



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 073 031** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) МПК<sup>6</sup> **C 08 G 73/02, A 61 K 31/785**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

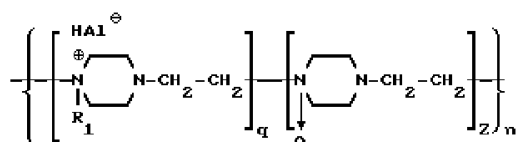
(21), (22) Заявка: 4853098/04, 06.08.1990  
 (46) Дата публикации: 10.02.1997  
 (56) Ссылки: Платэ Н.А., Васильев А.Е.  
 Физиологически активные примеры. - М.:  
 Химия, 1986, с.15-17. Авторское  
 свидетельство СССР N 523908, кл. C 08 F  
 8/06, 1975.

(71) Заявитель:  
 Институт иммунологии Минздравмедпрома РФ  
 (72) Изобретатель: Некрасов А.В.,  
 Пучкова Н.Г., Иванова А.С., Атауллаханов  
 Р.И., Хаитов Р.М., Петров Р.В.  
 (73) Патентообладатель:  
 Некрасов Аркадий Васильевич,  
 Пучкова Наталья Григорьевна,  
 Атауллаханов Равшан Иноятович,  
 Иванова Альберта Сергеевна,  
 Хаитов Рахим Мусаевич

(73) Патентообладатель (прод.):  
 Петров Рэм Викторович

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИ-1,4-ЭТИЛЕНПИПЕРАЗИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ, ПРОТИВОВИРУСНОЙ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЯМИ

(57) Реферат:  
 Изобретение относится к новым  
 биологически активным соединениям -  
 производным поли-1,4-этиленпиперазина  
 общей формулы



где R<sub>1</sub> - алкил (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>1-16</sub>OH,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>COR<sub>2</sub>,

где R<sub>2</sub> - -OH, -OCH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -NHNH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>NH<sub>2</sub>.

n = 310-2000,

q = 0,2-0,9,

Z = 0,1-0,8,

Hal - Cl, Br, I, обладающих  
 иммуномодулирующей, противовирусной и  
 антибактериальной активностями.  
 Производные поли-1,4-этиленпиперазина  
 могут найти применение в медицине и  
 ветеринарии для коррекции иммунного ответа  
 и профилактики вирусных и бактериальных  
 инфекций. Указанные соединения получают  
 частичным N-окисидированием  
 поли-1,4-этиленпиперазина перекисью  
 водорода и полученные N-оксиды  
 поли-1,4-этиленпиперазина алкилируют с  
 образованием четвертичных аммониевых  
 солей. 3 табл.



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 073 031** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 08 G 73/02, A 61 K 31/785**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4853098/04, 06.08.1990

(46) Date of publication: 10.02.1997

(71) Applicant:  
Institut immunologii Minzdravmedproma RF

(72) Inventor: Nekrasov A.V.,  
Puchkova N.G., Ivanova A.S., Ataulakhanov  
R.I., Khaitov R.M., Petrov R.V.

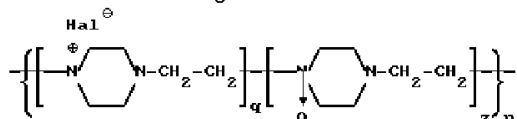
(73) Proprietor:  
Nekrasov Arkadij Vasil'evich,  
Puchkova Natal'ja Grigor'evna,  
Ataulakhanov Ravshan Inojatovich,  
Ivanova Al'berta Sergeevna,  
Khaitov Rakhim Musaevich

(73) Proprietor (cont.):  
Petrov Rehm Viktorovich

(54) DERIVATIVES OF POLY-1,4-ETHYLENEPIPERAZINE SHOWING IMMUNOSTIMULATING, ANTIVIRAL AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY

(57) Abstract:

