

4-염화페닐 아세트산을 이용한 염산 아젤라스틴의 합성

지 현 · 정노희[†]

충북대학교 공과대학 공업화학과
(2012년 8월 20일 접수 ; 2012년 9월 22일 수정 ; 2012년 9월 25일 채택)

Synthesis of Azelastine·HCl from 4-Chlorophenyl Acetic Acid

Hyun Ji · Noh-Hee Jeong[†]

*Department of Engineering Chemistry, College of Engineering
Chungbuk National University Chemistry
Cheong-ju 361-763, Korea*

(Received August 20, 2012 ; Revised September 22, 2012 ; Accepted September 25, 2012)

요약 : 본 연구에서는 H1-길항체로 알려진 항히스타민제의 일종인 염산 아젤라스틴을 합성하기 위하여 phthalic anhydride, 4-chlorophenylacetic acid, hydrazine ·2HCl를 이용하여 4단계 반응을 거쳐 합성하였다. 첫 번째 반응은 카르복실기와 히드록실기가 제거되는 반응이고, 두 번째 반응은 3-(4-chlorobenzylidene)phthalide의 비누화 반응이다. 세 번째 반응은 일차아민의 친핵성 첨가반응이 일어나는 반응이며, 네 번째 반응은 *N*-methyl-1-aza-bicyclo[3,2,0]heptane에 세 번째 반응의 생성물을 첨가하여 반응시키면 4-(4-chlorobenzyl)-1-(2*H*)phthalazinone가 합성되는 반응이다. 합성한 생성물을 FT-IR, ¹H-NMR을 이용하여 분석하였고, 80%의 수율로 합성물을 얻었다.

주제어 : 염산 아젤라스틴, 항히스타민제, H1-길항체, 4-클로로아세트 산,
4-(4-클로로벤질)-1(2H)프탈라진원.

Abstract : A kind of Antihistamines, Azelastine·HCl which known as modern H1-blockers, was synthesized by four step process using phthalic anhydride, 4-chlorophenylacetic acid, hydrazine·2HCl. The first step was the reaction of removing carboxyl group and hydroxyl group and the second step was saponification of 3-(4-chlorobenzylidene)phthalide. The third step was the nucleophilic addition reactions of primary amines and the fourth step was addition reaction of *N*-methyl-1-aza-bicyclo[3,2,0]heptane to 4-(4-chlorobenzyl)-1-(2*H*)phthalazinone. As a result, product was analyzed by FT-IR and ¹H-NMR and could be obtained with a yield of 80%.

Keywords : *azelastine·HCl, antihistamines, H1-blocker, 4-chlorophenylacetic acid, 4-(4-chlorobenzyl)-1-(2H)phthalazinone.*

[†]교신저자 (E-mail : nhjeong@cbnu.ac.kr)

1. 서론

기관지 천식은 임상학적으로는 가역적인 기도폐색의 증상을 보이고, 병태생리학적으로는 기도의 과민성이 존재하며 병리학적으로는 기도의 염증성 반응을 보이는 질환으로 정의된다[1-3]. 기관지 천식은 제 I 형 과민반응인데, 이는 비만세포나 호염기구표면에 면역글로불린의 한 종류인 IgE에 대한 고친화성 수용체인 FcεRI이 IgE항체, 항원과 결합하면 과립내의 여러 물질들을 분비해 기관지 천식 및 알레르기 비염을 일으키는 반응을 일컫는다[4-5]. 분비되는 물질로는 히스타민, 류코트리엔, 프로테오글리칸, 세린 프로테아이스 등이 있는데, 이 물질들은 기관지 수축, 점액분비 증가, 혈관확장, 혈관 투과성 증가 등을 일으킨다. 따라서, 일차적으로 기도 수축이 일어나고, 이차적으로 염증세포들이 기도에 침윤하여 천식 증세가 지속된다는 사실[6-10]이 밝혀짐에 따라서 비만세포나 호염기구로부터 화학물질 분비를 억제할 수 있는 약물의 개발이 이루어지고 있다.

