

## 에피나스틴 항히스타민제의 합성법 개선

백두종\* · 김문식†

상명대학교 자연과학대학 화학과

†(주)참조아 합성연구소

(접수 2010. 3. 23; 수정 2010. 5. 4; 게재확정 2010. 6. 4)

## Improvement of the Synthetic Route for Epinastine Antihistamine

Du-Jong Back\* and Moon-Sik Kim†

Department of Chemistry, College of Natural Sciences, Sangmyung University, 7 Hongji-Dong, Jongno-Gu, Seoul 110-743, Korea

†Synthetic Research Lab, Charm Jo-A, Co. Ltd., 136-2 Jubuk-Ri, Yangji-Myun, Cheoin-Gu, Yongin, Gyeonggi-Do 449-822, Korea

(Received March 23, 2010; Revised May 4, 2010; Accepted June 4, 2010)

**요약.** 본 연구에서는 제2세대 항히스타민제인 에피나스틴 염산염의 대량합성을 위한 개선된 합성법을 제시하였다. 기존의 합성경로는 중요중간체인 aminomethyl 유도체를 합성하기 위해 독성이 매우 강한 phosgene과 sodium cyanide 및 폭발 위험성이 있으며 고가인 aluminum chloride와 lithium aluminum hydride 등 대량합성에 부적합한 위험물질을 사용해야 하는 단점이 있다. 이를 해결하기 위해서 먼저 phthalimidomethyl 유도체를 합성한 다음 염산 또는 methylhydrazine을 사용하여 phthalyl 기를 용이하게 제거하는 방법으로 aminomethyl 유도체를 합성하였고, 이 과정에서 위험물질 및 고가의 반응물의 사용을 배제하였는데 이는 산업상 매우 유용한 개량방법이라 하겠다.

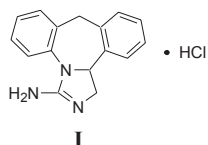
**주제어:** 에피나스틴 염산염, 항히스타민제, 합성, 공정개선

**ABSTRACT.** In this study, the improved large-scale synthetic route for epinastine hydrochloride, the second-generation antihistamine, was developed. The original synthetic route involves the synthesis of an aminomethyl derivative, the main intermediate, and in this process hazardous materials such as very toxic phosgene and sodium cyanide along with the explosive and expensive aluminum chloride and lithium aluminum hydride were used. In order to improve the synthetic route, we developed industrially very useful process to prepare the aminomethyl intermediate by the synthesis of the phthalimidomethyl derivative first and easy removal of the phthalyl group using hydrochloric acid or methyl hydrazine, and hazardous materials and expensive reagents were excluded in this process.

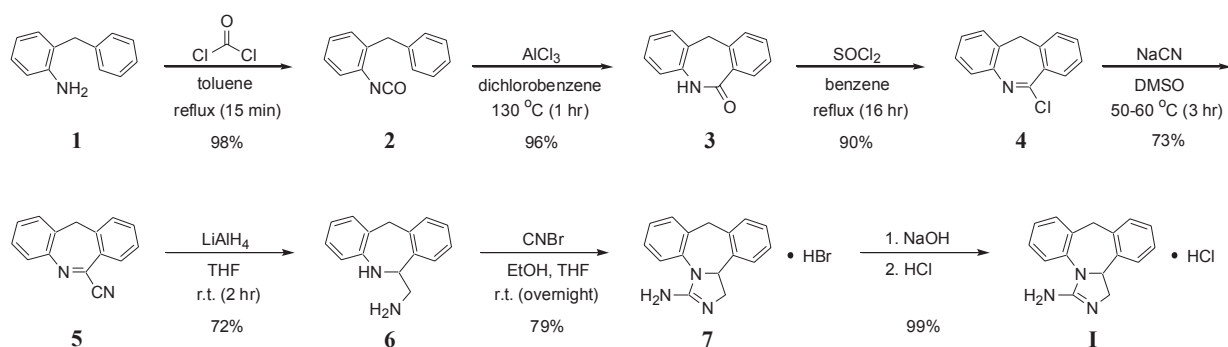
**Keywords:** Epinastine hydrochloride, Antihistamine, Synthesis, Process development

