환원은 매우 에난티오선택성이다(낮은 함량의 촉매를 사용할 때 조차도, 단일 이성체가 98% 이상의 에난티오머적 과량으로 전형적으로 형성된다).
- [0087] 상기에서 도시되어 있는 화합물 (IV)는 (R)-에난티오머의 형태이다. 상기 제조방법에 사용되는 화합물 (IV)은 또한 (S)-에난티오머의 형태일 수 있다.
- [0088] 상기에서 도시되어 있는 화합물 (V)는 (R,R)-디아스테레오머의 형태이다. 화합물 (V)의 다른 디아스테레오머들은 적절한 키랄 환원 조건하에서 화합물 (II)의 적절한 에난티오머를 화학식 (III)의  $\alpha$ -할로케톤과 반응시키고, 화학식 (V)의 화합물의 (R,R)-디아스테레오머에 대한 주어진 합성 프로토콜에 따라 제조될 수 있다. 화합물 (V)의 상이한 디아스테레오머들을 제조하기 위하여 화합물 (II)의 어떠한 에난티오머 및 어떠한 키랄 환원제가 사용되어야 하는지는 당업자라면 잘 알게될 것이다.
- [0089] 일 구현예에서, 화합물 (V)을 제조하기 위하여 사용되는 상기 화학식 (IV)의 화합물은 상기에서 기술된 제조방법에 따라 제조된다.
- [0090] 본 발명은 또한 상기에서 기술된 제조방법 중 하나에 따라 제조된 화합물 (V)를 제공한다.
- [0091] 일 구현예에서, 상기에서 기술한 제조방법에 따라 화학식 (V)의 화합물을 제조하는 단계, 상기 화학식 (V)의 화합물의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머로 전환하는 단계, 및 선택적으로 상기 포르모테롤을 그의 산부가염으로 전환하는 단계를 포함하는, 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머 또는 그의 산부가염의 제조방법이 제공된다. 상기 전환은 하기에 기술된 제조방법들 중 하나를 포함할 수 있다.
- [0092] 본 발명의 또다른 태양에 따라, 화합물 (V)의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 환원시켜 화학식 (VI)의 화합물의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 생성시키는 것을 포함하는, 화학식 (V)의 화합물의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머의 제조방법이 제공된다;
- (V)

(VI)
- [0093]
- [0094] 본 발명의 제조방법은 화합물 (V)의 배열(configuration)이 유지되므로, 장점을 갖는다.
- [0095] 일 구현예에서, 상기 화학식 (V)의 화합물의 (R,R) 디아스테레오머를 환원시켜 화학식 (VI)의 화합물의 (R,R) 디아스테레오머를 얻는다.
- [0096]  $R_1$  및  $R_2$ 는 보호기로서 기능한다.  $R_1$  및/또는  $R_2$ 가 치환된 아릴알킬일 경우, 이들은 보호기로서의  $R_1$  및/또는  $R_2$ 의 기능을 방해하지 않는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다. 상기 치환기(들)은 아릴 성분 및/또는 알킬 성

분 상에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 치환기는 알킬 성분 상에 존재하며, C<sub>1-3</sub> 알킬, 바람직하게는 메틸이다.

[0097] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 독립적으로, 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, 상기 아릴알킬은 알킬 기가 아릴 기 및 아민 모이어티의 질소(R<sub>1</sub>의 경우) 및 히드록시 모이어티의 산소(R<sub>2</sub>의 경우)에 공유결합된 것을 의미한다. 바람직하게는 아릴 성분은 C<sub>6-10</sub> 아릴이다. 바람직하게는, 상기 알킬 성분은 C<sub>1-6</sub> 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

[0098] 일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 아릴알킬이다. 상기 아릴알킬 기는 치환될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 아릴알킬 기는 C<sub>6-10</sub> 아릴-(C<sub>1-6</sub>) 알킬이다. 일 구현예에서, 아릴은 페닐이다. 다른 구현예에서, 알킬은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬, 바람직하게는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>3</sub> 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다. 바람직하게는, 아릴알킬은 벤질 또는 1-페닐메틸과 같은 치환된 벤질(여기에서, 상기 메틸 성분이 치환된다)이다. 가장 바람직하게는 아릴알킬은 벤질이다. 바람직하게는, R<sub>2</sub>는 벤질이다. 적합하게는, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 모두 벤질이다.

[0099] 상기 환원은 니트로 기의 환원이다. 상기 환원은 에난티오머적으로 선택적이다. 일 구현예에서, 상기 니트로 환원은, 배열을 유지하면서, 수소 전이 촉매의 존재하에서 수소 공여 화합물을 사용하여 수행된다.

[0100] 적합하게는, 상기 수소 공여 화합물은 히드라진 수화물이다.

[0101] 적합하게는, 상기 수소 전이 촉매는 FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O-활성탄, Fe (III) 옥사이드 히드록시드, Fe (III) 옥사이드, Zn-C, Fe-C, Pd-C, Pt-C, 라니 니켈, 그래파이트(graphite) 및 클레이(clays)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0102] 일 구현예에서, 상기 니트로 화합물은 알루미나, 실리카 젤 및 클레이(clay)와 같은 고체 물질 상에 지지된 히드라진 수화물을 사용하여 환원된다. 상기 제조방법은 감소된 반응 시간, 더욱 쉬운 반응마무리(work-up) 과정, 및 라세믹화 없이 증진된 선택성 및 반응성을 제공한다.

[0103] 일 구현예에서, 상기 환원은 환류시킨 알코올성 용매 또는 디옥산 중에서 수행된다.

