

이트라코나졸 항진균제의 효과적인 합성법 개발

백 두 종[†]

상명대학교 자연과학대학 화학과
(2006년 8월 24일 접수, 2006년 9월 18일 채택)

Development of the Efficient Synthetic Route for Itraconazole Antifungal Agent

Du-Jong Back[†]

Department of Chemistry, College of Natural Sciences, Sangmyung University, Seoul 110-743, Korea
(Received August 24, 2006; accepted September 18, 2006)

본 연구에서는 triazole계 항진균제인 이트라코나졸의 대량합성을 위한 효과적인 합성법을 제시하였다. Janssen Pharmaceutica에 의해 발표된 기존의 의약화학적 합성경로는 2,4-dichloroacetophenone을 출발물질로 하는 직렬(linear) 합성의 14 단계로서 전체수율이 1.4%에 불과하였고 대량합성에 부적합한 위험물질로서 methanesulfonyl chloride ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)와 수소기체 및 sodium hydride (NaH)를 사용하고 있다. 또한 고가의 1-acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)piperazine 및 팔라듐을 사용함으로써 생산 단가가 높은 문제점이 있었다. 이를 개선하기 위해서 병렬(convergent) 합성 전략을 수립하였는데, 이트라코나졸의 대략 반에 해당하는 중간체 **II**와 **III**을 각각 합성한 다음 두 부분을 결합시키는 12단계의 합성공정을 개발하였고 전체 수율은 12.0%로서 합성효율이 크게 개선되었다. 이 과정에서 공정을 간략화하고 위험물질 및 고가의 반응물의 사용을 배제함으로써 생산 원가를 크게 절감시킬 수 있었다.

In this study, the efficient large-scale synthetic route for itraconazole, triazole antifungal agent, was developed. The original synthetic route for medicinal chemistry reported by Janssen Pharmaceutica was linear (14 linear steps) starting from 2,4-dichloroacetophenone with the total yield of 1.4%, and potential hazardous materials such as methanesulfonyl chloride ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$), hydrogen gas, and sodium hydride (NaH) were used. Furthermore, the expensive 1-acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)piperazine and palladium were used in this medicinal chemistry route, thus the manufacturing cost would be practically high. In order to improve the commercial route, we developed the process of 12 step convergent synthesis combining two intermediates which are roughly halves of itraconazole with the total yield of 12.0%, and hazardous materials and expensive reagents were excluded in this process, thus the manufacturing cost could be cut down to a great extent.

Keywords: Itraconazole, Antifungal agent, Synthesis, Process development

1. 서 론

이트라코나졸(itraconazole, I)은 azole계 항진균제로서 2개의 질소 원자를 가진 imidazole계 진균제(ketoconazole, econazole, clotrimazole)와 달리 3개의 질소원자를 가진 triazole계 진균제이며 1992년에 미국 FDA의 승인을 받았다[1]. 이트라코나졸은 분자량이 705.6 이고 백색 내지 미황색 분말의 형태를 가지며 물에는 거의 녹지 않는 난용성 약물로서 알콜류에는 매우 소량 녹고, methylene chloride에는 매우 잘 녹는다.

이트라코나졸은 그 대사체인 hydroxyitraconazole과 함께 yeast와 dermatophytes를 포함한 진균류에 의한 국소 및 전신 감염에 유용한 약물로서 그 적응증은 조갑진균증, 칸디다성질염, 구강칸디다증, 피부사상균증, 진균성각막염, 어루러기 등이며, 경구용 투여가 가능한 장점이 있다. 항균력은 대체로 fluconazole, ketoconazole과 비슷하지만 ketoconazole에 비해 부작용이 적으며 특히 aspergillus에는 좀 더 확실한

임상효과를 나타낸다[2-4].

이트라코나졸은 진균의 cytochrome P-450 관련효소인 lanosterol demethylase (P-450_{DM})를 억제하여, 진균 세포벽의 필수성분인 ergosterol의 전구체인 lanosterol의 14-demethylation을 저해함으로써 세포벽의 구조를 와해시키고 영양분 이동을 차단시켜 진균의 성장을 억제한다. 또한 효모의 출아와 곰팡이의 군사 성장시의 chitin의 합성을 방해하는 작용도 있다[5]. 이트라코나졸은 imidazole계 항진균제에 비해 포유동물보다 진균의 cytochrome P-450 효소기전에 더 큰 친화성을 지니므로 안전성이 개선되었다.

