



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 86 1 02955 A

[43] 公开日 1987年1月28日

[21] 申请号 86 1 02955

[22] 申请日 86.4.28

[30] 优先权

[32] 85.4.29 [33] 匈牙利 [31] 1634/85

[71] 申请人 奇诺英药物化学工厂有限公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72] 发明人 塔马斯·苏茨 彼得·塞特米克洛西

约瑟夫·兰吉尔 伊斯特万·赫麦茨

莱利·瓦斯瓦里·尼·迪布里希

阿格尼斯·霍瓦思吉萨·基里斯图里

加伯·科瓦斯 加伯·霍瓦思

卡塔林·马马罗西·尼·凯尔纳

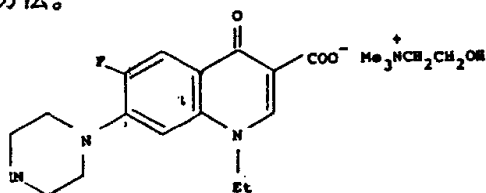
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 樊卫民 穆德骏

[54] 发明名称 取代的喹啉-3-羧酸盐的制备方法

[57] 摘要

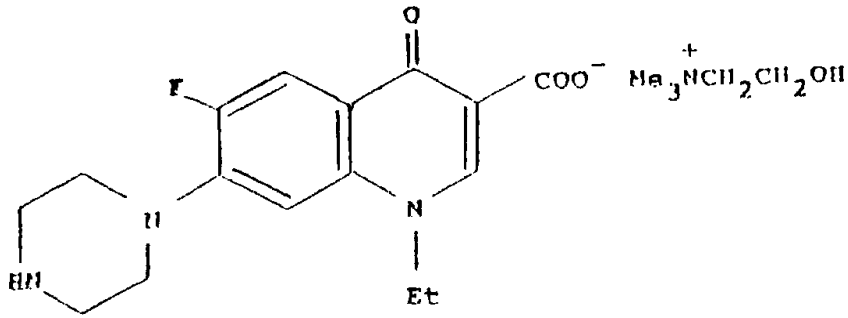
本发明涉及式 I 的化合物以及用于治疗尿道感染且含有式 I 的化合物作为活性组分的药物制剂的制备方法。



242/87101528/20

权 利 要 求 书

1. N, N, N- 三甲基-2- 羟基乙基- 铵- [1-乙基-6- 氟-4- 氧代-7-(1-哌嗪基)-1,4-二氢- 喹啉-3- 羧酸盐]



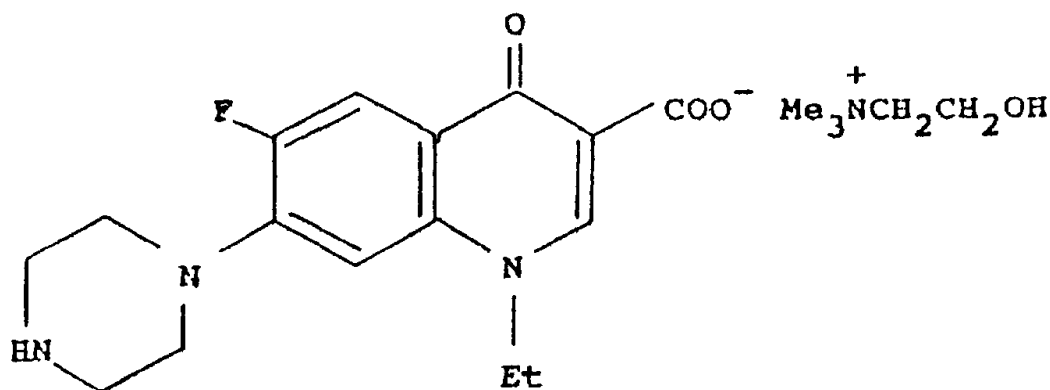
的制备方法，其特征在于用1-乙基-6- 氟-4- 氧代-7-(1-哌嗪基)-1,4-二氢- 喹啉-3- 羧酸与N, N, N- 三甲基-2- 羟基乙基- 氢氧化铵的水，醇或醇- 水溶液进行反应。