[0104] 선택적인 구현예에서, 상기 니트로 기는 불활성 용매의 존재하에서 수소화 촉매를 사용하여 암모늄 포르메이트에 의해 아민 기로 환원된다. 적합하게는, 상기 불활성 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 또는 부탄올과 같은 알코올 용매, 혹은 아세토니트릴, DMF(디메틸포름아미드), DMSO 또는 THF와 같은 극성 비양자성 용매로부터 선택된다.

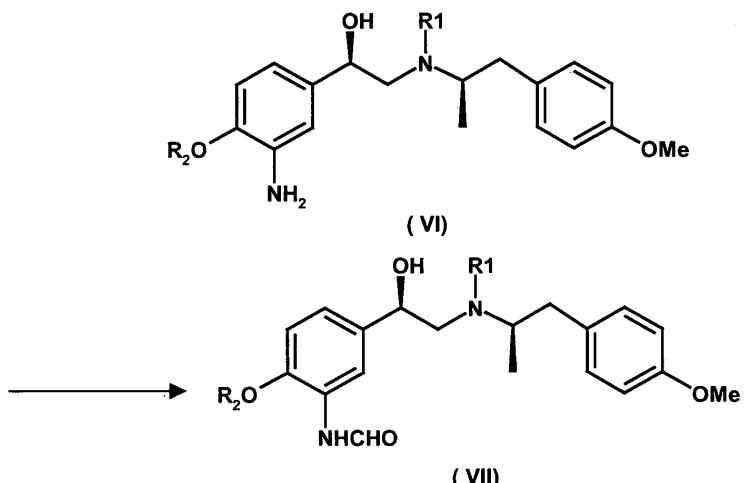
[0105] 또 다른 선택적인 구현예에서, 상기 니트로 기는 PtO<sub>2</sub> 또는 Pt/C 와 같은 귀금속 촉매의 존재하에서 불균일(heterogeneous) 촉매적 수소화에 의해 아민 기로 환원된다. 적합하게는, 상기 수소화 촉매는 카본, 클레이, 실리카 또는 알루미나 상에 지지된 팔라듐, 루테늄 또는 로듐과 같은 귀금속 촉매를 포함한다. 이 구현예에서, 상기 환원은 약 25°C 내지 사용된 용매의 환류 온도 부근 범위의 온도에서 적합하게 수행된다.

[0106] 일 구현예에서, 화합물 (VI)의 제조방법에 사용되는 상기 화학식 (V)의 화합물은 상기에서 기술된 제조방법에 따라 제조된다.

[0107] 본 발명은 또한 상기에서 기술된 제조방법들 중 하나에 따라 제조된 화합물 (VI)을 제공한다.

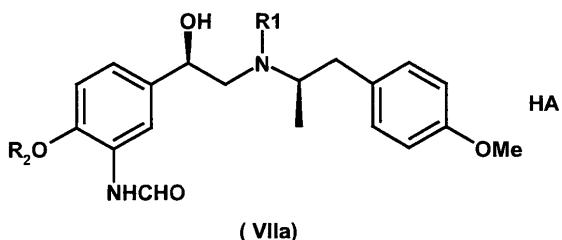
[0108] 일 구현예에서, 상기에서 기술한 제조방법에 따라 화학식 (VI)의 화합물을 제조하는 단계, 상기 화학식 (VI)의 화합물의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머로 전환하는 단계, 및 선택적으로 상기 포르모테롤을 그의 산부가염으로 전환하는 단계를 포함하는, 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머 또는 그의 산부가염의 제조방법이 제공된다. 상기 전환은 하기에 기술된 제조방법들 중 하나를 포함할 수 있다.

[0109] 일 구현예에서, 화합물 (VI)의 전환은 화합물 (VI)의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 포르밀화시켜 화합물 (VII)의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 생성시키는 단계;



[0110]

[0111] 선택적으로, 화합물 (VII)의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 산과 반응시켜 화학식 (VIIa)의 화합물의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 형성시키는 단계 및 선택적으로 화합물 (VIIa)의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 단리하는 단계(식 중 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상기에서 정의된 바와 동일하며, HA는 화학식 H<sup>+</sup>A<sup>-</sup>의 산이고, A<sup>-</sup>는 음이온이다);



[0112]

[0113] 및 화합물 (VII)의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머 혹은 화합물 (VIIa)의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 탈보호화하여 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머를 얻는 단계를 포함한다.

[0114]

화합물 (I)은 (R,R)-디아스테레오머의 형태로 상기에서 도시되어 있다. 화합물 (I)의 다른 디아스테레오머들은 출발물질로서 화합물 (V)의 적절한 디아스테레오머를 사용하여 제조될 수 있다.

[0115]

화합물 (VIIa)에 있어서, 상기 음이온 A<sup>-</sup>는 상기 산부가염을 형성하기 위해 사용된 산에 대응된다. 선택적으로, 상기 산은 벤조산, 옥살산, 말레산, 숙신산, 푸마르산, 또는 타르타르산과 같은 카르복실산; 혹은 염산과 같은 무기산이다.

[0116]

일 구현예에서, 상기 화학식 (VII)의 화합물의 (R,R) 디아스테레오머는 화학식 (VIIa)의 화합물의 (R,R) 디아스테레오머로서 그의 산부가염 형태로 단리된다.

[0117]

일 구현예에서, 상기 화학식 (VII) 또는 (VIIa)의 화합물의 (R,R) 디아스테레오머는 포르모테롤의 대응하는 (R,R) 디아스테레오머로 전환된다. 적합하게는, 상기 전환은 적절한 탈보호화제 사용하여 NR<sub>1</sub> 및 OR<sub>2</sub> 기를 탈보호하는 것을 포함한다. 당업자계 잘 알려져 있는 바와 같이, 상기 탈보호화제는 보호기의 성질에 의존한다.

[0118]

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 벤질 기일 때, 상기 탈보호는 귀금속 촉매 및 수소 가스의 존재하에서 화학식 (VII) 또는 (VIIa)의 화합물의 가수소 분해(hydrogenolysis)를 포함할 수 있다.