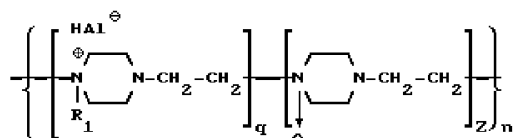
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:  
product: new bioactive compounds -  
derivatives of poly-1,4-ethylenepiperazine  
of the general formula



where: R<sub>1</sub> - alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>1-16</sub>, OH,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>COR<sub>2</sub> where R<sub>2</sub> - OH,  
-OCH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -NHNH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>NH

2; n = 310-2000; q = (0.2-0.9); Z =  
(0.1-0.8); Hal - Cl, Br, J. The indicated  
compounds were synthesized by partial  
N-oxidation of poly-1,4-ethylenepiperazine  
with hydrogen peroxide and the obtained  
poly-1,4-ethylenepiperazine N-oxides were  
alkylated to quaternary ammonium salts. The  
synthesized compounds can be used in  
medicine and veterinary science for immune  
response correction and for prophylaxis of  
viral and bacterial infections. EFFECT:  
improved method of synthesis. 3 tbl

Изобретение относится к новым биологически активным соединениям - производным поли-1,4-этиленпиперазина общей формулы



R<sub>1</sub> алкил (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>1-16</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>COR<sub>2</sub>, где R<sub>2</sub> -OH, -OCH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>, -NHNH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>NH<sub>2</sub>.

n 310-2000,

q (0,2-0,9),

Z (0,1-0,8),

Hal Cl, Br, I, обладающих иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностями.

Известны синтетические биологически активные полимеры, которые являются четвертичными аммонийными солями поли-1,4-этиленпиперазина, полученные алкилированием соответствующего полимера. Они обладают антигепариновой активностью. Однако эти соединения токсичны (LD<sub>50</sub> 50-100 мг/кг массы тела), не выводятся из организма и не могут использоваться в качестве медицинских препаратов [1]

Цель изобретения новые высокомолекулярные производные поли-1,4-этиленпиперазина, обладающие высокой иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностями, нетоксичные, способные к деструкции и выведению из организма.

Поставленная цель достигается производными поли-1,4-этиленпиперазина вышеприведенной общей формулы.

Указанные соединения получают путем химического синтеза в две стадии. На первой стадии проводят частичное N- оксиды указанного полиамина [2] Затем N-оксиды поли-1,4-этиленпиперазина модифицируют по реакции свободных третичных атомов азота с различными алкилирующими соединениями. Получают модификаты, содержащие N-оксидные и четвертичные аммониевые группы в основной цепи и реакционноспособные функциональные группы в боковой цепи макромолекулы.

Предлагаемые высокомолекулярные производные поли-1,4-этиленпиперазина характеризуются ярко выраженной иммуномодулирующей активностью. Показатель иммуностимуляции превышает в ряде случаев 10. Противовирусная активность соединений выражена к ряду вирусных заболеваний животных, антибактериальная эффективность отмечена для группы кишечных заболеваний.

Данные соединения водорастворимы, нетоксичны (LD<sub>50</sub> 1-2,5 г/кг), деструктируют и выводятся из организма, не проявляют побочных действий. Наличие в боковой цепи реакционноспособных функциональных групп позволяет использовать данные соединения в качестве носителей антигенов при получении конъюгатов антиген-полимер.

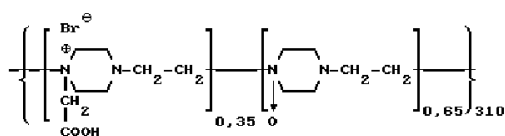
Структура производных поли-1,4-этиленпиперазина и основные физико-химические характеристики однозначно определяются методами ЯМР-,

ПМР-, ИК-спектроскопии, малоуглового лазерного светорассеяния.

Ниже приводятся конкретные примеры получения и изучения биологической активности производных поли-1,4-этиленпиперазина.