## 서론

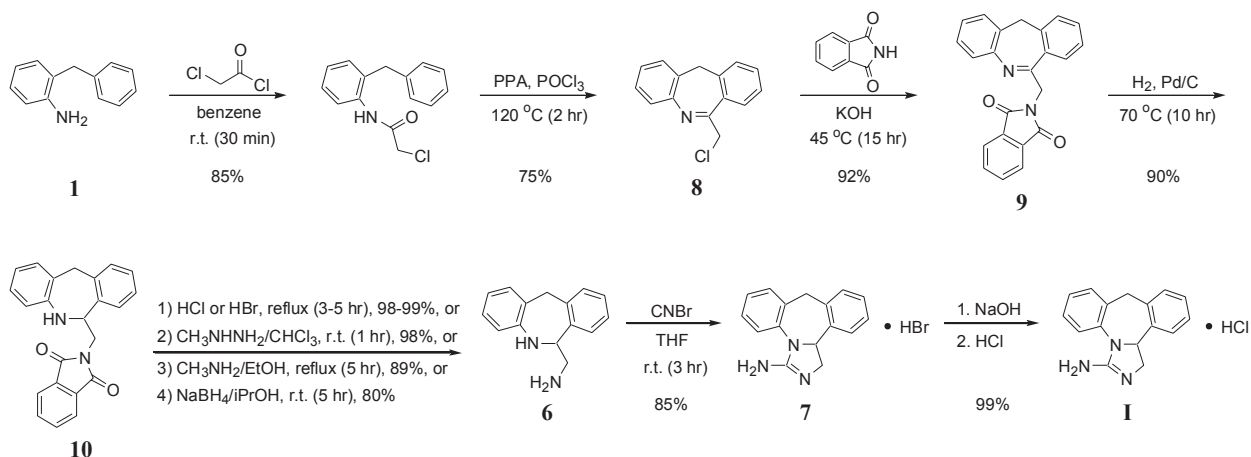
에피나스틴 염산염(epinastine hydrochloride, 3-amino-9,13b-dihydro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]zepine hydrochloride, **I**)은 졸음 및 무기력을 유발하는 제1세대와 달리 그러한 부작용이 없는 제2세대 항히스타민제(histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist)로서 guanidine 기를 가지고 있는 새로운 사환계 화합물이다.



히스타민은 초기 알레르기반응에서는 조직의 비만세포(mast cell)로부터 방출되고 후기 알레르기반응에서는 호염기성세포(basophile)에서 주로 방출되는 매개체로서 H<sub>1</sub>-수용체와 반응하여 평활근수축, 모세관투과성 증가, 뉴런(neuron)염증 및 피부 가려움증 등을 유발한다.<sup>1,2</sup> 따라서 항히스타민제는 비만세포 및 히스타민이 중요 역할을 하는 아토피 피부염과 같은 피부소양증 질환의 치료에 가장 먼저 사용되는 약물이다.<sup>3</sup> 에피나스틴 염산염은 H<sub>1</sub>-수용체에 대한 강한 친화력으로 인한 항히스타민 작용과 더불어 후기 알레르기성 염증반응을 차단하는 작용을 가진 항알레르기제로서, 기관지 천식, 피부소양증, 알레르기성 비염 및 결막염, 두드러기, 습진, 부염, 양진, 소양을 수반한 심상성 건선 등에도 효과적이다.<sup>4,5</sup> 시장동향은 전체 항히스타민제 시장 중 에피나스틴 제제



**Scheme 1.** Medicinal chemistry route to epinastine hydrochloride (**I**)



**Scheme 2.** Commercial route development of epinastine hydrochloride (**I**)

가 일본에서 약 260억엔에 달하고 있고, 국내 시장의 경우 약 30억원의 규모이며 최근 들어 그 시장점유율은 빠르게 증가하고 있다.<sup>6</sup> 이에 따라 에피나스틴 염산염의 효과적인 합성법을 개발하기 위한 필요성이 크게 대두되었는데 본 논문에서는 이의 안전하면서도 저렴한 합성공정을 확립하고자 하였다.