[0119]

본 발명은 또한 상기에서 기술된 제조방법들 중 하나에 따라 제조된 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머 또는 그의 산부가염을 제공한다.

[0120]

이와 같이 제조된 포르모테롤 또는 에난티오머들 및 그의 산부가염은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제와 함께 제제화되어 약학 조성물을 제공할 수 있다. 상기 첨가제 및 조성물은 당업자계에 잘 알려져 있다.

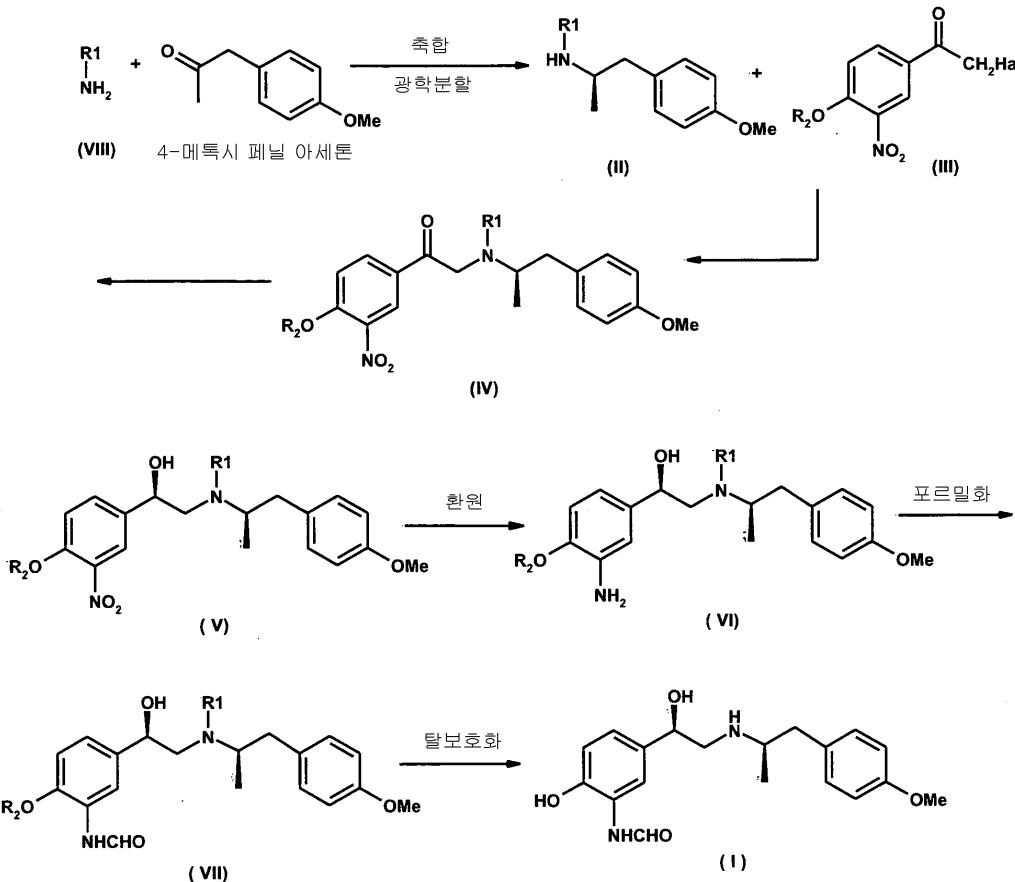
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0121]

#### 발명의 상세한 설명

[0122]

본 발명의 바람직한 구현예에서, 하기 반응식 1에 도시한 바와 같이, 포르모테롤의 (R,R), (S,S), (R,S) 또는 (S,R) 디아스테레오머 또는 그의 산부가염의 개선된 합성방법이 제공된다.



[0123]

[0124]

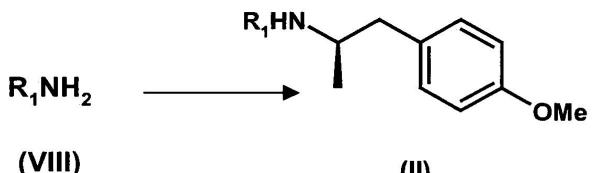
화합물 (I), (V), (VI) 및 (VII)은 (R,R)-디아스테레오머의 형태로 상기에 도시되어 있다. 화합물 (II) 및 (IV)은 (R)-에난티오머의 형태로 상기에 도시되어 있다. 본 발명은 또한 화합물 (I), (V), (VI) 및 (VII)의 (S,S), (R,S) 및 (S,R) 디아스테레오머의 제조방법, 및 화합물 (II) 및 (IV)의 (S)-이성체의 제조방법에 관한 것임이 이해되어야 한다.

[0125]

따라서, 바람직한 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 (R,R)-포르모테롤(또한 아르포르모테롤로 알려져 있음) 또는 그의 산부가염의 제조방법을 제공한다.

[0126]

화학식 (II)의 화합물 또는 그의 산부가염을 얻기 위한, 적절한 환원제의 존재하에서의, 4-메톡시페닐 아세톤과 화학식 (VIII)의 아민과의 환원적 아민화,

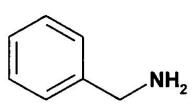


[0127]

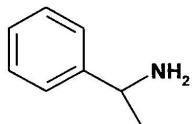
식 중, R<sub>1</sub>은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0128]

일 구현예에서, R<sub>1</sub>은 벤질이고, 화합물 VIII은 화학식 (VIIIa)를 갖는다. 다른 구현예에서, R<sub>1</sub>은 1-페닐에틸이고, 화합물 VIII은 화학식 (VIIIb)를 갖는다.