Пример 1. С 1. Поли-1,4-этиленпиперазин (M<sub>w</sub>= 35000, n 310) в количестве 5 г растворяют в 250 мл 1%-ного раствора уксусной кислоты. К раствору при охлаждении (2-4 °С) и перемешивании добавляют 4,6 мл 30%-ного раствора перекиси водорода. Окисление проводят в течение 48 ч, после чего проводят ультрафильтрационную очистку и лиофильное высушивание. Полученный N-оксид

поли-1,4-этиленпиперазина растворяют в 125 мл метилового спирта и добавляют 16,5 г бромуксусной кислоты. Реакцию алкилирования поли-N-оксида проводят при 25 °С в течение 14 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в воде, диализуют против воды, лиофильно высушивают. Получают соединение формулы



с выходом 95% степень окисления, определяемая методами хромометрического титрования и по соотношению интегральных интенсивностей полос ПМР-спектра в области 2,5-4,5 м.д. составляет z 0,65n; степень алкилирования, определяемая по ИК-спектрам (полоса 1735 см<sup>-1</sup>) и ПМР-спектрам (область 2,5-4,5 м.д.), составляет q 0,35n.

Данные элементного анализа:

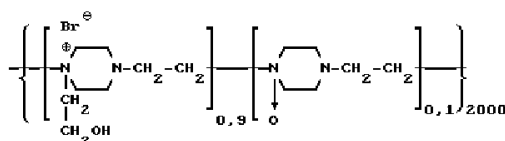
Найдено, С 46,91; Н 7,75; N 16,30.

С<sub>6,7</sub>Н<sub>13,05</sub>О<sub>1,35</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>0,5</sub>

Вычислено, С 47,00; Н 7,63; N 16,37.

Пример 2. С-2. Поли-1,4-этиленпиперазин (M<sub>w</sub> 225000, n 2000) в количестве 5 г растворяют в 250 мл 1%-ного раствора уксусной кислоты. К раствору при охлаждении (2-4 °С) и перемешивании добавляют 6,0 мл 30%-ного раствора перекиси водорода. Окисление проводят в течение 28 ч, после чего проводят ультрафильтрационную очистку и лиофильное высушивание. Полученный N-оксид

поли-1,4-этиленпиперазина растворяют в 125 мл метилового спирта и добавляют 30 мл этиленбромгидрина. Реакцию алкилирования N-оксида проводят при 30 °С в течение 24 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в воде, диализуют против воды, лиофильно высушивают. Получают соединение формулы



с выходом 93% степень окисления, определяемая, как в примере 1, составляет z 0,1n; степень алкилирования, определяемая по ИК- и ПМР-спектрам, составляет q 0,9n.

Данные элементного анализа:

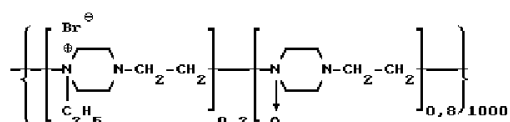
Найдено, С 41,30; Н 7,40; N 12,31.

$C_{7,8}H_{16,5}ON_2Br_{0,9}$

Вычислено, C 41,30; H 7,30; N 16,38.

Пример 3. С-3. Поли-1,4-этиленпиперазин ( $M_w = 110000$ ,  $n = 1000$ ) в количестве 1 г растворяют в 50 мл 1%-ной уксусной кислоты. К раствору при охлаждении (2-4°C) и перемешивании добавляют 3,0 мл 30%-ного раствора перекиси водорода. Окисление проводят в течение 56 ч, после чего проводят ультрафильтрационную очистку и лиофильное высушивание. Полученный N-оксид поли-1,4-этиленпиперазина растворяют в 25 мл метилового спирта и добавляют 4,2 мл этилбромид. Реакцию алкилирования проводят при 20°C в течение 6 ч. Растворитель упаривают в вакууме, проводят ультрафильтрационную очистку водного раствора, затем лиофилизуют.

Получают соединение формулы



с выходом 90%. Степень окисления и степень алкилирования определяют как описано в примере 1:  $z = 0,8$  и  $q = 0,2$ .

Данные элементного анализа:

Найдено, C 51,21; H 8,71; N 18,63.

$C_{6,4}H_{13}N_2OB_{0,2}$

Вычислено, C 51,27; H 8,68; N 18,69.

