



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(51) **SU** (11) **1694063** **A3**

(51)5 С 07 D 401/02//А 61 К 31/495

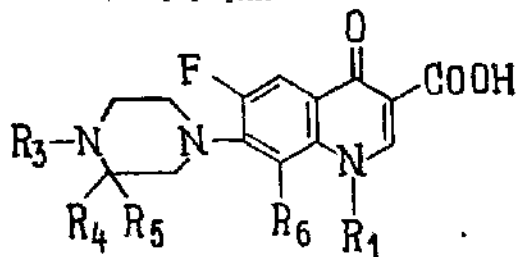
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 3799807/04
(22) 18.09.84
(31) 58-171271, 59-123780
(32) 19.09.83, 18.06.84
(33) JP
(46) 23.11.91. Вул. № 43
(71) Хокурику Фармасьютикал Ко,
ЛТД (JP)
(72) Ясуо Итох, Хидео Като,
Нобуо Огава, Эйити Косинака,
Томио Сузуки и Норикюки Яги (JP)
(53) 547.781.785.07 (088.8)
(56) Вейганд-Хильгетат. Методы экспери-
мента в органической химии. ~ М.:
Химия, 1968, с. 413.

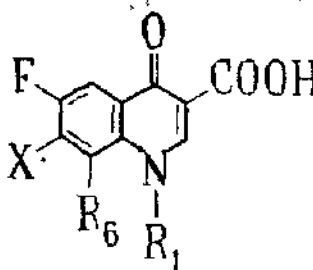
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
6-ФТОР-1,4-ДИГИДРО-4-ОКСО-7-ЗАМЕЩЕН-
НОЙ ПИПЕРАЗИНИЛХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ
КИСЛОТЫ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМ-
ЛЕМЫХ СОЛЕЙ

(57) Способ получения производных 6-
фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-замещенной
пиперазинилхинолин-3-карбоновой кис-
лоты общей формулы

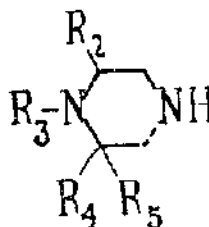


где R_1 - низший алкил с 1-4 атомами
углерода, 2-фторэтил, винил
или 2-гидроксиэтил;

R_2, R_3
и R_4 - каждый представляет собой
атом водорода или метил;
 R_5 - низший алкил с 1-2 атомами
углерода;
 R_6 - атом водорода или фтора,
отличающийся тем, что
6-фтор-7-галоген-1,4-дигидро-4-оксо-
хинолин-3-карбоновую кислоту общей
формулы



где R_1 и R_6 имеют указанные значения;
 X - атом хлора или фтора,
подвергают взаимодействию с производ-
ным пиперазина общей формулы



где R_2-R_5 имеют указанные значения,
в среде органического растворителя
при кипячении реакционной массы с
выделением целевого продукта в сво-
бодном виде или в виде фармацевтиче-
ски приемлемой соли.

АПО-К

(51) **SU** (11) **1694063** **A3**

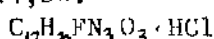
Изобретение относится к способу получения новых производных 6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-замещенной пиперазинилхинолин-3-карбоновой кислоты, обладающих сильным антибактериальным действием.

Цель изобретения — синтез новых производных пиперазинилхинолин-3-карбоновых кислот, по своей активности превосходящих известный препарат норфлоксацин, являющийся их структурным аналогом.

Пример 1. 1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Смесь 15,00 г 7-хлор-1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты, 16,70 г 2-метилпиперазина и 70 мл пиридина нагревают в течение 14 ч с дефлегмированием. Растворитель реакционной смеси выпаривают, а остаток окисляют 50%-ным водным раствором уксусной кислоты. Этот раствор обрабатывают активированным углем и нейтрализуют 20%-ным водным раствором гидроксида натрия. Затем раствор обрабатывают вновь активированным углем и концентрируют. Осадок отфильтровывают и растворяют в этаноле. Раствор окисляют хлористым водородом в этаноле и концентрируют. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного раствора этанола с получением 8,19 г гидрохлорида целевого соединения в виде бледно-желтых игл, т.пл. 300°C.

