

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
A61K 9/08

(45) 공고일자 1987년 10월 23일  
(11) 공고번호 특 1987-0001958

(21) 출원번호	특 1984-0005635	(65) 공개번호	특 1985-0002096
(22) 출원일자	1984년 09월 15일	(43) 공개일자	1985년 05월 06일

(30) 우선권주장 3333719 1983년 09월 17일 독일(DE)  
(71) 출원인 바이엘 아크티엔 게젤 샤프트 군터 슈마허  
독일연방공화국 데 5090 레버쿠젠 바이에르베르크바이엘 아크티엔 게젤 샤프트  
칼-루드 비히 슈미트  
독일연방공화국 데 5090 레버쿠젠 바이에르베르크

(72) 발명자 클라우스 그로헤  
독일연방공화국 데 5068 오덴탈 암 바세르투름 10  
로베르트 라멘스

(74) 대리인 독일연방공화국 데 5090 레버쿠젠 1 발터-플렉스-스트라세 30 01  
이병호

**심사관 : 정진수 (책자공보 제1348호)**

**(54) 피페라지닐 퀴놀론-및 피페라지닐-아자퀴놀론-카르복실산의 락트산염 용액의 제조방법**

**요약**

내용 없음.

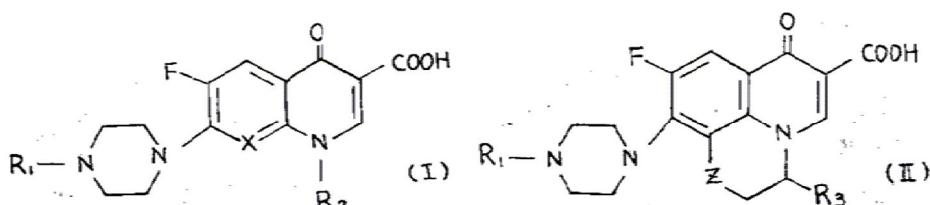
**명세서**

[발명의 명칭]

피페라지닐 퀴놀론-및 피페라지닐-아자퀴놀론-카르복실산의 락트산염 용액의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식(I) 및 (II)의 피페라지니퀴놀론-및 피페라지닐-아자퀴놀론-카르복실산의 락트산염의 용액, 특히 즉시 사용(ready-to-use) 주사 및/또는 주입용액 및 사용전에 이러한 주사 및/또는 주입용액으로 전환될 수 있는 용액의 제조방법에 관한 것이다.



상기 식에서,

X는 N,C-H 또는 C-F를 나타내고,

Z는 O 또는 CH<sub>2</sub>를 나타내며,

R<sub>1</sub>은 수소, 메틸, 에틸, 또는 β-하이드록시에틸을 나타내며,

R<sub>2</sub>는 사이클로프로필 또는 에틸을 나타내고,

R<sub>3</sub>는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타낸다.

본 발명의 용액은 활성물질의 락트산염 및 적절하게는 통상적인 부형제외에, 침전을 일으키지 않는 1종 이상의 산, 특히 락트산을 추가로 함유하는 데에 특징이 있다. 활성물질은 상기 일반식(I) 또는 (II)의 화합물을 중 적어도 한가지가 가능하다.

특히 언급될 수 있는 화합물은 1-사이클로프로필-6-플루오로-1, 4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-퀴놀린-3-카르복실산(화합물 A), 1-에틸-6-플루오로-1, 4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-퀴놀린-3-카르복실산(화합물 B), 9-플루오로-3-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-7-옥소-2, 3-디하이드로-7H-피리도[1,2,3-de]-1, 4-벤즈옥사진-6-카르복실산(화합물 C), 1-에틸-6-플루오로-1, 4-디하이드로-4-옥소-7-(1-

피페라지닐)-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(화합물 D), 및 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-에틸-1-피페라지닐)-퀴놀린-3-카르복실산이다.

이러한 물질들은 강력한 항균작용을 갖는다고 공지되었으며, 따라서 사람 및 동물의 세균감염증 치료용 약제로 적합하다.