В табл. 1 приведены другие примеры получения водорастворимых производных поли-1,4-этиленпиперазина с указанием их структуры, физико-химической характеристики, условий проведения реакции (соединения 4-36).

Пример 4. Изучение иммуномодулирующей активности производных поли-1,4-этиленпиперазина и острой токсичности.

Иммуномодулирующую активность предлагаемых соединений оценивали по числу антителообразующих клеток (АОК), формирующихся на 4-7 сутки в селезенке мышей, иммунизированных эритроцитами барана, или белковыми антигенами (В-субъединица холерного токсина, токсин сибирской язвы и др.) с одновременной инъекцией высокомолекулярного соединения.

Антителообразующие клетки селезенки определяли методом локального гемолиза в агаре (метод Эрне). Титры антител на введение специфических белковых антигенов оценивали методом иммуоферментного анализа. Эффективность адъювантного действия определяли как отношение уровня АОК при совместном введении антигенов и полимеров к уровню АОК контрольных животных.

Дозы препаратов варьировали в пределах 1-1000 мкг/мышь при внутрибрюшинном и подкожном введении препаратов.

Острую токсичность полученных соединений определяли на мышах, крысах и морских свинках. Соединения вводили подкожно или внутрибрюшинно, одно- или двукратно в виде 5-8%-ных растворов. ЛД<sub>50</sub> определяли по принятой методике. В каждой группе было 10-20 животных.

Результаты испытаний представлены в табл. 2.

Пример 5. Изучение противовирусной активности производных

поли-1,4-этиленпиперазина на птицефабрике на цыплятах-бройлерах.

Изучали влияние иммуностимулятора сополимера N-окиси этиленпиперазина и N-гидроксипропилэтиленпиперазиний бромида с ММ 120000 на формирование иммунитета против вируса болезни Ньюкасла, повышение сохранности и прироста живой массы тела цыплят-бройлеров.

Цыплят содержали в клеточной батарее типа КБУ-3. Обработке подвергнуто 100000 цыплят-бройлеров.

Цыплят иммунизировали аэрозольно. Специфические антитела определяли в сыворотке крови по реакции задержки гемагглютинации. За птицей велось постоянное наблюдение, взвешивание, учет сохранности. Проводился серологический контроль напряженности иммунитета.

Изучение напряженности иммунитета к вирусу болезни Ньюкасла показало, что на 21 день после введения препарата титр антигемагглютинаина превышал в 4 раза титр контрольной группы. В группах, обработанных препаратом, отмечено уменьшение падежа цыплят на 65% и увеличение массы тела на 30% по сравнению с контролем.

Аналогичные результаты были получены при испытаниях производных поли-1,4-этиленпиперазина: соединения 4-8, 11-17, 21-27, 29-34 (табл. 1).

Пример 6. Изучение антибактериальной активности производных поли-1,4-этиленпиперазина (соединения 3,4,10-12, 18-22 в табл. 1).

Антибактериальная активность соединений изучалась в опытах по определению неспецифической резистентности мышей к заражению *Streptococcus pneumoniae* и *Salmonella typhimurium*.

Использовались мыши (СВАхС57/6)F. Препараты вводили внутрибрюшинно и подкожно в диапазоне доз 0,05-50 мкг/кг за 96, 72, 48 ч до заражения. Гибель животных учитывали в течение 21 дня после заражения. Этот метод позволяет оценить выживаемость и состояние естественного иммунитета.

В табл. 3 представлены результаты проведенных экспериментов.

Аналогичные результаты были получены при испытании производных поли-1,4-этиленпиперазина (соединения 3,4,10-12, 18-22 в табл. 1).

Из представленных в табл. 3 данных видно, что производные поли-1,4-этиленпиперазина обладают выраженным протективным эффектом по отношению к развивающейся инфекции, что обусловлено, по-видимому, активацией переваривающей способности перитонеальных макрофагов мышей.

Пример 7. Изучение антибактериальной активности производных поли-1,4-этиленпиперазина на птицефабрике на цыплятах-бройлерах.