2. 制备药物制剂的方法，该方法包括用通式(I)的化合物与适宜的药物载体或赋形体相混合。

3. 按照权利要求2 所制备的制剂用作兽类治疗时，其特征在于可将活性组份与动物饲料混合或添加至动物饲料中。

取代的喹啉-3-羧酸盐的制备方法

本发明涉及新型的由1-乙基-4-氧代-6-氟-7-(1-哌嗪基)-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸 (Norfloxacin) 和 N, N, N-三甲基-2-羟基-乙基-氯化铵生成的盐类,



它们的制备方法, 以及含有这些盐类的制剂的制备方法。Norfloxacin (比利时专利说明书 863,429 号) 首先以萘啶酮酸的第三代类似物出现, 对于由绿脓假单胞菌、革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌引起的尿道感染具有良好的疗效。(Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1980年, 17卷, 103-108 页)。

已经查明, 由于 Norfloxacin 具有较低的水溶液 (0.2 毫克/毫升), 因而它不能很好地被机体吸收。(J. Antimicrobial Chemother. 1984年, 13卷, Suppl. B1, 66页)。所以治疗血浓度达到甚为缓慢。由于溶解性能差, 通过肠道大约只有 40% 的药物被吸收。

已经发现, 按照本发明方法制备的盐类可快速形成吸收所必需的真溶液, 这样才使更好的吸收成为可能。按照本发明方法制备的具有分子式 I 的新型化合物, 即 N, N, N-三甲基-2-羟基乙基-铵- [1-乙基-6-氟-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-1,4-二氢-喹啉羧酸盐] 的水溶性大于 1 克/

毫升。快速吸收与良好的生物利用可以降低为达到预期疗效所必需的药物剂量，这可导致降低药物的副作用。与此同时，由于较低的和不良的吸收性能以及快速排泄使得 Norfloxacin 不能制成长效药剂，而使用按照本发明方法制备的化合物，由于其具有优异的吸收性能，因而可以制成长效药剂。

当体量为70公斤时，本发明提供的制剂的日剂量范围为70毫克至15克，最好为200毫克至5克，可分几次给药。具有分子式 I 的化合物用于人类治疗时，可制成片剂、胶囊、糖衣药丸、肠内溶解糖衣药丸、栓剂、溶液、糖浆或者它们的长效药剂。药物制剂可以按照已知的制药工业常规方法配制。

作为兽药用于治疗时，具有分子式 I 的活性组份，除了可制成用于人类治疗时的那些剂型外，还可以作为单独的活性组份，以任一种方式与动物饲料混合，或者用做饲料添加剂。

具有分子式 I 的化合物可以很容易地用 1-乙基-6-氟-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸与 N, N, N-三甲基-2-羟基-乙基-氢氧化铵在水、醇或醇-水介质中进行反应的方法制取。可以使用的醇有含有 1-4 个碳原子的直链的或带有支链的脂肪醇，最好能使用甲醇、乙醇、异丙醇。具有分子式 I 的化合物可以采用常规方法进行分离，例如采用任一种低压蒸发法或亲油作用法分离。任一种用这种方法制得的具有分子式 I 的化合物都可以进行结晶处理。

本发明的详细说明可参见下述实施例，不过本发明并不局限于这些实施例。

实施例 1

N, N, N-三甲基-2-羟基-乙基-铵-[1-乙基-6-氟-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸盐] 的制备

在容量为1000毫升的园底烧瓶中，将20克1-乙基-4-氧代-6-氟-7-(1-哌嗪基)-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸悬浮在150毫升甲醇和50毫升蒸馏水的混合物中。在不断搅拌和室温条件下，用滴液漏斗向悬浮液中滴加18毫升溶于50%甲醇中的N, N, N-三甲基-2-羟基-乙基-氢氧化铵(胆碱)。可得到清澈的淡黄色的溶液。在真空下，用水浴将甲醇-水溶液蒸发掉40%以上。将用这种方法得到的黄色胶粘状溶液悬浮在200毫升丙酮中，加热至沸腾，并在沸腾状态下，滴加36毫升异丙醇，直至其全部溶解。将溶液慢慢冷却，将沉淀物在真空下用G-4型玻璃过滤器过滤，并洗涤。