기존의 항히스타민제인 아젤라스틴에 염산을 가하여 만든 염산 아젤라스틴은 경구 투여가 가능한 지속형 프탈라진으로 H1, H2, H3 세 종류의 특이 수용체가 존재하는 히스타민의 H1 수용체에 대하여 높은 특이성을 보이는 H1 길항제이며 류코트리엔 수용체에 대해서도 길항제로 작용하는 것으로 보고되고 있다[11-13]. 또한, 아젤라스틴 복용시 나타나는 졸림이나 구갈 등 부작용이 적고 장기 투여시에도 안전성이 확립되어 있어 좀 더 효과적인 제제로 각광 받고 있다. 염산 아젤라스틴의 임상적 효과에 대한 연구로는 Ollier 등에 의해 염산 아젤라스틴의 투여로 알레르기성 기관지 천식 환자들에서 조기 천식반응을 차단할 수 있음을 확인할 수 있었고, 히스타민에 의한 기관지 수축 반응의 정도도 경감시키는 효과가 있음이 알려졌으며 이러한 작용은 약제 복용을 중단한 후에도 상당기간 지속된다고 보고되고 있다[14-15].

본 논문에서는 수입에 의존하여 사용해오던 염산 아젤라스틴을 phthalic anhydride, 4-chlorophenyl acetic acid, hydrazine·2HCl 등을 사용하여 4단계 공정을 거쳐 합성한 후, FT-IR과 ¹H-NMR을 이용하여 분석하였다.

2. 실험

2.1. 재료

Phthalic anhydride와 4-chlorophenyl acetic acid를 출발물질로 하여, hydrazine ·2HCl를 사용하였으며, N-methyl-1-aza-bicyclo[3,2,0]heptane을 합성하기 위하여 1-methyl-2-pyrrolidine ethanol과 SOCl₂를 사용하였으며, 용매로는 sodium acetate, diphenyl oxide, NaOH, HCl을 사용하였다. 실험에 사용한 시약들의 등급과 제조사를 아래에 나타내었다.

Table 1. Used Materials in Synthesis

Materials	Grade(Assay%)	Makers
Phthalic anhydride	First grade	Duksan Pharm.
4-Chlorophenyl acetic acid	99%	Sigma-Aldrich
Hydrazine 2HCl	98%	Sigma-Aldrich
Thionyl Chloride	98%	SK chemical

2.2. 실험방법

염산 아젤라스틴을 합성하기 위해서는 4단계의 공정을 거쳐 합성이 이루어진다. 합성 메커니즘은 Scheme 1에서 나타내었다.

2.2.1. 3-(4-Chlorobenzylidene)phthalide의 합성

1단계 반응은 3-(4-chlorobenzylidene)phthalide를 합성하기 위한 공정으로, sodium acetate와 diphenyl oxide 용매하에 phthalic anhydride와 4-chlorophenyl acetic acid를 반응시켜 카르복실기와 히드록실기를 제거하는 반응이다.

Phthalic anhydride, 4-chlorophenyl acetic acid, sodium acetate, diphenyl oxide를 반응용기에 넣은 후, 240 °C까지 가온시켜 3 시간 동안 반응시킨다. 반응온도를 110 °C로 냉각시킨 후, hexane을 가하고 2 시간 동안 반응시키면 결정이 생성된다. 결정 생성물을 여과한 후 hexane으로 세척하고, 여과된 생성물을 4 시간 동안 건조하여 잔류용매인 diphenyl oxide를 제거하고 생성물인 3-(4-chlorobenzylidene)phthalide(CBZP)를 얻었다.

2.2.2. 2-(4-Chlorophenylacetyl)benzoic acid의 합성

2단계 반응은 2-(4-chlorophenylacetyl) benzoic acid를 합성하기 위한 공정으로, 1단계 생성물인 3-(4-chlorobenzylidene)phthalide에 NaOH와 HCl을 반응시켜 비누화 반응이 일어나는 단계이다.