Изучали влияние сополимера N-окиси этиленпиперазина и N-этилэтиленпиперазиний хлорида с ММ 200000 на защиту цыплят-бройлеров от смешанной инфекции (пуллороза и колибактериоза).

Лечебно-профилактическую обработку препаратом цыплят против указанных инфекций осуществляли аэрозольно.

Обработке подвергнуто 200000 цыплят двукратно в дозе 3-5 мг/кг. Интервал между введениями 7 сут. Получены следующие результаты.

При клиническом осмотре цыплят в партиях, подвергшихся обработке иммуностимулятором, симптомы заболевания пуллорозом и колибактериозом не обнаружены. При патологоанатомическом вскрытии убитых с диагностической целью цыплят патогномичные изменения установлены у 5,2% в партиях, обработанных препаратом. В контрольных партиях бройлеров у 28% Сохранность составила соответственно 95 и 60% Среднесуточные привесы цыплят, обработанных стимулятором, составили 30 г, контрольных 17 г.

Аналогичные результаты были получены при испытаниях производных поли-1,4-этиленпиперазина: соединения 1-5,9-12, 16-18,27-30,34-36.

Наряду с повышением сохранности и продуктивности поголовья, резко сократилось применение антибиотиков, что позволило получить экологически чистую продукцию птицеводства.

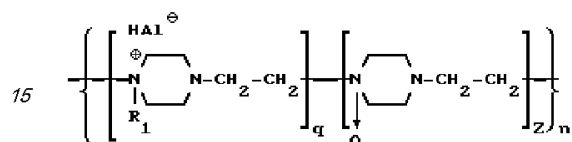
Таким образом, впервые синтезирован новый класс физиологически активных высокомолекулярных соединений производных поли-1,4-этиленпиперазина, обладающих иммуномодулирующей,

противовирусной и антибактериальной активностями.

Применение иммуномодуляторов только в ветеринарии может дать существенный экономический эффект, поскольку данным международными служб здоровья животных вирусные и бактериальные инфекции снижают продуктивность животных на 20-25% что приводит к многомиллиардному ущербу.

### Формула изобретения:

Производные поли-1,4-этиленпиперазина общей формулы



где R<sub>1</sub>-алкил C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-16</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>COR<sub>2</sub> где R<sub>2</sub> -OH, -OCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, CH<sub>3</sub>, NHNH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>NH<sub>2</sub>,

n 310 2000;

q 0,2 0,9;

z 0,1 0,8;

Hal Cl, Br, I,

обладающие иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностями.

30

35

40

45

50

55

60

Таблица I. Условия получения и основные физико-химические характеристики производных поли-1,4-этиленпиперазина

| N   | Hal | R <sub>1</sub>                                      | R <sub>2</sub> | Условия реакции |      |      |    |     | алкилирования | мг/г |
|-----|-----|-----------------------------------------------------|----------------|-----------------|------|------|----|-----|---------------|------|
|     |     |                                                     |                | n               | q    | z    | т  | с   | т час         |      |
| 4.  | Cl  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                       | -              | 350             | 0,9  | 0,1  | 40 | 32  | C-4           |      |
| 5.  | Br  | CH <sub>3</sub>                                     | -              | 2000            | 0,9  | 0,1  | 25 | 15  | C-5           |      |
| 6.  | Br  | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                       | -              | 500             | 0,5  | 0,5  | 40 | 38  | C-6           |      |
| 7.  | Br  | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>                      | -              | 1000            | 0,4  | 0,6  | 40 | 70  | C-7           |      |
| 8.  | Br  | C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>                     | -              | 500             | 0,2  | 0,8  | 40 | 200 | C-8           |      |
| 9.  | J   | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>                      | -              | 310             | 0,8  | 0,2  | 40 | 14  | C-9           |      |
| 10. | Br  | (CH <sub>2</sub> ) OH                               | -              | 1800            | 0,8  | 0,2  | 25 | 12  | C-10          |      |
| 11. | Br  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH                  | -              | 1000            | 0,6  | 0,4  | 40 | 35  | C-11          |      |
| 12. | Br  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> OH                 | -              | 325             | 0,3  | 0,7  | 40 | 70  | C-12          |      |
| 13. | Br  | (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> OH              | -              | 2000            | 0,35 | 0,65 | 25 | 14  | C-13          |      |
| 14. | Br  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COR <sub>2</sub> OH | -              | 1000            | 0,5  | 0,5  | 25 | 24  | C-14          |      |
| 15. | Br  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COR <sub>2</sub> OH | -              | 500             | 0,3  | 0,7  | 40 | 48  | C-15          |      |
| 16. | Br  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COR <sub>2</sub> OH | -              | 825             | 0,3  | 0,7  | 40 | 58  | C-16          |      |
| 17. | Br  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COR <sub>2</sub> OH | -              | 400             | 0,2  | 0,8  | 40 | 70  | C-17          |      |