일반식(I)의 화합물은 J. Med. Chem. 23, 1985(1980), 독일연방공화국 공개공보 제3,142,854호, 독일연방공화국 공개공보 제3,033,157호 및 유럽특허 공개공보 제0,067,666호에 공지되어 있다.

일반식(II)의 화합물은 유럽 특허공개공보 제0, 047,005호, 독일 연방공화국 공개공보 3,037,103호 및 독일연방공화국 공개공보 제2,914,258호에 공지되어 있다.

본 발명의 용액에 적합한 통상적인 부형제는 무독성인 약제학적 물질이다. 이들은 예를 들어서, 농밀화제, 흡수촉진제, 흡수억제제, 결정제지제, 착화제, 산화방지제, 등장화제 또는 수화제이다. 이들은 고체, 반고체 또는 경점성 액체일 수 있다.

침전을 일으키지 않는 산의 예에는 메탄솔폰산, 프로피온산, 숙신산, 염산 및 특히 락트산이 가능하다.

여러가지 이유때문에, 활성화합물의 산부가염 또는 알칼리금속염은 약학에서 자주 사용된다. 활성물질의 부가염은 예를들어서, 황산, 질산, 염산, 시트르산, 아세트산, 말레산, 숙신산, 타르타르산, 푸마르산 및 메탄솔폰산과 같은 각종의 무기 및 유기산으로부터 제조할 수 있다.

그러나, 예를들어서 즉시 사용 주입 및/또는 주사용액의 pH 및/또는 용해도 및/또는 특히 보관시에 저장수명이 이러한 용액에 부과되는 약제학적 조건을 만족시키지 못하기 때문에, 많은 이러한 염은 주입/및 또는 주사용액을 제조하는 데에 부적합하거나 적합하다 하여도 매우 불완전하다.

이제 본 발명에 의해 활성물질 중 1종 이상의 락트산염 및 적절하게는 통상적인 부형제외에, 침전을 일으키지 않는 1종 이상의 산, 특히 락트산을 용액이 추가로 함유한다면, 용액은 저장될 수 있음이 밝혀졌다.

이러한 산 특히 락트산 또는 pH에 의존하는 산과 이의 음이온의 혼합물의 존재는 특히 보관에 있어서 투여되는 용액의 안정성에 필수적이다.

사용되는 주요 포장방법, 용액중 활성물질의 농도, 용액의 pH 및 요구되는 저장수명에 따라서, 본 발명에 따른 용액의 락트산 함량은 0.1 내지 90%일 수 있다. 투여되는 용액의 락트산 함량은 0.1 내지 10%, 바람직하게는 0.5 내지 1.4%일 수 있다.

이러한 용량자료는 산의 총량, 즉 비해리 및 해리된 산에 관한 것이다.

안정성을 위하여 요구되는 이러한 산, 특히 락트산이 하기에서 언급되는 경우에, 산의 총량은 비해리 및 해리된 산을 뜻한다.

침전을 일으키지 않는 다른 산, 예를들어서 메탄솔폰산, 프로피온산, 염산 및 숙신산을 사용하면, 활성물질의 농도, 요구되는 저장수명 및 본 발명에 따르는 즉시 사용 용액의 pH에 따라서 산의 함량은 0.05 내지 4%, 바람직하게는 0.3 내지 2%일 수 있다.

본발명의 즉시 사용 용액의 pH는 2.5 내지 7, 바람직하게는 3.5 내지 4.5일 수 있다.

놀랍게도, 화합물 B와 D의 화학양론적으로 1:1염은 침전을 일으키는 경향이 있지만, 상기에 주어진 양으로 침전을 일으키지 않는 1종 이상의 산, 특히 락트산을 첨가하면 화합물 B와 D의 락트산 염의 주입 및/또는 주사용액은 안정화될 수 있음이 밝혀졌다. 이는 또한 본 발명에 따라 화합물 C를 재형화하는데에도 적용된다.

또한, 본 발명의 용액을 제조할 수 있는 여러가지 방법이 있음이 밝혀졌다.