1단계 반응 생성물인 CBZP와 NaOH, 증류수를 2 시간동안 환류 시킨 후, 반응온도를 25 °C 까지 냉각시킨다. 1 : 1로 희석한 HCl을 가하여 pH가 3.0 이하가 될 때까지 가한다. 이 때 생성된 흰색의 고체를 여과하고 증류수로 세척한 후, 5 시간 동안 건조하여 생성물인 2-(4-chlorophenyl acetyl)benzoic acid(CPAB acid)를 얻었다.

2.2.3. 4-(4-Chlorobenzyl)-1-(2H)-phthalazinone의 합성

3단계 반응은 4-(4-chlorobenzyl)-1-(2H)-phthalazinone을 합성하기 위한 공정으로, NaOH 수용액에 2-(4-chlorophenylacetyl) benzoic acid와 hydrazine·2HCl를 반응시키는 것으로, 일차 아민의 친핵성 첨가반응이 일어나는 단계이다.

2단계 반응 생성물인 CPAB acid를 hydrazine·2HCl, NaOH, 증류수와 반응시키고, 110 °C까지 가온시켜 3 시간 동안 환류시킨다. 증류수로 여과하고 여과된 고체를 증류수로 세척하면 4-(4-chlorobenzyl)-1-(2H) phthalazinone(CBPA)를 얻을 수 있다.

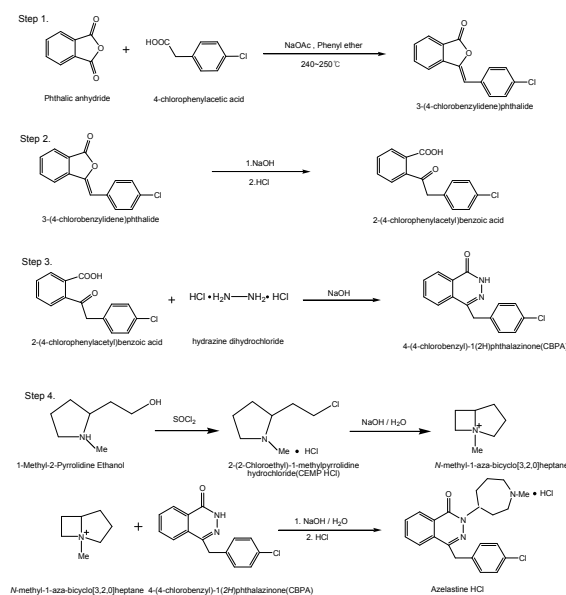
2.2.4. 염산 아젤라스틴의 합성

4단계 반응은 염산 아젤라스틴을 합성하는 공정으로, 1-methyl-2-pyrrolidine ethanol에 SOCl₂를 반응시켜 2-(2-chloroethyl)-1-methyl pyrrolidine hydrochloride를 얻는다. 얻어진 화합물에 NaOH와 증류수를 넣은 다음 중간 생성물인 N-methyl-1-aza-bicyclo[3,2,0] heptane를 합성한 후, 3단계 생성물인 CBPA를 가하여, 4-(4-chlorobenzyl)-2-(1-methylazepan-4-yl)phthalazinone-1-(2H)-hydrochloride인 염산 아젤라스틴을 합성한다.