Вычислено, %: С 55,21; Н 5,72; N 11,36.

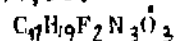


Найдено, %: С 55,13; Н 5,72; N 11,17.

Пример 2. 1-Этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Смесь 1,00 г 1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты, 1,10 г 2-метилпиперазина и 10 мл пиридина нагревают в течение 15 мин при дефлегмировании. Реакционную смесь выпаривают и к остатку добавляют метанол. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола с получением 0,36 г целевого соединения в виде бесцветных игл, т.пл. 239-240,5°C.

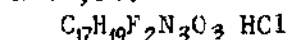
Вычислено, %: С 58,11; Н 5,45; N 11,96.



Найдено, %: С 57,98; Н 5,47; N 12,18.

Обычным способом готовят гидрохлорид и перекристаллизовывают его из воды в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 290-300°C (разл.).

Вычислено, %: С 52,65; Н 5,20; N 10,84.



Найдено, %: С 52,78; Н 5,32; N 10,65.

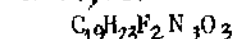
Пример 3. 1-Этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

К раствору 0,55 г этил-1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксохинолин-3-карбоксилата в 5,5 мл этанола добавляют 11 мл 18%-ной соляной кислоты и смесь нагревают в течение 4 ч при дефлегмировании. Осадок отфильтровывают и промывают этанолом и эфиром. Перекристаллизацией из воды получают 0,43 г гидрохлорида предлагаемого соединения в виде бесцветных игл. По результатам ЯМР- и ИК-спектроскопии это соединение идентично соединению, полученному в примере 2.

Исходный этил-1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксохинолин-3-карбоксилат готовят следующим образом.

Смесь 1,50 г этил-1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилата, 1,50 г 2-метилпиперазина и 5 мл пиридина нагревают в течение 3 ч при дефлегмировании. Растворитель из реакционной смеси выпаривают и остаток растворяют в хлороформе. Раствор промывают водой, сушат и выпаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси бензола и изопропилового эфира с получением 1,00 г бесцветных игл, т.пл. 126,5-127,5°C.

Вычислено, %: С 60,15; Н 6,11; N 11,08.



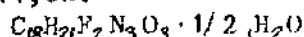
Найдено, %: С 60,30; Н 6,34; N 10,84.

Пример 4. 6,8-дифтор-1,4-дигидро-1-изопропил-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Смесь 0,68 г 6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-1-изопропил-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты, 0,72 г 2-метилпиперазина и 10 мл пиридина обрабаты-

вают, как в примере 2, с получением 0,42 г бесцветных кристаллов целевого соединения, т.пл. 217–218°C.

Вычислено, %: C 57,75; H 5,92; N 11,32.



Найдено, %: C 57,50; H 5,97; N 11,13.

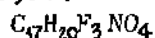
6,7,8-Трифтор-1,4-дигидро-1-изопропил-4-оксохиолин-3-карбоновую кислоту, использованную в синтезе, получают следующим образом.

7,70 г боргидрида натрия добавляют к смеси 3,70 г 2,3,4-трифторанилина, 10,30 г ацетата натрия, 20 мл ацетона, 19,6 мл уксусной кислоты и 39 мл воды при перемешивании и охлаждении льдом. Спустя 2 ч смесь подщелачивают карбонатом натрия и экстрагируют бензолом. Экстракт промывают водой, насыщенной хлоридом натрия, сушат и после выпаривания растворителя получают 3,17 г 2,3,4-трифтор-N-изопропиланилина в виде бесцветного масла.

ИК-спектр (пленка), ν_{\max} , см⁻¹: 3450 (H).

Смесь 2,50 г 2,3,4-трифтор-N-изопропиланилина и 2,80 г диэтил-2-этоксиметиленмалоната нагревают в течение 1 ч при 160–170°C. К реакционной смеси добавляют гексан, а затем охлаждают. Отфильтровывают кристаллы с получением 2,45 г диэтил-2-(2,3,4-трифтор-N-изопропиланилино)метиленмалоната, который перекристаллизовывают из гексана в виде бесцветных игл, т.пл. 92,5–93,0°C.