VIIIa



VIIIb

[0130]

[0131]

화합물 (VIIIa)를 4-메톡시페닐 아세톤과 환원적 아민화시킬 때, 화합물 (II)가 라세미 형태로 생성되고, 상기 방법은 라세미 화합물 (II)를 환원제를 사용하여 광학분할하는 단계 및 광학적으로 순수한 화합물 (II)를 생성시키는 단계를 추가로 포함한다. 바람직하게는, 상기 광학분할제는 키랄 산이며, 라세미 화합물 (II)와 상기 산과의 반응은 화합물 (II)의 광학분할된 염을 생성하고, 이는 다시 예를 들어 염기와의 반응에 의해 광학적으로 순수한 화합물 (II)로 전환된다. 바람직하게는, R<sub>1</sub>이 벤질인 화합물 (II)의 (R)-에난티오머는 4-메톡시페닐 아세톤과의 환원적 아민화, 화합물 (II)의 (R)-에난티오머의 L-만델레이트 염을 얻기 위한 메탄올과 같은 알코올 용매 중에서 라세미 화합물 (II)과 L-만델산과의 반응, 및 상기 염의 화합물 (II)의 (R)-에난티오머의 자유 염기 형태로의 전환에 의해 제조된다.

[0132]

화합물 (VIIIb)를 4-메톡시페닐 아세톤과 환원적 아민화시킬 때, 화합물 (II)가 광학적으로 순수한 형태로 생성되며, 따라서 광학분할 단계를 필요로 하지 않는다.

[0133]

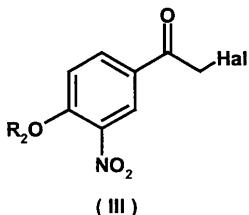
바람직하게는, 상기 환원적 아민화는 표준 대기압에서, 이온성 화합물을 사용하여, 유기 용매 또는 수성 용매 또는 이들의 혼합물 중에서 수행된다.

[0134]

선택적으로, 환원적 아민화는 적절한 수소화 촉매 및 적절한 용매의 존재하에서 촉매적 수소화하에서 수행될 수 있다. 화합물 (VIII) 및 4-메톡시페닐 아세톤으로부터 화합물 (II)를 제조하는 단계는 본 발명의 또 다른 태양을 형성한다.

[0135]

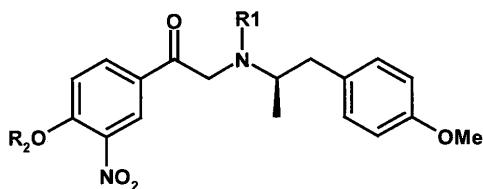
화합물 (II)의 (R)-에난티오머 또는 그의 산부가염은 화학식 (III)의 α-할로케톤과 축합하여



( III )

[0136]

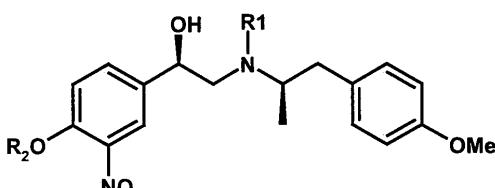
화학식 (IV)의 화합물을 얻는다;



( IV )

[0138]

식 중: R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상기에서 정의한 바와 같고; 상기 화합물 (IV)의 (R)-에난티오머는 키랄적으로 환원되어 화학식 V의 화합물의 (R,R)-디아스테로머를 형성한다;

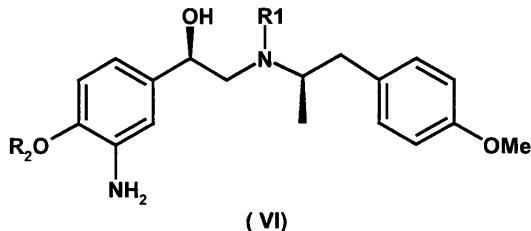


( V )

[0140]

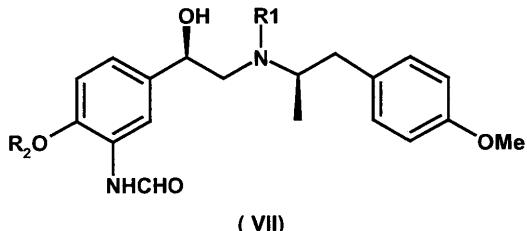
[0141] 식 중: R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0142] 상기 화합물 V의 (R,R)-디아스테로머는, 수소 공여 화합물을 사용하여, 환원시켜 대응하는 화학식 VI의 (R,R)-디아스테로머를 형성한다.



[0143]

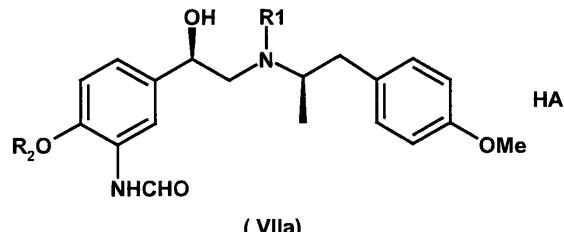
[0144] 상기 화합물 (VI)의 (R,R)-디아스테로머를 적절한 포르밀화제의 존재하에서 포르밀화시켜 대응하는 화합물 (VII)의 (R,R)-디아스테로머를 얻는다



[0145]

[0146] 식 중: R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0147] 선택적으로, 상기 화합물 (VII)의 (R,R)-디아스테로머는 화학식 (VIIa)의 염으로 전환된다



[0148]

[0149] 식 중: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 HA는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0150] 화합물 (VII)의 (R,R)-디아스테로머를 적절한 탈보호화 조건하에서 탈보호하여 대응하는 화학식 I의 포르모테롤의 (R,R)-디아스테로머(아르포르모테롤)을 얻는다.

[0151]

선택적으로, 화학식 I의 아르포르모테롤은 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환된다.