세계 시장은 전체 진균증 시장 중 이트라코나졸 제제가 약 6~7억불을 차지하고 있고, 국내 시장의 경우 이트라코나졸 제제가 차지하는 비중은 450억원 규모이다[6]. 이에 따라 이트라코나졸의 효과적이고 저렴한 합성법을 개발하기 위한 필요성이 크게 대두되었는데 본 논문에서는 이의 합성공정을 간략화하고 생산수율을 향상시킴으로써 생산 원가를 크게 절감시키고자 하였다.

[†] 주 저자 (e-mail: djbaek@smu.ac.kr)

2. 결과 및 고찰

2.1. 의약화학적 합성경로

이트라코나졸의 의약화학적 합성경로는 최초발명인 Janssen Pharmaceutica에 의해 발표되었는데 그 과정을 Scheme 1에 요약하였다[7,8]. 이를 간단히 설명하면 출발물질인 2,4-dichloroacetophenone (1)을 glycerol과 반응시켜 ketal을 형성하고 이것을 bromine과의 반응에 의해 bromo ketal 2로 전환하였다. 이어서 hydroxyl group을 benzoyl ester로 보호한 다음 sodium hydride에 의해 만들어진 triazole의 음이온 염을 위의 alkyl bromide와 반응시킨 후 benzoyl 보호기를 가수분해하여 탈보호하였는데 이 과정에서 보호 및 탈보호의 두 단계가 소요되었다. 다시 hydroxyl group을 methanesulfonyl chloride와 반응시켜 활성화시킨 다음 1-acetyl-4-(4-hydroxyphenyl) piperazine과 반응시켜 중간체 4를 합성하였다. 이 화합물의 acetyl 보호기를 가수분해하여 탈보호시킨 다음 노출된 piperazine ring을 *p*-chloronitrobenzene과 결합시키고 nitro group은 수소기체/팔라듐을 사용하여 amino group으로 환원시켜 aniline 유도체 5를 합성하였다. 이어서 이 화합물을 phenyl chloroformate와 반응시킨 후 hydrazine 수화물과 결합하여 semicarbazide 6을 합성한 다음 formamidine acetate와 반응시켜 triazol-3-one ring을 형성하고 여기에 *sec*-butyl group을 alkylation시켜 이트라코나졸 I을 합성하였다.

하지만 이와 같은 합성경로는 최적의 조건이 아니고 대량합성을 위해서는 아래와 같은 몇가지 문제점을 가지고 있다.

- 합성경로가 14 단계의 직렬(linear) 합성이어서 수율이 낮다.
- 대량합성에 부적합한 위험물질로서 6번 단계의 methanesulfonyl chloride (CH₃SO₂Cl)와 10번 단계의 수소기체를 포함하고 있고, 다량의 수소기체를 발생시키는 sodium hydride (NaH)를 사용하는 단계가 4번 단계와 7번 단계의 두 단계가 있다.
- 7번 단계의 1-acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)piperazine 및 10번 단계의 팔라듐 등 고가의 반응물을 사용한다.
- 수율이 낮은 두 단계가 합성경로의 마지막에 있어서(각각 62% 및 46%) 생산 원가를 높게 하는 원인을 제공한다. 또한 전체 합성의 수율은 14단계에서 1.4%에 불과하다.

2.2. 대량생산을 위한 합성경로

따라서 이러한 문제점을 해결하기 위해서 다음과 같은 대량합성 전략을 수립하였다. 먼저 합성 수율이 높은 병렬(convergent) 합성 [9]으로 바꾸어 그 과정을 Scheme 2에 제시하였는데 이트라코나졸의 대략 반에 해당하는 중간체 II와 III을 각각 합성한 다음 두 부분을 결합시켜 이트라코나졸을 합성하고자 하였다. 또한 이 과정에서 위험물질 및 고가의 반응물을 사용하지 않는 방법을 고안하였으며 전반적인 수율을 개선하고자 하였다. 그 구체적인 합성 경로를 Scheme 3에 나타내었고 이를 아래에 구체적으로 설명하였다.