SOCl₂와 1-methyl-2-pyrrolidine ethanol를 반응시킨다. 이 때, 반응온도가 15 °C 이상으로 올라가지 않게 주의한다. EtOH를 가하고 2 시

간 동안 교반한 후, 90~100 °C로 가온한다. 반응용액의 양이 대략 1/2 정도로 남으면 규조토로 여과하여 2-(2-chloroethyl)-1-methyl pyrrolidine hydrochloride(CEMP HCl)를 오일 상으로 얻는다. 이렇게 얻어진 생성물에 NaOH와 증류수를 가한 후, 반응온도를 75 °C까지 가온시키고 같은 온도로 2 시간 동안 교반한다. 반응물을 상온으로 식힌 후 잔존하는 미반응물을 여과한 후, 3단계 반응 생성물인 CBPA, NaOH, 증류수를 넣고 반응온도를 110 °C까지 가온시켜 2 시간 동안 환류시킨다. 이 후, 반응온도를 상온으로 냉각시킨 후 디클로로메탄을 가해 추출하고, 무수황산마그네슘과 활성탄을 가해 1 시간 동안 교반한 후 여과한다.

여과된 여액을 감압농축하면 중간 생성물인 아젤라스틴이 생성된다. 생성된 아젤라스틴에 이소프로필알코올을 가해 용해시킨 후, HCl을 넣고 천천히 교반하여 결정화시킨다. 생성된 고체를 여과하고 4 시간 동안 건조한 후, EtOH를 반응시켜 맑게 녹인 후 서서히 냉각시켜 결정화시킨다. 이 생성고체를 여과한 다음 4 시간 동안 건조하면 순수한 염산 아젤라스틴을 얻는다.



Scheme 1. Preparation of Azelastine·HCl from Phthalic anhydride.

2.3. 기기 분석

2.3.1. 적외선 스펙트럼(FT-IR)

각 단계별 생성물과 합성된 염산 아젤라스틴의 작용기를 확인하기 위하여, Jasco 480 plus 장치를 사용하여 분석하였으며, 시료는 KBr 디스크를 제작하여 측정하였다.

2.3.2. 수소핵자기공명 스펙트럼($^1\text{H-NMR}$)

염산 아젤라스틴의 합성여부를 확인하기 위하여 Bruker Avance III 400MHz 를 사용하였고, 용매로는 DMSO를 사용하여, 분자 내 서로 다른 종류의 ^1H 의 화학적 이동을 분석하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 염산 아젤라스틴의 합성

4단계 합성 공정을 거쳐 80 %의 수율로 흰색 결정형 고체형태의 염산 아젤라스틴을 얻었고, 각 단계별 생성물의 성상을 아래 표에 나타내었다.

Table 2. Physical Properties and Yield of Synthesized Benzylphthalazinone Derivatives from Phthalide

Compound	Appearance	MW	Yield(%)
CBZP	Pale yellow powder	256	60
CPAB acid	Red brown solid	274	82
CBPA	Apricot solid	270	80
Azelastine-HCl	White powder	418	24.5

3.2. 적외선 스펙트럼

4단계 생성물의 FT-IR 분석결과에서 볼 수 있듯이 3001.56 cm^{-1} 에서 Aromatic 피크를, 1738.51 cm^{-1} 에서 $-\text{C}=\text{O}-$ 신축 진동 피크를, 1247.66 cm^{-1} 에서 $-\text{C}-\text{N}-$ 신축 진동 피크를, 747.28 cm^{-1} 에서 $-\text{C}-\text{Cl}-$ 신축 진동 피크를 확인하였다. 각각의 단계별 합성여부를 확인하기 위하여 각각의 단계마다 생성물을 측정할 결과를 Table 3과 Fig. 1에 나타내었다. 분석 결과 단계별 생성물의 작용기의 피크 값들을 모두 확인할 수 있었다.