[0152]

전형적으로, 상기 환원적 아민화는 메탄올, 에탄올, IPA, n-프로판올, t-부탄올, n-부탄올, 아세토니트릴, THF, DMSO, 아세톤, DMF, 아세트산, 포름산 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 중에서 수행된다. 상기 반응은 약 -10°C 내지 약 30°C, 바람직하게는 약 0-5°C 범위의 온도에서 바람직하게 수행된다. 사용되는 적합한 환원제는 소듐 보로히드리드, 소듐 시아노 보로히드리드, 소듐 트리아세톡시보로히드리드, 포타슘 보로히드리드 및 포타슘 시아노보로히드리드로부터 선택될 수 있다.

[0153]

상기 이온성 화합물은 암모늄 아세테이트, 암모늄 클로라이드-암모늄 히드록시드, 암모늄 시트레이트, 암모늄 타르트레이트, 칼슘 포스페이트, 시트레이트, 포스페이트, 포타슘 포스페이트, 포타슘 아세테이트, 포타슘 클로라이드, 포타슘 시트레이트, 소듐 아세테이트 3수화물, 소듐 클로라이드, 트리에틸암모늄 포르메이트, 피리디늄 포르메이트, 소듐 퍼클로레이트 및 트리에틸암모늄 포르메이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 이온성 화합물은 단독으로 혹은 당업자에게 알려져 있는 다른 이온성 화합물과의 조합으로 사용될 수 있다. 바람직한 이온성 화합물은 소듐 아세테이트 3수화물이다. 소듐 아세테이트 3수화물은 반응 혼합물의 pH를 유지시키기 위해 가해지며, 이에 의해 반응을 더욱 신속하게 하고 또한 불순물의 형성을 감소시킨다.

- [0154] 더욱 구체적으로, R<sub>1</sub>이 벤질 또는 1-페닐에틸인 화학식 (VIII)의 화합물을 4-메톡시페닐 아세톤과 환원적 아민화시켜 대응하는 화학식 (II)의 화합물을 생성시킨다.
- [0155] 선택적인 구현예에서, 환원적 아민화는 수소화 촉매의 존재하에서 수소를 사용하여 수행된다. 전형적인 수소화 촉매는 라니 니켈, 팔라듐, 팔라듐 히드록시드, 활성탄 상의 팔라듐, 알루미나 상의 팔라듐, 백금, 활성탄 상의 백금 및 Rh(I) 및 Ru(II) 트리페닐포스핀 복합체로부터 선택될 수 있다. 사용되는 상기 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, THF, 톨루엔 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 상기 반응은 약 25°C 내지 약 70°C, 바람직하게는 약 40 내지 약 60°C, 더욱 바람직하게는 약 50 내지 약 55°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0156] R<sub>1</sub>이 벤질일 때, 화학식 (II)의 화합물은 만델산과 같은 적절한 광학분할제를 사용하여 광학분할하여 화합물 (II)의 (R)-에난티오머를 얻을 수 있다. 상기 반응은 메탄올과 같은 알코올성 용매 중에서 적절한 온도에서 수행될 수 있다.
- [0157] 화합물 (II)는 염산염, 만델레이트, 푸마레이트, 타르트레이트와 같은 그의 산부가염의 형태로 단리될 수 있다.
- [0158] 전형적으로, 자유 염기 또는 그의 산부가염, 바람직하게는 염기로서 광학적으로 순수한 화합물 (II)은 화학식 (III)의 화합물과, 메탄올, 에탄올, IPA, t-부탄올, 아세톤, 메틸 이소부틸케톤, 2-부탄온, 에틸 아세테이트, 톨루엔, t-아밀알코올, 아세토니트릴, 디글리, DMSO, 크실렌 또는 헥사메틸 포스포아미드(HMPA) 또는 THF와 같은 용매 중에서 촉합시킨다. 상기 반응은 냉각 내지 용매의 환류 온도 범위에서, 바람직하게는 냉각 하에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 트리에틸아민, 포타슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 또는 무기 염기의 존재하에서 선택적으로 수행되어 반응을 촉진시킬 수 있다. 일 구현예에서, 무기 염기가 사용된다. 선택적으로, 요오드화칼륨, 요오드화나트륨, 테트라부틸 암모늄 브로마이드, 18-크라운-6, 테트라부틸 암모늄 살레이트 또는 테트라부틸 암모늄 아이오다이드와 같은 촉매, 바람직하게는 요오드화칼륨을 사용하여 반응속도를 증진시킬 수 있다.
- [0159] 더욱 구체적으로, R<sub>1</sub>이 벤질 또는 1-페닐에틸인 상기 광학적으로 순수한 화학식 (II)의 화합물은 화합물 (III) (여기서 R<sub>2</sub>는 벤질이고, Hal은 브로모이다)과 약 20-30°C에서 촉합시켜 대응하는 화학식 (IV)의 화합물을 생성시킨다. 상기 벤질화된 화학식 (II)의 화합물의 사용은 이량체 불순물(dimeric impurity)의 형성을 최소화하고; 이는 본 발명의 바람직한 구현예를 형성한다.
- [0160] 상기 화합물 III는 예를 들어 US 3994974와 같은 문헌에 알려진 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0161] 또한, 상기 화합물 (IV)를 (-)-DIP 클로라이드, β-이소피노캄파닐-9BBN (R-Alpine-Borane)과 같은 키랄 환원제를 사용하여 키랄 환원시킨다. 상기 반응은 BH<sub>3</sub>.THF 또는 보란-메틸 살파이드와 같은 보란 환원제 약 1 당량의 존재하에서, 및 선택적으로 키랄 옥사자보롤리딘 촉매로부터 유래된 옥사자보롤리딘의 단일 에난티오머의 촉매량의 존재하에서 수행되어 화학식 V의 화합물을 얻을 수 있다.
- [0162] 키랄 옥사자보롤리딘 촉매의 예는 시스-(1R, 2S)-아미노인단올, R-디페닐 프로린올, R-메틸 옥사자보롤리텐(R-디페닐 프롤린올, 트리메틸보록신 및 메틸 보론산으로부터 유래), 비-α-치환된 (R)-인돌린-2-카르복실산 등이다.
- [0163] 상기 화합물 V는, 수소 전이 촉매의 존재하에서 수소 공여 화합물 바람직하게는 히드라진 수화물을 사용하여, 대응하는 화학식 VI의 아민으로 환원시킬 수 있다. 적절한 수소 전이 촉매는 FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O-활성탄, Fe (III) 옥사이드 히드록시드 또는 Fe (III) 옥사이드, Zn-C, Fe-C, Pd-C, Pt-C, 라니 니켈, 그래파이트(graphite) 및 클레이(clays)이다. 상기 니트로 화합물은 알루미나, 실리카 젤 및 클레이와 같은 고체 물질에 지지된 히드라진 수화물을 사용하여 환원되며, 이는 감소된 반응시간, 더욱 쉬운 반응마무리(work-up) 과정 및 라세믹화 없이 증가된 선택성 및 반응성을 제공한다. 상기 방법에서 사용되는 용매는 알코올성 용매 또는 디옥сан으로부터 선택된다.
- [0164] 선택적으로, 상기 니트로 화합물은, 불활성 용매의 존재하에서 수소화 촉매를 사용하여 수소 전이제로서 암모늄 포르메이트의 사용에 의하여, 입체배열(stereoconfiguration)을 유지하면서 아민으로 환원시킬 수 있다. 사용되는 적합한 불활성 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 부탄올과 같은 알코올 용매 또는 아세토니트릴, DMF, DMSO, THF와 같은 극성 비양자성 용매로부터 선택될 수 있다. 적합하게는, 상기 수소화 촉매는 카본, 클레이, 실리카 또는 알루미나 상에 지지된 팔라듐, 백금, 루테늄 또는 로듐과 같은 귀금속 촉매를 포함한다. 상기 환원은 약 25°C 내지 사용된 용매의 환류 온도 부근 범위의 온도에서 적합하게 수행된다.