활성물질의 락트산염 또는 이의 수화물은 활성물질의 용액을 제조하는 출발물질로서 사용될 수 있다.

이 경우에, 침전을 일으키지 않는 1종 이상의 산, 특히 락트산의 요구되는 부가량 또는 특정부가량을 예를들어 동결건조방법으로서 락트산 염에 혼입시킬 수 있다.

그러나, 락트산 염은 용액중에서 직접 그리고 특히 염형성을 위하여 요구되는 양의 락트산을 첨가하여서 또한 제조될 수 있다.

이러한 방법으로, 예를들어 앰푸울 또는 주사 또는 주입병 같은 적당한 용기에 채워진 활성물질의 즉시 사용용액과 이러한 용액을 제조하기 적합한 전구울질(예:농축물 또는 무수 앰푸울)을 제조할 수 있다.

기본이 되는 일반식(I) 및 (II)의 화합물 같이 본 발명의 용액은 세균감염증을 치료하는 약제로서 사용될 수 있으며, 주사액 및 주입액으로서 사용이 가능하다.

용량은 공지의 화합물 A,B,C 및 D의 용량과 같다.

#### 제형화

본 발명의 용액은 활성물질 또는 이의 락트산염과 적절하게는 통상적인 부형제를 필요시 약간 가온시키면서 락트산의 용액 또는 락트산 및 예를들어서 나트륨 락테이트의 혼합물중에 용해시켜서 제조한다.

적절하다면, 물 또는 물과 수산화나트륨 용액의 혼합물을 또한 가하여 활성물질의 목적한 농도 및/또는 용액의 pH를 조절한다.

[실시예 1]

1-사이클로프로필-6-플로오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-퀴놀린-3-카르복실산(화합물A)  
-150g

락트산(90 중량 %) -262g

2M 수산화나트륨 용액 -266g

물을 가하여 총 15.0 ℓ로

[실시예 2]

화합물 A의 모노락테이트 -1.27g

락트산(90 중량 %) -1.45g

2M 수산화나트륨 용액 -1.80g

만니톨 -1.37g

물을 가하여 총 100.0mℓ로

[실시예 3]

화합물 A -10.00g

락트산(90 중량 %) -4.85g

물을 가하여 총 1000.0mℓ로

[실시예 4]

1-에틸-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-퀴놀론-3-카르복실산(화합물B)

-1.00g

락트산(90 중량 %) -0.50g

글루코우스 -3.85g

물을 가하여 총 100.00mℓ로

[실시예 5]

9-플루오로-3-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-피리도-[1,2,3-de]-4-벤즈옥사진-6-카르복실산(화합물 C) -5.00g

락트산(90 중량 %) -2.20g

물을 가하여 총 100.00mℓ로

[실시예 6]

화합물 A의 모노락테이트의 2수화물 -69.0g

락트산(90 중량 %) -24.2g

물을 가하여 총 1000.0mℓ로

[실시예 7]

화합물 A -300.0g

락트산(90 중량 %) -177.3g

물을 가하여 총 6000.0mℓ로

[실시예 8]

화합물 A -200.0g

락트산(90 중량 %) -75.0g

물을 가하여 총 2000.0mℓ로

[실시예 9]

화합물 B의 모노락테이트 -128.2g

락트산(90 중량 %) -50.0g

물을 가하여 총 100.0mℓ로

[실시예 10]