过滤后，湿重27.4克。

将湿料在五氧化二磷真空干燥器中干燥20小时，干重24.6克。

熔点 102-104 °C。

在干燥器中，在70°C下干燥3小时，除去残存的异丙醇，可得到产物23.9克(90.4%)。

熔点 130-132 °C。

分析结果：分子式为 $C_{21}H_{32}N_4O_4F$

计算值：C59.56%，H7.62%，

N13.23%，F4.49%，

实测值：C59.72%，H7.54%，

N13.36%，F4.61%。

表 I

25°C时，Norfloxacin与碳酸胍(2:1)的络合物以及N, N, N-三甲基-2-羟基-乙基-铵-[1-乙基-6-氟-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸盐]在蒸馏水中溶解度对比数据

化合物	溶解度		按 Norfloxacin 计溶解度	
	毫克/毫升	微摩尔/毫升	毫克/毫升	微摩尔/毫升
Norfloxacin	0.20	0.63	0.20	0.63
碳酸胍络合物 ¹	12.5	15.3	9.8	30.6
具有分子式 I 的化合物	> 1000	> 2360	> 753	> 2360

1 = 欧洲专利说明书 (EP S) 8411

实施例2

采用菌种稀释法，在玻璃试管内，对不同菌种，用琼脂扩散法测定了最低抑制浓度 (MIC)。结果列于表 II。Norfloxacin 溶于二甲基亚砜中。Norfloxacin-三己胺 (THA) 盐溶于水。

表 II

化合物	MIC 值 (微克/毫升)		
	大肠杆菌	绿脓假单胞菌	金黄色酿脓葡萄球菌
Norfloxacin	0.25-0.5	0.5-0.75	0.25-0.5
Norfloxacin-THA 盐	0.05-0.25	0.25-0.5	0.25

实施例3

处方实例

a) 含有关系组份 100-400 毫克的片剂 (按 100 片计)

具有分子式 I 的化合物	10.0-40.0 克
乳糖	2.0 克
蔗糖	0.3 克
淀粉 (茄属)	5.2 克

胶浆	适量
硬脂酸镁	0.1 克
滑石	0.2 克
淀粉(茄属) 补足至	60.0克
<u>粒化溶液组份</u>	
白明胶	5.0 %
淀粉(茄属)	5.0 %
蒸馏水 补足至	100.0 %

b)肠内溶解糖衣药丸

含有上述组份的糖衣药丸，可用已知的常规方法用 Eurdragit L进行包衣。

c)含有活性组份400 毫克的长效片剂(按100 片计)

具有分子式 I 的化合物	40.0 克
CM C Na(羧基- 甲基- 纤维素- 钠)	4.5克
乳糖	5.0 克
石膏	48.5克
硬脂酸	5.0 克
蒸馏水	适量
硬脂酸镁	0.7 克
滑石	1.4 克

d)含有活性组份25-50 毫克的儿童栓剂(按100 粒栓剂计)