- [0165] 선택적으로, 상기 니트로 기는 PtO<sub>2</sub> 또는 Pt/C와 같은 귀금속 촉매의 존재하에서, THF, 틀루엔, 알코올성 용매 또는 이들의 혼합물과 같은 적절한 용매의 존재하에서, 불균일(heterogeneous) 촉매적 수소화에 의해 아민 기로 선택적으로 환원시킬 수 있다. 상기 환원은 60°C 이하; 바람직하게는 40°C 이하, 가장 바람직하게는 30°C 이하에서 수행된다.
- [0166] 화학식 VI의 아닐린은 포름산 또는 포름산/아세틱 안하드리드를 사용하여 라세믹화 없이 포르밀화시킨다. 본 발명의 제조방법에 있어서, 포름산 및 아세틱 안하드리드의 혼합물이 사용된다. 상기 포르밀화는 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 및 에틸렌 클로라이드와 같은 할로겐화 탄화수소, 틀루엔 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소, 에테르, 에틸 아세테이트로부터 선택된 불활성 유기 용매 또는 용매 혼합물의 존재하에서, 혹은 용매 비존재하에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 틀루엔-THF의 혼합물 중에서, 냉각 내지 가열 온도, 바람직하게는 20-30°C의 온도에서 바람직하게 수행된다.
- [0167] 상기 화합물 VII은 화학식 VIIa의 화합물로서 그의 산부가염의 형태로 단리될 수 있다.
- [0168] 전형적으로, R<sub>1</sub>이 벤질 또는 치환된 벤질일 경우, 화학식 I의 아르포르모테롤로 화학식 VII의 탈보호화를 위한 바람직한 방법은 팔라듐, 팔라듐 히드록시드, 활성탄 상의 팔라듐, 알루미나 상의 팔라듐, 백금, 활성탄 상의 백금 및 라니 니켈과 같은 촉매를 사용한 촉매적 환원(catalytic reduction)이다. 사용되는 용매는 알킬 아세테이트, 저급 알킬아민, 알코올, 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소, 헤테로사이클, 디알킬에테르, 산, 물과 수온화성 용매와의 혼합물, 이온성 액체, 할로겐화 용매(halogenated solvent) 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.
- [0169] 본 발명의 제조방법은 화학식 I의 아르포르모테롤을 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 상기 산부가염은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 피발산(pivalic acid)과 같은 무기산, 및 푸마르산, 타르타르산, 아세트산, 옥살산, 말론산, 만델산, 숙신산, 말레산, 젖산, 구연산, 메탄술폰산, p-히드록시벤조산, 글루탐산, p-톨루엔술폰산, 바람직하게는 푸마르산 및 타르타르산과 같은 유기염을 포함한다.
- [0170] 본 발명의 제조방법에 의해 얻어진 아르포르모테롤은 다른 디아스테로머들이 없다.
- [0171] 상기 포르모테롤의 다른 디아스테로머들은 아르포르모테롤을 위하여 상기에 제공된 합성 프로토콜에 따라 적절한 에난티오머를 반응시켜 제조될 수 있다.
- [0172] 본 발명의 다른 태양에 따라, 상기에서 기술된 아르포르모테롤 또는 그의 산부가염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0173] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 약제에 있어서의 상기에서 기술된 아르포르모테롤 또는 그의 산부가염의 용도가 제공된다.
- [0174] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 천식 또는 COPD(만성 폐색성 폐 질환) 치료에 있어서의, 상기에서 기술된 아르포르모테롤 또는 그의 산부가염의 용도가 제공된다.
- [0175] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 천식 또는 COPD 치료용 약제의 제조에 있어서의, 상기에서 기술된 아르포르모테롤 또는 그의 산부가염의 용도가 제공된다.
- [0176] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 천식 또는 COPD의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기에서 기술된 아르포르모테롤 또는 그의 산부가염을 투여하는 것을 포함하는 천식 또는 COPD의 치료방법이 제공된다.
- [0177] 본 발명은 하기 비-제한적인 실시예에 의해 더욱 상세히 설명된다.
- [0178] 실시예 1**
- [0179] 단계 1. (R)-N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸) 아민 염산염의 제조
- [0180] 제조-1
- [0181] 4-메톡시 폐닐 아세تون(50 kg, 0.305 M), 소듐 아세테이트 3수화물(62 kg, 0.455M)을 아세트산(170 kg) 및 메탄올(160 lit)을 함유하는 반응기에 가하였다. 상기 반응 혼합물을 0-5°C로 냉각하였다. 온도를 0-5°C 사이로 유지하면서, 벤질아민(36 kg, 0.336M)을 상기 반응기에 서서히 가하였다. 2 시간 동안 0-5°C에서 교반한 후, 온도를 10°C 이하로 유지하면서 상기 반응 혼합물을 소듐 보로히드리드(25 kg, 0.657M)로 처리하고, 2 시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(500 lit)로 희석하고, 30°C 이하에서 수산화나트륨 용액(150 lit의 물