2.2.1. 중간체 II의 합성

중간체 II는 4 단계에 의해 합성되었는데 먼저 benzene/1-butanol 용매 하에 출발물질인 2,4-dichloroacetophenone (1)을 1-(4-nitrophenoxy)-2,3-propanediol과 반응시켜 ketal을 형성하였고 이때 생성되는 물은 유기용매와의 azeotrope 형성을 통해 제거하여서 높은 수율의 생성물을 얻었다. 이어서 정제과정 없이 bromine과 반응시켜서 bromo ketal 7을 형성하였는데 이 단계에서 ethanol 용매에서 재결정을 수행하여 *cis*-form을 *trans*-form으로부터 분리 정제하였다. 다음 반

응으로 이 화합물의 nitro group을 amino group으로 환원하였는데 환원제로는 인화폭발 가능성이 있는 수소기체/팔라듐 대신에 저렴하고 안전한 염화암모늄수용액/철 시스템을 사용하였고 benzene 용매에서 6 h 환류교반하여 높은 수율로 반응을 완료하였다. 이어서 triazole의 음이온 염과 반응시켜서 목적중간체 II를 쉽게 합성할 수 있었는데 여기서도 염기로는 수소기체를 발생시키는 NaH 대신 안전한 potassium *t*-butoxide를 사용하여 대량합성에서도 문제없이 합성이 가능하도록 하였다.

2.2.2. 중간체 III의 합성

중간체 III은 7 단계에 의해 합성되었는데 먼저 diethanol amine 8을 *p*-chloronitrobenzene과 환류교반하여 결합시키고 nitro group은 상기 언급한 환원제인 염화암모늄/철 시스템을 사용하여 amino group으로 환원시켜 aniline 유도체 9를 합성하였다. 이어서 이 화합물을 상온에서 phenyl chloroformate와 반응시킨 후 hydrazine 수화물과 결합하여 semicarbazide 10을 합성하였다. 이 화합물을 butanol 용매에서 formamidine acetate와 100 °C에서 반응시켜 triazol-3-one ring을 형성한 다음 여기에 *sec*-butyl group을 alkylation시키면 화합물 II이 높은 수율로 얻어졌고 마지막으로 hydroxy group을 phosphorus tribromide와 반응시켜서 bromo 유도체 III을 합성하였다.

2.2.3. 중간체 II와 III의 결합에 의한 이트라코나졸의 합성

합성된 aniline 중간체 II와 bromo 중간체 III을 potassium iodide 촉매량 존재 하에 acetone-물 혼합용매에서 24 h 환류교반하여 결합시키면 piperazine ring이 형성되면서 이트라코나졸이 합성되었다. 이러한 합성방법에 의해서 앞서 의약화학적 합성경로에서 문제시되었던 고가의 1-acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)piperazine을 사용하지 않고도 이트라코나졸을 제조할 수 있었고 또 두 중간체를 결합시키는 병렬(convergent) 합성에 의해 합성수율을 높일 수 있었다.