具有分子式 I 的化合物	2.5-5.0 克
塔格(Tagat) R1	7.5克
软化剂(Softisan) 378	7.5克

Witopsol H32 补足至 150.0 克

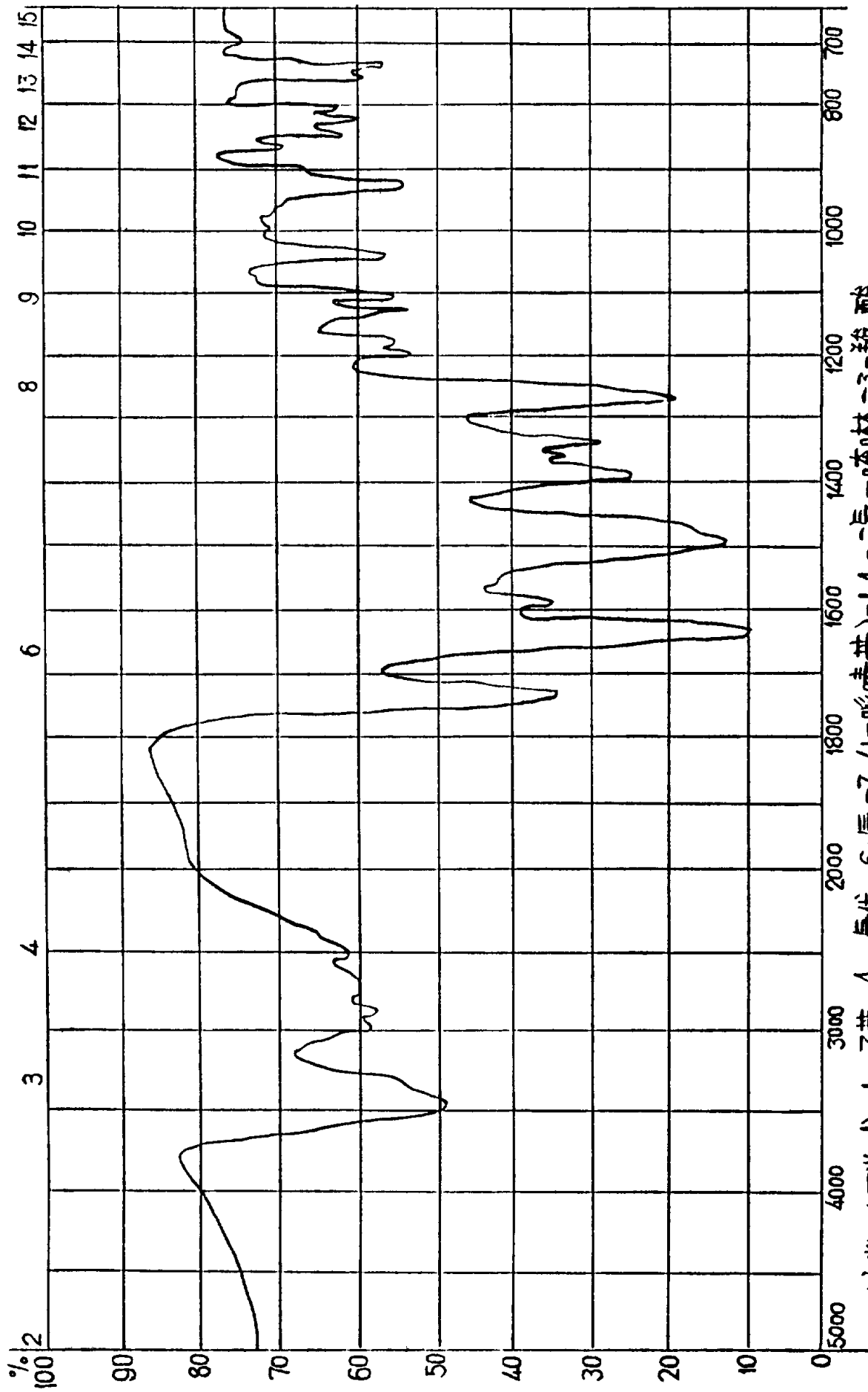
e)含有活性组份100-400 毫克的成人栓剂(按100 粒栓剂计)