중의 70 kg의 수산화나트륨)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드(200 lit)로 2회 추출하고, 물로 세척하고, 감압하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트(200 lit)에 용해시키고, 10-15°C로 냉각하고, IPA+HCl를 사용하여 반응 혼합물의 pH를 1-2로 조절하였다. 상기 고체를 여과에 의해 단리하고, 건조하여 표제 화합물을 염산염으로서 얻었다. (50 Kg, 56.5 %)

[0182] 제조-2

[0183] 4-메톡시 폐닐 아세톤(200 gms, 1.219moles), 벤질아민(124 gms, 1.158 moles), 라니-니켈(30 gms) 및 메탄올(1.4 lit)을 오토클레이브에 넣었다. 65-70°C에서 6 - 8 시간 동안 10 kg의 수소 압력을 적용하여 상기 반응 혼합물을 수소화시켰다. 상기 반응 혼합물을 25-30°C로 냉각하였다. 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 맑은 여액을 IPA-HCl로 산성화하였다. 상기 반응 혼합물을 50°C 이하에서 감압하에서 농축하였다. 에틸 아세테이트(1.2 lts)를 가하고, 중류를 계속하여 잔사를 얻었다. 상기 잔사를 에틸 아세테이트(0.4 lit)와 함께 30 분 동안 50°C에서 교반한 후, 2 시간 동안 25-30°C에서 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 단리하고, 에틸 아세테이트(0.2 lit)로 세척하고, 건조하여 표제 화합물을 염산염으로서 얻었다. (220 gms, 62 %)

#### [0184] 단계 2. (R)-N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸)아민 만델레이트의 제조

[0185] 상기 염산염(50 Kg)을 20% 수산화나트륨 수용액으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 세척하고, 유기층을 증발시켰다. 얻어진 잔사를 메탄올(500 lits)에 용해시켰다. L-만델산(26.16Kg, 0.172M)을 가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 용액을 25-30°C로 냉각하고, 18-20 시간 동안 교반하고, 만델레이트 염을 여과해냈다. 메탄올로부터 3회 재결정하여 99.9%의 에난티오머 순도를 갖는 13.5 Kg의 표제 화합물을 얻었다.

#### [0186] 실시예 2

##### [0187] (R)-N-페닐에틸-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸)아민 염산염의 제조

[0188] 실시예 1, 제조 1에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여, R-(+)-페닐 에틸아민(500 gms, 4.132M)으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0189] 수율: 500 gms (45.16%)

#### [0190] 실시예 3

[0191] (R)-N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸) 아민 만델레이트(13.5Kg, 0.033M)을 67.5 lit의 물 중에서 교반하였다. 20% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 상기 반응 혼합물을 pH 9-10으로 염기성화하고, 디클로로메탄(67.5 lit)으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 분리하고, 물로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켰다.

##### [0192] 4-벤질옥시-3-니트로-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸)아미노]아세토페논의 제조

[0193] 아세톤(125 lit) 중의 4-벤질옥시-3-니트로-α-브로모아세토페논(12.5Kg, 0.0358M), 탄산칼륨(7.0 Kg, 0.050M), 요오드화칼륨(0.75Kg) 및 (R)-N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시 폐닐 에틸) 아민(8.5 Kg, 0.0334M)을 3 시간 동안 25-30°C에서 교반하였다. 불용물을 여과에 의해 제거하였다. 상기 맑은 여액을 증발시키고, 잔사를 디클로로메탄(7.5lit) 및 물(7.50 lit)로 분획하였다. 상기 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 증발시켜 상기 표제 화합물을 얻었다.