Table 3. FT-IR Peaks of Synthesized Benzylphthalazinone Derivatives from Phthalide

Compound	Frequency(cm^{-1})						
	Aromatic	Ester	$-\text{C}=\text{O}-$	$-\text{COOH}-$	$-\text{C}-\text{N}-$	$-\text{C}-\text{Cl}-$	$-\text{N}-\text{H}-$
3-(4-chlorobenzylidene)phthalide	3073.1	1747.19	1696.09	-	-	740.531	-
2-(4-chlorophenylacetyl)benzoic acid	3067.23	-	1794.44	2966.98 1696.02 1259.9	-	759.816	-
4-(4-chlorobenzyl)-1(2H)phthalazinone	3014.19	-	1662.94	-	1221.68	689.642	3166.68
Azelastine HCl	3001.66	-	1738.61	-	1247.66	747.281	-

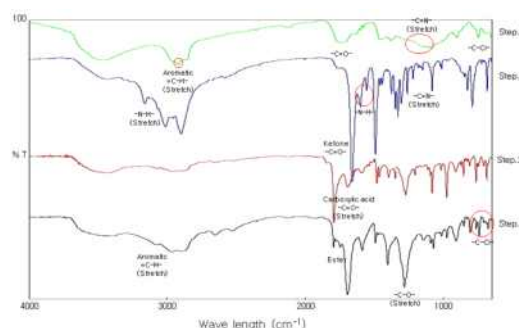


Fig. 1. FT-IR spectra of Azelastine·HCl.

3.3. 수소핵자기공명 스펙트럼

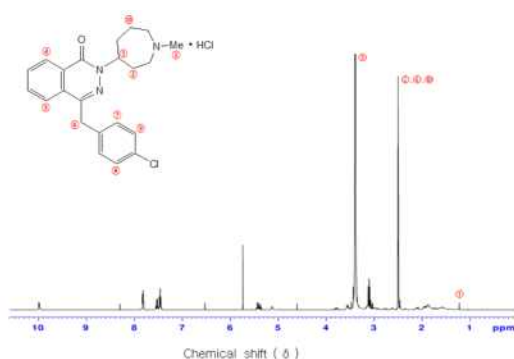
NMR 분석은 4단계 생성물인 염산 아젤라스틴만을 DMSO 용매에 녹여 실시하였다. 분석 그래프와 값을 Table 4와 Fig. 2에 나타내었다.

$-\text{CH}_3$ 기의 양성자는 $2.42\ \delta$ 영역에서 흡수가 일어나며, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 기의 양성자는 $2.37\ \delta$ 영역에서, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$ 기의 양성자는 $3.38\ \delta$ 영역에서, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 기의 양성자는 $3.93\ \delta$ 영역에서 흡수하는 것을 볼 수 있다.

이것으로 전자적인 환경과 ^1H 화학적 이동과의 관계를 알 수 있었는데, 일반적으로 포화 sp^3 -혼성 탄소에 결합된 양성자는 높은 장에서 흡수가 일어나고 sp^2 -혼성 탄소에 결합된 양성자는 낮은 장에서 흡수가 일어난다는 것을 알 수 있었다. 또한, 그래프에서 번호를 매기지 않은 피크가 나타났는데, 이는 불순물이 들어가 나타난 것임을 확인할 수 있었다.

Table 4. $^1\text{H-NMR}$ Chemical Shift Synthesized Benzylphthalazinone Derivatives from Phthalide

Compound	Functional group					
	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{Cl}-\text{H}_2-$	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{C}-\text{NH}-$
4-(4-chlorobenzyl)-1(2H)phthalazinone	-	-	2.61 (2H)	-	7.61 (10H)	7.11 (1H)
Azelastine HCl	2.42 (3H)	-	2.97 (2H)	3.36 (1H)	3.69 (8H)	-

Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ chemical shift of azelastine $\cdot\text{HCl}$.