Вычислено, %: C 56,82; H 5,61; N 3,90.



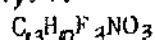
Найдено, %: C 56,83; H 5,67; N 3,91.

Смесь 9,00 г диэтил-2-(2,3,4-трифтор-N-изопропиланилино)метиленмалоната и 90 г полифосфорной кислоты нагревают в течение 1 ч при 80–85°C с перемешиванием. Реакционную смесь выпивают в ледяную воду и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой, сушат и растворитель выпаривают. Смесь 90 мл 18%-ной соляной кислоты и 45 мл этанола добавляют к остатку и дефлегмируют в течение 1,5 ч.

Осадок отфильтровывают и промывают этанолом с получением 1,40 г продукта, который перекристаллизовывают

из смеси хлороформа и этанола в виде светло-коричневых игл, т.пл. 261–262,5°C.

Вычислено, %: C 54,74; H 3,53; N 4,91.



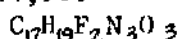
Найдено, %: C 54,64; H 3,47; N 4,53.

Пример 5. (R)-(+)-1-Этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксохиолин-3-карбоновая кислота.

Смесь 2,00 г 1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты, 1,50 г (R)-(-)-2-метилпиперазина, $[\alpha]_D^{20} = -6,4^\circ$ (c=1, этанол), и 15 мл пиридина нагревают в течение 15 мин при дефлегмировании. После завершения реакции растворитель выпаривают и остаток растворяют в 10%-ной соляной кислоте. Раствор нейтрализуют водным раствором бикарбоната натрия. Осадок отфильтровывают, сушат и растворяют в смеси хлороформа и метанола. Раствор окисляют соляной кислотой в этаноле. Осадок отфильтровывают и промывают в воде.

Раствор нейтрализуют водным раствором бикарбоната натрия и осадок отфильтровывают с получением 1,72 г предельного соединения, которое перекристаллизовали из смеси хлороформа и этанола в виде бесцветных игл, т.пл. 244,5–245,5°C, $[\alpha]_D^{20} = +39,5^\circ$ (c=1, хлороформ).

Вычислено, %: C 58,11; H 5,43; N 11,96.

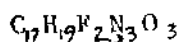


Найдено, %: C 58,12; H 5,72; N 12,07.

Пример 6. 6-Фтор-1-(2-фторэтил)-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксохиолин-3-карбоновая кислота.

Смесь 1,50 г 7-хлор-6-фтор-1-(2-фторэтил)-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты, 1,60 г 2-метилпиперазина и 8 мл пиридина нагревают в течение 11 ч при дефлегмировании. Растворитель из реакционной смеси выпаривают и остаток растворяют в горячей воде. После охлаждения раствора отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают его из этанола с получением 0,62 г целевого соединения в виде бесцветных игл, т.пл. 226–227°C.

Вычислено, %: C 58,11; H 5,45; N 11,96.



Найдено, %: С 58,14; Н 5,80;

Н 11,61.

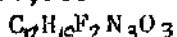
Примеры 7-26. По той же методике, что и в примерах 1-6, получают соединения, перечисленные в табл. 1.

В табл. 2 приведены данные элементного анализа синтезированных соединений.

Пример 27. 7-(3,4-диметил-1-пиперазинил)-6,8-дигидро-1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота.

Смесь 700 мг 6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-1-метил-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты, 930 мг 1,2-диметилпиперазина и 5 мл пиридина нагревают в течение 20 мин при дефлегмировании. Реакционную смесь выпаривают, а остаток растворяют в смеси хлороформа и метанола. Раствор окисляют соляной кислотой в этаноле. Затем осадок отфильтровывают и растворяют в воде. Раствор нейтрализуют бикарбонатом натрия и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой, сушат и выпаривают. К остатку добавляют метанол и осадок отфильтровывают с получением 730 мг требуемого компонента, который перекристаллизуют из смеси хлороформа и этанола в виде бесцветных игл, т.пл. 231-232,5°C.

Вычислено, %: С 58,11; Н 5,45; Н 11,96.