#### [0194] 실시예 4

##### [0195] 4-벤질옥시-3-니트로-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸)아미노메틸]벤질 알코올의 제조

[0196] 테트라히드로푸란(500 ml) 및 R-메틸옥사자보롤리딘(42 ml)을 반응기에 가하였다. 상기 반응 혼합물을 -10°C로 냉각하였다. 보란-디메틸 설피아이드 복합체(110 ml)를 서서히 가하였다. 500 ml THF 중의 4-벤질옥시-3-니트로-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시 폐닐 에틸) 아미노] 아세토페논(100gms, 0.19M)의 용액을 상기 반응 혼합물에 -10 내지 -5°C에서 서서히 가하였다. 상기 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 추가로 교반하고, 2 % 수성 HCl(500

ml)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 1.0 리터의 톨루엔으로 추출하고, 물로 세척하고, 맑은 여액을 40°C 이하에서 감압하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다.(95 gms, %)

### [0197] 실시예 5

#### [0198] 3-아미노-4-벤질옥시-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸)아미노메틸]벤질 알코올의 제조

i) 히드라진 수화물의 사용(표준 대기압)

[0200] 4-벤질옥시-3-니트로-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸)아미노메틸] 벤질 알코올(100 gms, 0.19M), 히드라진 수화물(50gms, 1.56M), 중성(neutral) 알루미나(20gms), 챠콜(10 gms), 물(50 ml) 및 메탄올(500 ml)을 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 50°C로 가열하였다. 50 ml 메탄올 중의 염화제이철(ferric chloride)(2 gms, 0.012M)의 용액을 55-60°C에서 서서히 가하였다. 상기 반응 혼합물을 하이플로(hyflo) 상에서 여과하고, 맑은 여액을 증발시켰다. 얻어진 잔사를 1.0-lit 톨루엔 중에 용해시키고, 물로 유기 추출물을 세척하고, 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. (75 gms, 79%)

[0201] ii) 5% Pt/C 사용 (촉매적 수소화).

[0202] 4-벤질옥시-3-니트로-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸)아미노메틸] 벤질 알코올(165 gms, 0.313M), 카본(16.5 gms) 상의 5% 백금 및 THF(0.66 lit)를 수소화기 중에서 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 2 kg의 압력을 7-10 시간 동안 적용하여 25-30°C에서 수소화시켰다. 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 맑은 여액을 증발시켰다. 상기 잔사를 톨루엔(0.825 lit) 중에 용해시키고, 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. (125 gms, 80%)

[0203] iii) 암모늄 포르메이트 사용

[0204] a) DMF 중에서

[0205] DMF(500 ml) 중의 4-벤질옥시-3-니트로-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸) 아미노메틸] 벤질 알코올(100 gms, 0.19M)의 용액에, 10% Pd/C를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 40°C로 가열하고, 암모늄 포르메이트(36 gms, 0.57M)를 1 시간 내에 조금씩 가하였다. 상기 반응 혼합물을 70-75°C로 1 시간 동안 서서히 가열하고, 50°C로 냉각하였다. 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 맑은 여액을 증발시켰다. 상기 잔사를 물(500 ml) 중에서 교반하고, 액체 암모니아를 사용하여 염기성화하였다. 상기 반응 혼합물을 1.0-lit 톨루엔으로 추출하고, 물로 유기 추출물을 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. (80 gms, 84.21%)

[0206] b) SPDS (변성 알코올(Specially Denatured alcohol)) 중에서

[0207] SPDS(1.0 lit) 중의 4-벤질옥시-3-니트로-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸) 아미노메틸] 벤질 알코올(100 gms, 0.19M)의 용액에, 10% Pd/C를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 40°C로 가열하고, 암모늄 포르메이트(36 gms, 0.57M)를 1 시간 내에 조금씩 가하였다. 상기 반응 혼합물을 70°C로 1 시간 동안 서서히 가열하고, 50°C로 냉각하였다. 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 맑은 여액을 증발시켰다. 상기 잔사를 물(500 ml) 중에서 교반하고, 액체 암모니아를 사용하여 염기성화하였다. 상기 반응 혼합물을 1.0-lit 톨루엔으로 추출하고, 물로 유기 추출물을 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. (78 gms, 83%)

### [0208] 실시예 6

#### [0209] 4-벤질옥시-3-포르밀아미노-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸)아미노메틸]벤질 알코올의 제조

[0210] 3-아미노-4-벤질옥시-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸)아미노메틸] 벤질 알코올(100 gms, 0.2M), 톨루엔 0.2 lit 및 0.2 lit의 THF를 반응기에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 15°C로 냉각하고, 온도를 20°C 이하로 유지하면서 35ml의 3:2 포름산-아세틱 안히드리드를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 20-30°C에서 1시간 동안 추가로 교반하고, 감압하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 톨루엔(0.65 lit)에 용해시키고, 액체 암모니아를 사용하여 염기성화하였다. 상기 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 35°C 이하에서 감압하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다. (100 gms, 94.66%)

### [0211] 실시예 7

[0212] **아르포르모테롤의 제조**

[0213] 4-벤질옥시-3-포르밀아미노-α-[N-벤질-N-(1-메틸-2-p-메톡시페닐에틸)아미노메틸]벤질 알코올(120gms, 0.23M), 10% Pd/C(12 gms) 및 변성 주정(denatured spirit)(0.6 lit)을 오토클레이브에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 25-30°C에서 3 시간 동안 4 kg의 수소 압력을 적용하여 수소화시켰다. 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 맑은 여액을 40°C 이하에서 감압하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다. (63 gms, 80%).

[0214] **실시예 8**

[0215] **아르포르모테롤 타르트레이트의 제조**

[0216] 아르포르모테롤 염기(60 gms, 0.17M), 480 ml IPA, 120 ml 톨루엔 및 60 ml 종류수 중의 L(+)-타르타르산(25.6 gms, 0.17M)의 용액을 25-30°C에서 2 시간 동안 교반하고, 40°C-45°C에서 3 시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 25-30°C로 냉각하고, 20°C로 30 분 동안 추가로 냉각하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 단리하여 표제 화합물을 얻었다. (60 gms, 70%).

[0217] 상기 타르트레이트 염을 뜨거운 50% IPA-물(0.3 lit)에 용해시키고, 전과 같이 냉각하고, 여과하여 아르포르모테롤 타르트레이트를 얻었다. (30 gms, 50 % w/w). 99% 이상의 에난티오머 순도를 가짐.

[0218] 본 발명이 첨부된 특허청구범위의 범위 내에서 변형될 수 있음이 이해될 것이다.