4. 결론

본 연구는 phthalic anhydride와 4-chlorophenylacetic acid를 이용하여 염산 아젤라스틴을 합성하였다. 합성 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 흰색 결정형 고체인 염산 아젤라스틴을 4 단계 공정을 거쳐 80%의 수율로 얻을 수 있었다.
2. FT-IR 분석 결과, 3001 cm^{-1} 에서 방향족 고리를, 1738 cm^{-1} 에서 케톤기를, 1247 cm^{-1} 에서 아민기를, 747 cm^{-1} 에서 클로로기를 확인할 수 있었다.
3. $^1\text{H-NMR}$ 분석 결과, azepan고리의 알킬기의 양성자를 $2.437\sim 2.465\ \delta$ 에서, 벤젠기의 이중결합을 $7.478\sim 7.495\ \delta$, $7.812\sim 7.845\ \delta$ 에서 흡수가 일어남을 확인할 수 있었다.
4. Phthalic anhydride와 4-chlorophenylacetic acid를 이용하여 4단계 공정을 거쳐 염산

아젤라스틴을 합성하는 공정은 합성공정이 복잡하고, 수율이 높지 못한 단점이 있어 개선된 방법이 필요하다.

참고문헌

1. S. L. Spector, "Definition of Asthma", *ATS News* **8**, 5 (1982).
2. P. J. Barnes, "New Concepts in the Pathogenesis of Bronchial Asthma", *Journal of Allergy Clin Immunol*, **83**, 1013 (1989).
3. A. K. Abbas, Lichtman AH and Pober JS, "Immunemediated Tissue Injury and Disease, Cellular and Molecular Immunology", 3rd ed. W.B. Saunder Company, Philadelphia, (1997).
4. P. Rafferty, P. J. Harrison, R. Aurich and S. T. Holgate, "H1 Histamine Receptor Antagonist in Human Airways and Skin", *Journal of Allergy Clin Immunol*, **82**, 1113 (1988).
5. W. Diamantis, J. E. Harrison, J. Melton, J. L. Perhach and R. D. Sofia, "In Vivo and in Vitro H1 Antagonist Properties of Azelastine", *Pharmacologist*, **23**, 149 (1981).
6. W. Diamantis, N. Chand, J. E. Harrison, J. L. Pillar, J. L. Perhach and R. D. Sofia, "Inhibition of Release of SRS-A and Its Antagonism by Azelastine", *Pharmacologist*, **24**, 200 (1982).
7. D. G. Tinkelman, G. A. Bucholtz, J. P. Kemp, J. W. Koepke, L. W. Respher, S. L. Spector and W. W. Storms, "Evaluation of the Safety and Efficacy of Multiple Doses of Azelastine to Adult Patients with Bronchial Asthma Over Time", *Am Rev Respir Dis* **141**, 569 (1990).
8. John McMurry, Organic Chemistry, 7th ed., Cengage Learning (1997).
9. American Psychiatric Association, "Diagnostic and Statistical Manual of

- Mental Disorders", 4th ed., *Washington DC, American Psychiatric Association* (1994).
10. K. Tasaka, Epinastine, "An Update of Its Pharmacology, Metabolism, Clinical Efficacy and Tolerability in the Treatment of Allergic Diseases", *Drugs Today*, **36**, 735 (2000).
 11. Pavia, L. Donald, "Introduction to Spectroscopy", 3rd ed., *Brookscole, Stanford, U. S. A.*, (2007).
 12. Anton. Ter Laak, G. Donne-Op den kelder, A. Bast, H. Timmerman, "Is There a Difference in the Affinity of Histamine H1 Receptor Antagonists for CNS and Peripheral Receptors?", *European Journal of Pharmacology*, **232**, 199 (1993).
 13. J. Weiler, E. Meltzer, P. Benson, K. Weiler, M. Widlitz, J. Freitag, "A Dose-ranging Study of the Efficacy and Safety of Azelastine Nasal Spray in Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis with an Acute Model", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **94**, 972 (1994).
 14. H. Helpup, G. Scheffler, N. Brock, "Basically substituted Benzylphthalazone Derivatives", *United States Patent Office*, **218532**, 3813384 (1974).
 15. I. Richards, L. Miller, D. Solomon, A. Kulkarni, S. Brooks, N. Sperelakis, "Azelastine and Desmethylazelastine Suppress Acetylcholine-induced Contraction and Depolarization in Human Airway Smooth Muscle", *European Journal of Pharmacology*, **186**, 331 (1990).