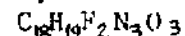
Найдено, %: С 58,13; Н 5,54;

Н 11,99.

Последующие соединения получают, как в примере 27.

Пример 28. 7-(3,4-диметил-1-пиперазинил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-1-винилхинолин-3-карбоновая кислота, желтые иглы, т.пл. 178-179°C (этанол).

Вычислено, %: С 59,50; Н 5,27; Н 11,56.

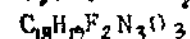


Найдено, %: С 59,20; Н 5,57;

Н 11,58.

Пример 29. 7-(3,4-диметил-1-пиперазинил)-6-фтор-1-(2-фторэтил)-1,4-оксохинолин-3-карбоновая кислота, светло-желтые иглы, т.пл. 238,5-239,5°C (хлороформ-этанол).

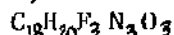
Вычислено, %: С 59,17; Н 5,79; Н 11,50.



Найдено, %: С 58,99; Н 5,97; Н 11,49.

Пример 30. 7-(3,4-диметил-1-пиперазинил)-6,8-дифтор-1-(2-фторэтил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-4-карбоновая кислота, бесцветные бляшки, т.пл. 224,5-225°C (хлороформ-этанол).

Вычислено, %: С 56,39; Н 5,26; Н 10,96.



Найдено, %: С 56,41; Н 5,38; Н 10,98.

Антибактериальный спектр.

Для соединений, полученных в примерах 1 и 2 (свободная кислота), 13 и 17, определяли антибактериальную активность. Для сравнения использовали лекарственный препарат норфлоксацин.

Минимальные защитные концентрации определяли способом двукратного разбавления агара. Культуры на ночь суспендировали в бульоне Mueller Hinton с помощью соленого желатина. Одну порцию бактериальной суспензии (10⁶ или 10⁸ образующих колонии единиц/мл) инокулировали на пластинах, содержащих исследуемое соединение. Пластины инкубировали в течение 18 ч при 37°C. Минимальной защитной концентрацией была наименьшая концентрация соединения, ингибирующая заметный рост. Полученные результаты приведены в табл. 3.

Для определения мочевой экстракции самцов крыс рода SD весом 180-210 г разбили на группы по восемь животных в каждой. Исследуемые соединения суспендировали в 0,5%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы и вводили через рот крысам, которым в течение 24 ч перед этим не давали есть, в дозе 20 мг/кг. Собирали мочу за промежутки 0-6 и 6-24 ч и измерили мочевую экстракцию путем биологического анализа с использованием *Escherichia coli* NIH-IC-2. Результаты приведены в табл. 4.

Для биологического анализа применяли способ с использованием *Escherichia coli* NIH-IC-2. Перед началом мочу, в случае необходимости, разбавляли 1/15 М фосфатным буферным раствором с pH 7,0.

Для определения острой токсичности использовали самцов мышей рода ddy в возрасте четырех недель по 10 жи-

вотных в группе. Исследуемые соединения суспендировали в 0,5%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы и вводили мышам орально. В случае внутривенного введения исследуемые соединения растворяли в 0,1 н. растворе HCl и нейтрализовали 0,1 н. раствором NaOH. LD₅₀ определяли по способу Pro bot от мертвых животных через 10 дней. Полученные результаты приведены в табл. 5.

Как видно из приведенных выше результатов, соединения данного изобретения проявляют сильный эффект мочевой экстракции и значительно меньшую токсичность по сравнению с эталонным лекарством.

Кроме того, антибактериальный спектр показывает, что соединения данного изобретения примерно равны эталонному лекарству.

Таким образом ясно, что соединения данного изобретения являются весьма полезными лекарствами для

клинического использования благодаря их фармакологическому действию, а именно прекрасной абсорбции и малой токсичности.


Благодаря этому соединения предлагаемого изобретения намного безопаснее, чем традиционно выпускаемое лекарство, и значительно более эффективны в качестве клинического средства. Необходимое количество для лечения: обычно следует вводить орально всего 150-1000 мг отдельными дозами 2-4 раза в день на одного взрослого человека.