화합물 C -100.0g

락트산(90 중량 %) -44.4g

물을 가하여		총 1000mℓ로
[실시예 11]		
화합물 A	-30.0g	
락트산(90 중량 %)을 가하여		총 100.0g으로
[실시예 12]		
화합물 A	1.00g	
락트산(90 중량 %)	0.30g	
숙신산	0.71g	
물을 가하여		총 100.00mℓ로
2M 수산화나트륨 용액을 가하여 pH 3.6으로 조절		
[실시예 13]		
화합물 A의 모노락테이트	1.27g	
메탄솔폰산	0.60g	
물을 가하여		총 100.00mℓ로
2M 수산화나트륨 용액을 가하여 pH 3.9로 조절		
[실시예 14]		
화합물 A의 모노락테이트	1.27g	
락트산(90 중량 %)	0.56g	
메탄솔폰산	1.45g	
물을 가하여		총 100.00mℓ로
로		
2M 수산화나트륨 용액을 가하여 pH 3.7로 조절		
[실시예 15]		
화합물 A	1.00g	
락트산(90 중량 %)	0.86g	
프로피온산	1.12g	
물을 가하여		총 100.00mℓ로
2M 수산화나트륨 용액을 가하여 pH 3.8로 조절		
[실시예 16]		
화합물 B	1.00g	
락트산(90 중량 %)	0.87g	
프로피온산	0.46g	
물을 가하여		총 100.00mℓ로
[실시예 17]		
화합물 B의 모노락테이트	1.28g	
락트산(90 중량 %)	1.11g	
숙신산		
1.85g		
물을 가하여		총 100.00mℓ로
2M 수산화나트륨 용액을 가하여 pH 3.7로 조절		
[실시예 18]		
화합물 B	1.00g	
락트산(90 중량 %)	0.42g	
메탄솔폰산	1.50g	
물을 가하여		총 100.00mℓ로

2M 수산화나트륨 용액을 가하여 pH 3.8로 조절

[실시예 19]

화합물 C	1.00g
락트산(90 중량 %)	0.39g
메탄솔폰산	0.53g
물을 가하여	총 100.00ml로

2M 수산화나트륨 용액을 가하여 pH 3.9로 조절

[실시예 20]

화합물 C의 모노락테이트	1.25g
락트산(90% 중량 %)	0.56g
프로피온산	1.03g
물을 가하여	총 100.00ml로
[실시예 21]	
화합물 C	1.00g
락트산(90 중량 %)	1.39g
숙식산	0.64g
물을 가하여	총 100.0ml로

2M 수산화나트륨 용액을 가하여 pH 3.7로 조절

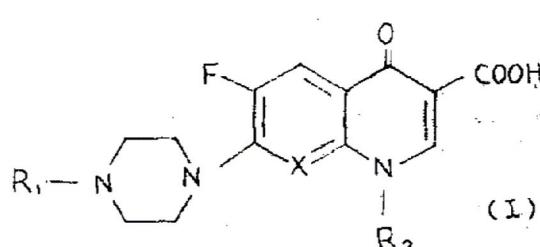
[실시예 22]

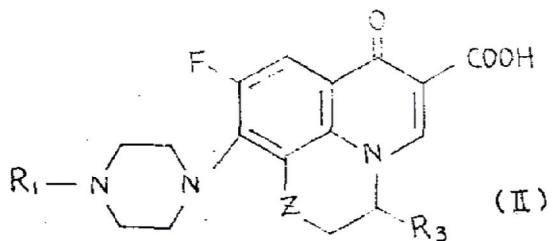
화합물 A	1.00g
락트산(10 중량 %)	0.33g
1M 염산	1.20g
물을 가하여	총 100.00ml로
[실시예 23]	
화합물 A	1.00g
락트산(90 중량 %)	0.41g
물을 가하여	총 100.00ml로
1M 염산을 가하여 pH 4.0으로 조절	

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

일반식(I) 또는 (II)의 합합물을 락트산의 용액 또는, 락트산과 적어도 1개의 다른 산과의 혼합물의 용액과 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(I) 또는 (II)의 화합물의 락트산염의 용액을 제조하는 방법.





상기 식에서, X는 N,C-H 또는 C-F를 나타내고 : Z는 O 또는 CH<sub>2</sub>를 나타내며: R<sub>1</sub>은 수소, 메틸, 에틸 또는 β-히드록시에틸을 나타내고 : R<sub>2</sub>는 사이클로프로필 또는 에틸을 나타내며 : R<sub>3</sub>는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타낸다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 용액이 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)퀴놀린-3-카르복실산의 락테이트를 함유함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 용액중 락트산 함량이 0.1 내지 90%임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 락트산 함량이 0.1 내지 10%인 즉시 사용 용액을 제조함을 특징으로 하는 방법.