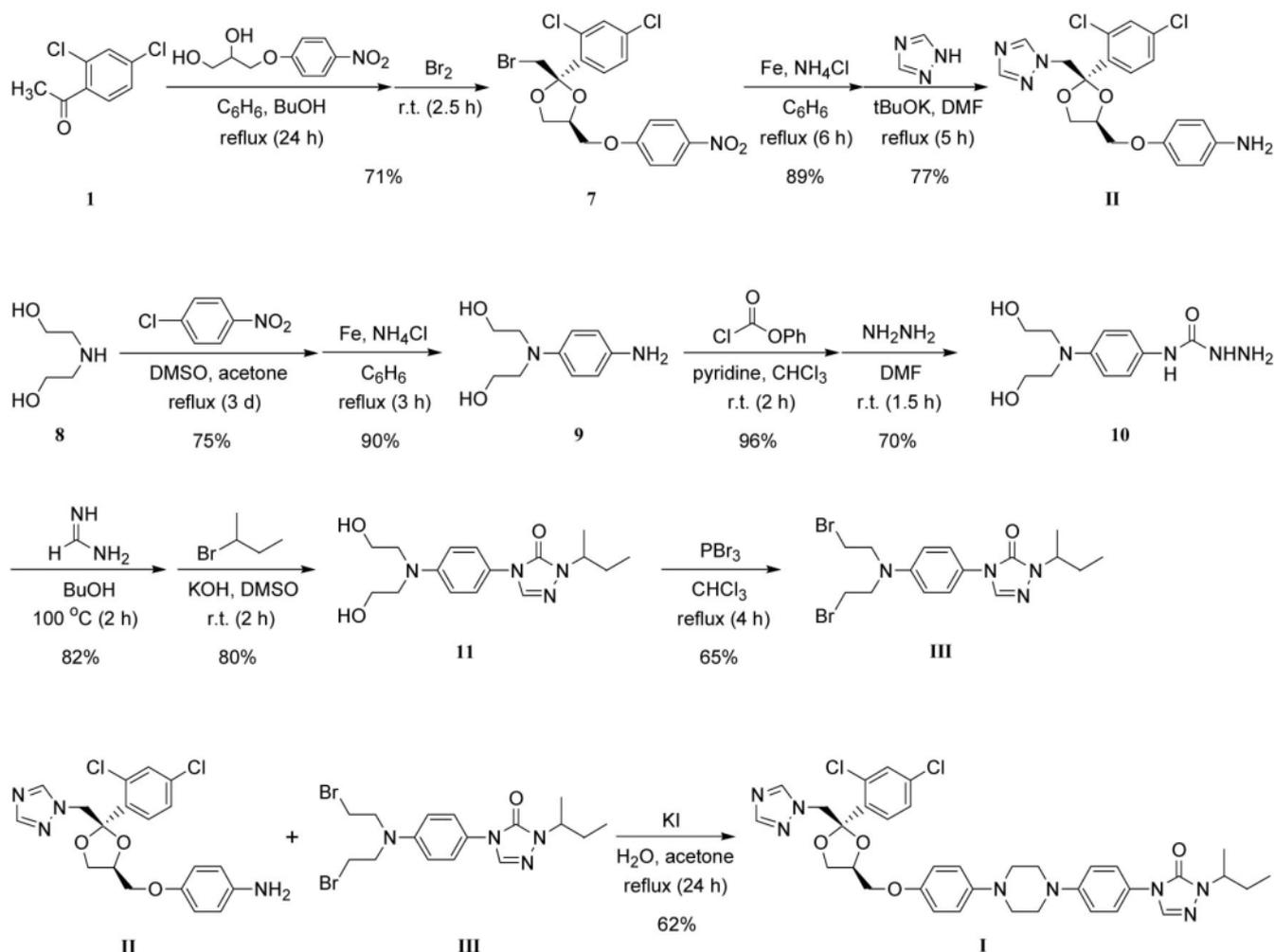
3. 결 론

본 연구에서는 triazole계 항진균제인 이트라코나졸의 대량합성을 위한 효과적인 합성법을 제시하였는데 전 합성경로는 12 단계의 병렬(convergent) 합성이고 전체 수율은 12.0%로서 의약화학적 합성경로의 직렬(linear) 합성 14 단계 1.4%에 비해 합성효율이 크게 개선되었다. 이 과정에서 공정을 간략화하고 위험물질 및 고가의 반응물의 사용을 배제함으로써 생산 원가를 크게 절감시킬 수 있었다.

4. 실험방법

4.1. 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. ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker AMX-R300 Spectrometer (300 MHz)에서 CDCl₃ 또는 DMSO-*d*₆를 용매로 사용하여 측정하였으며, chemical shift는 δ 척도로서 ppm으로 표기하였고 중첩피크는 다음과 같이 약자로 표기하였다: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; bs, broad singlet.



Scheme 3. Commercial route development of itraconazole.

cis-2-((1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)methyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-4-((4-aminophenoxy)methyl)-1,3-dioxolane (II) - 위에서 얻어진 화합물 7 329 g (0.710 mol)에 benzene 1.0 L와 염화암모늄 10% (w/v) 수용액 1.0 L를 넣고 교반한 다음 철 분말 230 g (4.12 mol)을 넣고 6 h 환류교반하였다. 실온으로 냉각하고 여과한 다음 여과잔류물을 methylene chloride 1.0 L로 세척하였다. 여과액 중 물층을 분리하여 methylene chloride 0.5 L로 추출한 다음 유기층을 상기 여과액 중의 유기층과 합하여 감압증류하고 여기에 hexane 0.7 L를 가하고 교반하였다. 생성된 결정을 여과하여 순수한 생성물 272 g (수율 89%)을 얻었다. Potassium *t*-butoxide 213 g (1.90 mol)을 DMF 2.0 L에 녹인 후 triazole 130 g (1.88 mol)을 가하고 30~40 °C에서 30 min간 교반하였다. 위에서 얻어진 *cis*-2-(bromomethyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-4-((4-aminophenoxy)methyl)-1,3-dioxolane 272 g (0.628 mol)을 넣고 5 h 환류교반한 후 실온으로 냉각하였다. 물 2.0 L를 넣어 묽힌 다음 methylene chloride 2.0 L로 추출하고 물로 2.0 L씩 두 번 씻어주었다. 유기층을 활성탄 130 g을 가하고 3 h 교반한 다음 여과하고 여액을 감압농축하였다. Isopropyl alcohol 1.0 L를 가하고 3 h 교반하여 생성된 결정을 여과하고 isopropyl alcohol로 세척하여 204 g (수율 77%)의 생성물을 얻었다. 융점 126~127.5 °C.