Приоритет по признакам:

19.09.83 при R₁ - низший алкил с 1-4 атомами углерода; R₂, R₃, R₄ - каждый представляет собой атом водорода или метил; R₅ - низший алкил с 1-2 атомами углерода и R₆ - атом водорода или фтора.

18.06.84 при R₁ - винил, 2-фторэтил и 2-гидроксиэтил.

Таблица 1

Пример							Полученный продукт	Т.пл., °C (растворитель)
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆		
7*	C ₂ H ₅	H	H	H	C ₂ H ₅	H	Бесцветные кристаллы	>300 (вода - ацетон)
8	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	Бесцветные иглы	213-215 (хлороформ - метанол)
9*	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	То же	>300 (вода - этанол)
10	CH ₃	H	H	H	CH ₃	F	Бесцветные бляшки	249-250 (хлороформ - этанол)
11**	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	F		242,5-243,5 (хлороформ - этанол)
12	-CH=CH ₂	H	H	H	CH ₃	F	Бледно-желтые кристаллы	254-255 (разл.) (вода)
13	-(CH ₂) ₂ F	H	H	H	CH ₃	F	Бесцветные иглы	262-263 (хлороформ - этанол)
14*	-(CH ₂) ₂ OH	H	H	H	CH ₃	H	Бесцветные иглы	295-298 (разл.) (вода - этанол)
15	-(CH ₂) ₂ OH	H	CH ₃	H	CH ₃	H	То же	258-260 разл. (хлороформ - метанол)
16*	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	H	То же	>300 (метанол)
17	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	F	Бесцветные кристаллы	233-234 (хлороформ - этанол)
18	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	H	То же	208,5-209,5 (этанол)
19	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	F	Бледно-желтые кристаллы	207-208 (этанол)
20	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	F	Бесцветные иглы	216-217 (этанол)
21	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	То же	262-263 (CH ₂ CH ₂ - этанол)
22	C ₃ H ₇	H	H	H	CH ₃	H	Бледно-желтые кристаллы	163-164 (этанол - бензол)
23	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	CH ₃	H	Бледно-желтые иглы	157-158 (бензол - гексан)
24	изо-C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	CH ₃	F	То же	190,5-191,5 (бензол - гексан)
25	C ₃ H ₇	H	H	H	CH ₃	F	То же	211-212 (хлороформ - этанол)
26	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	CH ₃	F	Бледно-желтые чешуйки	186,5-187,5 (этанол)

* Гидрохлорид.

** S - (-), [α]_D²⁰ -34,1° (с=1, хлороформ).

Т а б л и ц а 2

Пример	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %		
		C	H	N	C	H	N
7*	$C_{10}H_{22}FN_3O_3 \cdot HCl$	56,32	6,04	10,95	56,10	6,01	10,89
8	$C_{10}H_{21}FN_3O_3$	63,14	6,69	11,63	63,11	7,01	11,54
9*	$C_{10}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$	53,34	5,45	11,66	53,31	5,75	11,56
10	$C_{10}H_{17}F_2N_3O_3$	56,98	5,08	12,46	56,86	5,36	12,17
11**	$C_{17}H_{19}F_2N_3O_3$	58,11	5,45	11,96	58,01	4,64	11,77
12	$C_{17}H_{17}F_2N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$	56,98	5,06	11,73	67,04	5,18	11,46
13	$C_{17}H_{16}F_2N_3O_3$	55,28	4,91	11,38	55,10	5,01	11,41
14*	$C_{17}H_{20}FN_3O_4 \cdot HCl$	52,92	5,49	10,89	52,57	5,72	10,72
15	$C_{18}H_{22}FN_3O_4$	59,40	6,10	11,56	59,14	6,39	11,49
16*	$C_{18}H_{22}FN_3O_3 \cdot HCl$	56,32	6,04	10,95	56,05	6,27	10,84
17	$C_{18}H_{21}F_2N_3O_3$	59,17	5,79	11,50	59,23	5,95	11,49
18	$C_{18}H_{21}FN_3O_3$	62,23	6,38	12,10	62,10	6,62	11,86
19		-	-	-	-	-	-
20	$C_{19}H_{23}F_2N_3O_3$	60,15	6,11	11,08	60,09	6,49	11,09
21	$C_{17}H_{20}FN_3O_3$	61,25	6,05	12,50	60,94	6,38	12,51
22	$C_{18}H_{22}FN_3O_3 \cdot 1/4 H_2O$	61,43	6,44	11,94	61,20	6,58	11,73
23	$C_{17}H_{19}FN_3O_3$	63,14	6,69	11,63	62,98	6,98	11,61
24	$C_{19}H_{21}F_2N_3O_3$	60,15	6,11	11,08	60,00	6,35	11,13
25	$C_{19}H_{21}FN_3O_3$	59,17	5,79	11,50	58,86	6,14	11,38
26	$C_{19}H_{21}F_2N_3O_3$	60,15	6,11	11,08	59,85	6,31	10,92