## 결과 및 고찰

### 기존의 합성경로

에피나스틴 염산염의 의약화학적 합성경로는 Boehringer Ingelheim에 의해 최초로 발표되었는데 그 과정을 *Scheme 1*에 나타내었다.<sup>7</sup> 이를 설명하면 출발물질인 2-benzylaniline(**1**)을 phosgene과 반응시켜 isocyanate 화합물 **2**를 제조하고 이를 aluminum chloride 존재 하의 Friedel-Craft 반응에 의해 6(5H)-morphanthridinone(**3**)으로 전환하였다. 이 화합물을 thionyl chloride와 환류반응시키고, 얻어진 chloride 화합물 **4**로부터 sodium cyanide와의 반응에 의해 cyano 화합물 **5**를 합성하였다. 이 화합물을 lithium aluminum hydride로 환원하여 중요 중간체인 6-aminomethyl-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepine(**6**)을 얻고 이를 cyanogen bromide와 반응시켜 브롬산염 **7**을

얻은 다음 최종 단계에서 염산염 형태로 변형시켜 목적물인 에피나스틴 염산염(**I**)을 얻는 것을 특징으로 한다. 그러나 이러한 방법은 독성이 매우 강한 phosgene과 sodium cyanide를 사용하고 또 물 및 공기 중의 수분과의 반응성이 매우 커 폭발 위험성이 있으며 고가인 aluminum chloride와 lithium aluminum hydride를 사용해야 하는 단점이 있다.

### 대량생산을 위한 합성경로

따라서 이러한 문제점을 해결하기 위하여 안전하고 생산원가가 낮아 대량생산이 가능한 용이한 방법을 고안하여 다음과 같은 합성전략을 수립하였다(*Scheme 2*). 먼저 benzylaniline(**1**)으로부터 공지의 방법<sup>8</sup>에 의해 얻어진 6-chloromethyl-5H-dibenz[b,e]azepine(**8**)을 염기 조건 하에서 phthalimide와 반응시켜 화합물 **9**를 얻고 이어서 수소화 반응에 의하여 화합물 **10**을 합성하였다. 이 화합물에서 phthalyl 기를 1) 무기산, 즉 염산 또는 브롬산 하에서 가열하여 제거하거나, 2) methylhydrazine, phenylhydrazine 등의 hydrazine 유도체, 또는 3) methylamine 등의 amine 류, 또는 4) sodium borohydride로 분해하여 용이하게 제거하는 방법으로<sup>9</sup> 중간체 화합물 **6**을 80 - 99%의 높은 수율로 합성하였다. 이 중 특히 염산 또는

methylhydrazine에 의한 phthalyl 기 제거방법이 98 - 99%의 높은 수율을 보였으며 반응물이 저렴하였고 생산공정 상의 문제점도 작아서 가장 최적의 방법이라 판단되었다. 이 화합물로부터 Scheme 1에서와 같은 방법으로 최종 목적물인 에피나스틴 염산염(I)을 용이하게 합성할 수 있었다.

## 결론

본 연구에서는 에피나스틴 염산염의 대량합성을 위한 개선된 합성법을 제시하였다. 기존의 합성경로는 중요중간체인 aminomethyl 유도체 6을 합성하기 위해서 대량합성에 부적합한 위험물질로서 독성이 매우 강한 phosgene과 sodium cyanide 및 수분과의 반응성이 크고 고가인 aluminum chloride와 lithium aluminum hydride를 사용해야 하는 문제점이 있다. 이를 해결하기 위해서 먼저 phthalimidomethyl 유도체 9를 합성한 다음 염산 또는 methylhydrazine을 사용하여 phthalyl 기를 용이하게 제거하는 방법으로 aminomethyl 유도체 6을 합성하는 본 기술을 완성하였고, 이 과정에서 위험물질 및 고가의 반응물의 사용을 배제하였는바 이는 산업상 매우 유용한 개량방법이라 하겠다.

## 실험

### 시약 및 기기

시약과 용매는 1급 이상의 시약을 정제하지 않고 사용하였다. Thin-layer chromatography (TLC)는 Merck silica gel 60 F-254 코팅유리판(0.25 mm)을 사용하였고 자외선, 요오드, phosphomolybdic acid로 발색하여 관찰하였다. 용점은 Thomas-Hoover 모세관 용점 측정기로 측정하였고 보정하지 않았다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 Bruker AMX-R300 Spectrometer (300 MHz)에서 CDCl<sub>3</sub>를 용매로 사용하여 측정하였으며, chemical shift는 δ 척도로서 ppm으로 표기하였고 중첩피크는 다음과 같이 약자로 표기하였다: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; t, triplet; m, multiplet; bs, broad singlet.