4.3. 중간체 III의 합성

N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-*p*-phenylenediamine (9) - Diethanolamine 320 g (3.04 mol)과 1-chloro-4-nitrobenzene 320 g (2.03 mol)을 DMSO 4.0 L와 acetone 1.0 L의 혼합용매에 녹이고 3일간 환류교반한 다음 실온으로 냉각하였다. 증류수 5.0 L에 반응혼합액을 붓고 생성된 결정을 여과하여 버린 다음 여과액을 식염으로 포화시키고 methylene chloride로 3.0 L씩 7회 추출하였다. 추출액을 농축한 다음 증류수 3.0 L와 hexane/ethyl acetate (2:1) 혼합액 1.5 L를 넣고 교반하면 결정이 생성되는데 이것을 소량의 hexane으로 세척한 다음 건조하면 346 g (수율 75%)의 *N,N*-bis(2-hydroxyethyl)-*p*-nitroaniline이 얻어졌다. 이 생성물 346 g (1.53 mol)에 benzene 3.0 L와 염화암모늄 10% (w/v) 수용액 3.0 L를 넣고 교반한 다음 철 분말 500 g (8.95 mol)을 넣고 3 h 환류교반하였다. 실온으로 냉각하고 여과한 다음 여과액 중 물층을 분리하여 ethyl acetate 2.0 L로 추출하고 물 1.0 L로 씻어주었다. 유기층을 모두 합하여 포화식염수 1.0 L로 씻고 무수 MgSO₄로 건조한 다음 여과하여 용매를 감압증류하면 오일상의 순수한 생성물 269 g (수율 90%)이 얻어졌다.

N-(4-(Bis(2-hydroxyethyl)amino)phenyl)hydrazinecarboxamide (10) - 위에서 얻어진 화합물 9 269 g (1.37 mol)과 pyridine 112 mL (109.5 g, 1.385 mol)를 chloroform 4.0 L에 녹이고 교반하면서 phenyl chlor-

oformate 173 mL (216 g, 1.38 mol)를 천천히 적가하였다. 실온에서 2 h 교반 후 methylene chloride 2.0 L를 가하고 물로 2.0 L씩 두 번 씻어주었다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 여과한 다음 용매를 감압농축하면 416 g (수율 96%)의 phenyl N-(4-(bis(2-hydroxyethyl)amino)phenyl)carbamate가 얻어졌다. 이 생성물 416 g (1.315 mol)과 hydrazine monohydrate 300 mL (310 g, 6.18 mol)를 DMF 3.0 L에 녹이고 상온에서 1.5 h 교반하였다. ethyl acetate 3.0 L를 가하고 물로 2.0 L씩 두 번 씻어준 후 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 여과한 다음 용매를 감압농축하면 오일상의 생성물이 얻어졌다. 여기에 hexane/ethyl acetate (2:1) 혼합액 3.0 L를 넣고 교반하면 결정이 생성되는데 이것을 소량의 hexane으로 세척하고 건조한 다음 1-butanol에서 재결정하면 234 g (수율 70%)의 생성물이 얻어졌다.

4-(4-(Bis(2-hydroxyethyl)amino)phenyl)-2-sec-butyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (11) - 위에서 얻어진 화합물 **10** 234 g (0.920 mol)과 formamidine acetate 380 g (3.65 mol)을 1-butanol 3.0 L에 가하고 100 °C에서 2 h 교반한 다음 실온으로 냉각하였다. ethyl acetate 3.0 L를 가하고 물로 3.0 L씩 두 번 씻어준 후 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 여과한 다음 용매를 감압농축하면 198 g (수율 82%)의 생성물이 얻어졌다. 이 생성물 198 g (0.749 mol)과 potassium hydroxide (85%) 분말 100 g (1.51 mol), 2-bromobutane 320 mL (402 g, 2.93 mol)를 DMSO 3.0 L에 녹이고 상온에서 2 h 교반하였다. ethyl acetate 5.0 L를 가하고 물로 3.0 L씩 두 번 씻어준 후 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 여과한 다음 용매를 감압농축하면 192 g (수율 80%)의 생성물이 얻어졌다.