Т а б л и ц а 3

Бактерия	Минимальная концентрация, вызывающая ингибирование роста, мг/мл (10^6 клеток/мл)					
	Реакция	соединение, полученное в примере				лекарство для сравнения
		1	2	13	17	
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	+	0,10	0,10	0,50	0,50	0,10
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	+	25	6,25	6,25	12,5	6,25
<i>Staphylococcus aureus</i> FAD209PJC-1	+	0,20	0,39	0,38	0,78	0,20
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	+	0,39	0,78	0,78	1,56	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> MS-353	+	0,39	0,78	1,56	1,56	6,25
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	+	3,13	3,13	3,13	6,25	1,56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ-JC-2	-	0,10	0,05	0,10	0,39	0,05
<i>Escherichia coli</i> K-12 C600	-	0,10	0,05	0,50	0,50	0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	-	0,025	0,0125	0,025	0,20	0,025
<i>Salmonella typhimurium</i> IID 971	-	0,10	0,05	0,20	0,20	0,05
<i>Salmonella typhi</i> 901	-	0,05	0,0125	0,10	0,10	0,025
<i>Salmonella paratyphi</i> 1015	-	0,0125	0,025	0,05	0,10	0,025
<i>Salmonella schottmulleri</i> 8006	-	0,025	0,025	0,10	0,10	0,025
<i>Salmonella enteritidis</i> Q14	-	0,10	0,05	0,20	0,59	0,05
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	-	0,20	0,10	0,20	0,78	0,10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	-	0,10	0,05	0,10	0,20	0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFD 3445	-	0,78	0,78	0,78	3,13	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	-	0,39	0,78	0,39	0,78	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	-	0,78	1,56	1,56	3,19	0,39
<i>Proteus morganii</i> IF03848	-	0,025	0,025	0,05	0,50	0,025

Бактерия	Минимальная концентрация, вызывающая ингибирование роста, мг/мл (10^6 клеток/мл)					
	Реакция Грама	соединение, полученное в примере				лекарство для сравнения
		1	2	13	17	
<i>Proteus mirabilis</i> IF03849	-	0,39	0,20	0,39	1,56	0,10
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	-	0,05	0,05	0,20	0,10	0,05
<i>Proteus vulgaris</i> IIX-10	-	0,025	0,025	0,05	0,20	0,025
<i>Proteus rettgeri</i> IF03850	-	0,10	0,05	0,20	0,39	0,05
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC13048	-	0,10	0,10	0,50	0,50	0,10
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	-	0,10	0,10	0,50	0,58	0,05

Т а б л и ц а 4

Номер примера, в котором получено соединение, или препарат	Концентрация в моче, мг/мл, через период, ч		Скорость мочевого экстракции за 0-24 ч, %
	0-6	6-24	
1	514	28	30
2*	659	87	75**
13	344	46	41
Норфлоксацин	63	9	10

* Гидрохлорид.

** Свободное соединение.

Т а б л и ц а 5

Номер примера, в котором получено соединение, или препарат	Орально	LD ₅₀ мг/кг внутри- венно
1	4000	348,5 (326-372,0)*
2**	4000	245,6 (223,7-269,6)
Норфлоксацин	4000	229,5 (211,1-252,7)

* 95% от надежного количества.

** Свободное соединение.

Редактор Е. Шапп

Техред М. Моргентал

Корректор М. Демчик

Заказ 4085

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент". г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