### Epinastine hydrochloride (I)의 합성

**6-Phthalimidomethyl-5H-dibenz[b,e]azepine:** 98% Phthalimide 1.537 kg (10.45 mol), 85% potassium hydroxide 0.789 kg (11.95 mol)을 dimethylformamide (DMF) 7.0 L에 가하고 80 °C로 가열하여 녹인 다음 45 °C로 냉각하였다. 이 혼합액에 6-chloromethyl-5H-dibenz[b,e]azepine<sup>8</sup> 2.000 kg (8.274 mol)을 가하고 45 °C에서 15 시간 교반하였다. 반응 완료 후 물 12.5 L를 덩어리가 뭉치지 않도록 교반속도 250 - 300 rpm을 유지하면서 2 시간에 걸쳐 서서히 적가한 다음 실온에서 2 시간 더 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 정제수 6 L로 2회 세척한 후 50 - 60 °C에서 24 시간 진공건조하여 목적화합물

2.669 kg (수율 92%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.06-7.15 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.60 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.88 (m, 2H).

### 6-Phthalimidomethyl-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepine:

6-Phthalimidomethyl-5H-dibenz[b,e]azepine 2.500 kg (7.094 mol)을 DMF 12.5 L에 가하고 10% palladium charcoal 0.28 kg을 서서히 가한 다음 가압반응부에서 수소가스를 채워 수소압을 10 기압으로 유지하면서 70 °C에서 10 시간동안 교반하였다. 반응 완료 후 여과하여 여액을 감압에 의해 제거하고 잔사를 acetone 12.5 L에 가한 다음 하룻밤 교반하였다. 잔사를 여과하고 감압건조하여 목적화합물 2.250 kg (수율 90%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.87 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz), 4.27-4.31 (m, 2H), 4.47 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz), 5.20-5.24 (m, 1H), 6.45 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.61 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.92 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.18-7.26 (m, 4H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H).

**6-Aminomethyl-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepine:** 이하 방법 1 ~ 6에서 6-phthalimidomethyl-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepine을 출발물질로 사용하였고 수율 비교를 위해서 동일한 질량을 사용하였다.

(방법 1) 출발물질 1.064 kg (3.002 mol)을 20% 염산 10.0 L에 가하고 서서히 가열하여 5 시간동안 환류교반한 후 실온으로 냉각하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거하고 여액을 dichloromethane 15.0 L로 추출하였다. 유기층을 정제수 15.0 L와 포화식염수 15.0 L로 연이어 세척한 후 무수 magnesium sulfate를 가하여 수분을 제거하고 여과한 다음 고체를 dichloromethane 3.0 L로 깨끗이 세척하였다. 여액을 모두 합하고 감압농축하여 오일상의 목적화합물 0.667 kg (수율 99%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.5-2.3 (bs, 3H), 3.13 (dd, 1H, *J* = 12.5, 8.6 Hz), 3.27 (dd, 1H, *J* = 12.5, 4.5 Hz), 3.92 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 4.34 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 4.74 (dd, 1H, *J* = 8.5, 4.4 Hz), 6.63-6.72 (m, 2H), 6.96-7.08 (m, 2H), 7.09-7.26 (m, 4H).

(방법 2) 출발물질 1.064 kg (3.002 mol)을 36% 브롬산 5.0 L와 acetic acid 5.0 L의 혼합액에 가하고 3 시간 환류교반 후 실온으로 냉각하였다. 이하 방법 1과 동일한 work-up 과정을 거쳐 오일상의 목적화합물 0.661 kg (수율 98%)을 얻었다.

(방법 3) 출발물질 1.064 kg (3.002 mol)을 chloroform 9.0 L에 녹이고 methylhydrazine 1.382 kg (30.0 mol)을 가한 다음 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 완료 후 여과하여 불용성 물질을 제거하고 여액을 정제수 3.0 L와 포화식염수 3.0 L로 연이어 세척하였다. 여기에 무수 magnesium sulfate를 가하여 수분을 제거하고 여과한 다음 고체를 chloroform 1.5 L로 깨끗이 세척하였다. 여액을 모두 합하고 감압농축하여 오일상의

목적화합물 0.660 kg (수율 98%)을 얻었다.

(방법 4) 출발물질 1.064 kg (3.002 mol)을 chloroform 9.0 L에 녹이고 phenylhydrazine 3.244 kg (30.0 mol)을 가한 다음 실온에서 1 시간 교반하였다. 이하 방법 3과 동일한 work-up 과정을 거쳐 오일상의 목적화합물 0.660 kg (수율 98%)을 얻었다.