4-(4-(Bis(2-bromoethyl)amino)phenyl)-2-sec-butyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (III) - 위에서 얻어진 화합물 **11** 192 g (0.430 mol)을 1.2 L의 chloroform에 녹이고 phosphorus tribromide 80 mL (230 g, 0.851 mol)를 천천히 적가한 다음 4 h 환류교반하였다. 실온으로 냉각한 다음 물을 조금씩 첨가해 남아있는 phosphorus tribromide를 파괴시키고 sodium bicarbonate로 중화시켰다. 물로 1.2 L씩 세 번 씻어준 후 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 여과한 다음 용매를 감압농축하였다. 얻어진 생성물에 hexane/ethyl acetate (3:1) 혼합액 2.0 L를 가하고 교반하면 125 g (수율 65%)의 생성물이 얻어졌다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80 (t, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 3.54 (t, 4H), 3.64 (t, 4H), 4.20 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.50 (s, 1H).

4.4. 중간체 II와 중간체 III의 결합에 의한 이트라코나졸 (I)의 합성

중간체 **II** [cis-2-((1H-1,2,4-Triazol-1-yl)methyl)-2-(2,4-dichlorophenyl)-4-((4-aminophenoxy)methyl)-1,3-dioxolane] 118 g (0.280 mol)과 중간체 **III** [4-(4-(Bis(2-bromoethyl)amino)phenyl)-2-sec-butyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one] 125 g (0.280 mol), potassium iodide 14 g (0.084 mol)을 acetone 0.5 L와 물 0.5 L의 혼합용매에 녹이고 24 h 환류교반시켰다. 실온으로 냉각하고 여과한 다음 여과액을 sodium bicarbonate로 중화시키고 methylene chloride 2.0 L로 추출한 후 유기층을 물로 1.0

L씩 두 번 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 여과한 다음 용매를 감압농축하면 122 g (수율 62%)의 이트라코나졸이 얻어졌다. 용점 162 ~ 164 °C ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.40 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 6.82 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.94 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).

참 고 문 헌

1. FDA Approval based on NDA No. 020083, Sporanox,TM Janssen Pharma, September 11 (1992).
2. E. M. Bailey, D. J. Krakovsky, and M. J. Rybak, The Triazole Antifungal Agents: A Review of Itraconazole and Fluconazole. *Pharmacotherapy*, **10**, 146 (1990).
3. M. Haria, H. M. Bryson, and K. L. Goa, Itraconazole. A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in the Management of Superficial Fungal Infections. *Drugs*, **51**, 586 (1996).
4. D. J. Sheehan, C. A. Hitchcock, and C. M. Sibley, Current and Emerging Azole Antifungal Agents. *Clinical Microbiol. Rev.*, **12**, 40 (1999).
5. Y. Koltin and C. A. Hitchcock, Progress in the Search for New Triazole Antifungal Agents. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1**, 176 (1997).
6. 건강보험심사평가원, EDI 청구액 추이 (2005).
7. J. Heeres and L. J. J. Backx (Janssen Pharmaceutica N. V.), Heterocyclic derivatives of (4-phenylpiperazin-1-yl-aryloymethyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl-1H-imidazoles and 1H-1,2,4-triazoles, U. S. Patent 4,267,179 (1979).
8. (a) J. Heeres, L. J. J. Backx, J. H. Mostmans, and J. Van Cutsem, Antimycotic Imidazoles. Part 4. Synthesis and Antifungal Activity of Ketoconazole, a New Potent Orally Active Broad-Spectrum Antifungal Agent. *J. Med. Chem.*, **22**, 1003 (1979). (b) J. Heeres, R. Hendrickx, and J. Van Cutsem, Antimycotic Azoles. 6. Synthesis and Antifungal Properties of Terconazole, a Novel Triazole Ketal. *J. Med. Chem.*, **26**, 611 (1983). (c) J. Heeres, L. J. J. Backx, and J. Van Cutsem, Antimycotic Azoles. 7. Synthesis and Antifungal Properties of a Series of Novel Triazol-3-ones. *J. Med. Chem.*, **27**, 894 (1984).
9. C. Willis and M. Wills, Organic Synthesis, Oxford Chemistry Primers, Vol. 31, pp. 34-35, Oxford University Press Inc., New York, U.S.A. (1995).