具有分子式 I 的化合物 10.0-40.0克

塔格 R1 15.0 克

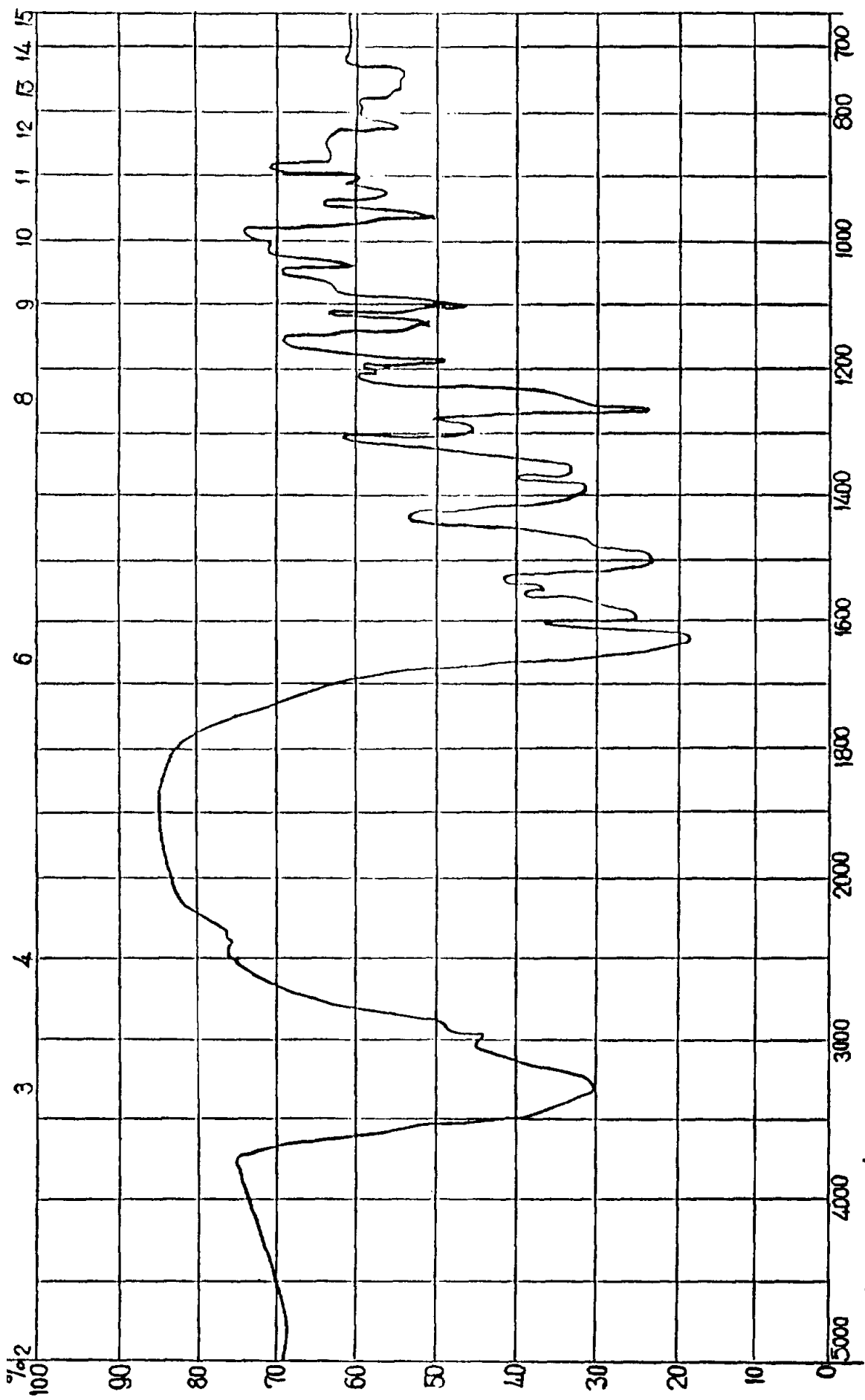
软化剂 378 15.0 克

Witopsol H32 补足至 300.0克



波数 (厘米⁻¹) 1-乙基-4-氧化-6-氯-7-(1-咪唑基)-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

图 1



波数 (厘米⁻¹) N, N, N'-三甲基-2-羟基-乙基-铵 - [乙基-6-氧-4-氧代-7-(吡啶基)-1,4-二氢-2-噻啉-3-羧酸] 图2