(방법 5) 출발물질 1.064 kg (3.002 mol)을 ethanol 7.5 L에 녹이고 methylamine 0.932 kg (30.0 mol)을 가한 다음 5 시간 동안 환류교반한 후 실온으로 냉각하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거하고 여액을 감압증류하여 ethanol을 제거하였다. 잔사를 dichloromethane 6.0 L에 녹이고 용액을 정제수 1.5 L와 포화식염수 1.5 L로 연이어 세척하였다. 여기에 무수 magnesium sulfate를 가하여 수분을 제거하고 여과한 다음 고체를 chloroform 1.5 L로 깨끗이 세척하였다. 여액을 모두 합하고 감압농축하여 오일상의 목적화합물 0.600 kg (수율 89%)을 얻었다.

(방법 6) 출발물질 1.064 kg (3.002 mol)을 isopropanol 7.5 L에 녹이고 sodium borohydride 0.340 kg (9.0 mol)을 용액이 넘치지 않도록 서서히 가하면서 교반하였다. 완전히 가한 다음 실온에서 5 시간 더 교반하여 반응이 완료되면 고체를 여과하여 제거하고 여액을 감압증류하여 isopropanol을 제거하였다. 이하 방법 5와 동일한 work-up 과정을 거쳐 오일상의 목적화합물 0.540 kg (수율 80%)을 얻었다.

**Epinastine hydrobromide:** 6-Aminomethyl-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepine 0.673 kg (3.000 mol)을 ethanol 6.0 L에 녹이고 0 - 5 °C로 냉각하였다. cyanogen bromide 0.318 kg (3.002 mol)을 tetrahydrofuran 2.5 L에 녹이고 이 용액을 0 - 5 °C를 유지하면서 상기 용액에 서서히 적가하였다. 온도를 실온으로 올려 3 시간 교반한 후 생성된 결정을 여과하였다. 잔사를 ether 5.0 L로 세척하여 목적화합물 0.840 kg (수율 85%)을 얻었다.

**Epinastine hydrochloride:** 상기에서 얻어진 epinastine hydrobromide를 toluene 용액 중에서 sodium hydroxide 수용액으로 처리하여 epinastine을 얻었다. 생성된 epinastine을 ethanol에 녹이고 염화수소 기체로 포화시키면 결정이 얻어지는데 이 결정을 여과하고 ether로 세척하여 최종화합물인 epinastine hydrochloride를 얻었다. 융점 272 - 273 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.48 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.45 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 7.11-7.50 (m, 8H), 8.41 (bs, 2H).

**감사의 글.** 본 논문은 2008년도 상명대학교 자연과학연구소의 연구비를 지원받아 수행되었습니다.

## REFERENCES

1. Simmons, F. E. R.; Simmons, K. J. *New Engl. J. Med.* **1994**, *330*, 1663.
2. Grant, J. A.; Danielson, L.; Rihoux, J. P.; DeVos, C. A. *Allergy* **1999**, *54*, 700.
3. van Bever, H. P. *Eur. J. Pediatr.* **1992**, *151*, 870.
4. Amon, U.; Gibbs, B. F.; Buss, G.; Nitschke, M. *Inflamm. Res.* **2000**, *49*, 112.
5. Kamei, C.; Akagi, M.; Mio, M.; Kitazumi, K.; Izushi, K.; Masaki, S.; Tasaka, K. *Immunopharm. Immunotoxicol.* **1992**, *14*, 191.
6. Data from IMS Health Korea (2009).
7. (a) Walther, G.; Schneider, C. S.; Weber, K.-H.; Fugner, A. Heterocyclic compounds, processes for their preparation and pharmaceutical compositions containing them. UK Patent Application GB 2,071,095, Sept. 16, 1981. (b) Walther, G.; Schneider, C. S.; Weber, K.-H.; Fugner, A. Fused Dibenzimidazolo Compounds, Compositions and Use. U. S. Patent 4,313,931, Feb. 2, 1982.
8. van der Burg, W. J.; Bonta, I. L.; Delobelle, J.; Ramon, C.; Vargaftig, B. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 35.
9. Ikeda, S.; Takahashi, Y. Method for Preparing 6-Aminomethyl-6,11-dihydro-5H-dibenz[b,e]azepine. U. S. Patent 7,196,193 B2, Mar. 27, 2007.