RU 2073031 C1

RU 2073031 C1

|     |                                                                                                       |      |      |      |    |    |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|----|----|------|
| 18. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                               | 2000 | 0,4  | 0,6  | 25 | 12 | C-18 |
| 19. | Br (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COR <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                  | 1000 | 0,35 | 0,65 | 25 | 24 | C-19 |
| 20. | J (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COR <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                   | 700  | 0,3  | 0,7  | 40 | 48 | C-20 |
| 21. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> OC <sup>H</sup> <sub>2</sub> <sup>5</sup>                      | 1000 | 0,5  | 0,5  | 25 | 24 | C-21 |
| 22. | Br (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COR <sub>2</sub> OC <sup>H</sup> <sub>2</sub> <sup>5</sup>         | 700  | 0,4  | 0,6  | 25 | 48 | C-22 |
| 23. | Br (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COR <sub>2</sub> OC <sup>H</sup> <sub>2</sub> <sup>5</sup>         | 900  | 0,35 | 0,65 | 40 | 80 | C-23 |
| 24. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> OC <sup>H</sup> <sub>4</sub> <sup>9</sup>                      | 1000 | 0,4  | 0,6  | 40 | 52 | C-24 |
| 25. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> NHNH <sub>2</sub>                                              | 2000 | 0,4  | 0,6  | 25 | 28 | C-25 |
| 26. | Br (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COR <sub>2</sub> NHNH <sub>2</sub>                                 | 600  | 0,3  | 0,7  | 25 | 40 | C-26 |
| 27. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) NH <sub>2</sub>                           | 800  | 0,9  | 0,1  | 25 | 54 | C-27 |
| 28. | Br (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COR <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) NH <sub>2</sub>              | 1500 | 0,4  | 0,6  | 40 | 43 | C-28 |
| 29. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>              | 1000 | 0,35 | 0,65 | 40 | 45 | C-29 |
| 30. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>              | 800  | 0,3  | 0,7  | 40 | 50 | C-30 |
| 31. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>              | 1500 | 0,2  | 0,8  | 40 | 68 | C-31 |
| 32. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>              | 2000 | 0,2  | 0,8  | 40 | 70 | C-32 |
| 33. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NH <sub>2</sub>              | 750  | 0,2  | 0,8  | 40 | 84 | C-33 |
| 34. | Br (CH <sub>2</sub> ) COR <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> NH <sub>2</sub>             | 450  | 0,4  | 0,6  | 40 | 89 | C-34 |
| 35. | Br (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COR <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) NH <sub>2</sub>              | 2000 | 0,4  | 0,6  | 40 | 28 | C-35 |
| 36. | Br (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COR <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | 1000 | 0,5  | 0,5  | 40 | 18 | C-36 |

---

Таблица 2.Изучение иммуномодулирующей активности и острой токсичности производных поли-1,4-этиленпиперазина

| Соединение | Степень полимеризации | Коэффициент стимуляции АОК/АОКо | Острая токсичность ЛД50 г/кг массы |
|------------|-----------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 1          | 310                   | 2,9                             | 2,1                                |
| 2          | 2000                  | 9,5                             | 0,25                               |
| 3          | 1000                  | 3,4                             | 1,9                                |
| 4          | 350                   | 3,2                             | 0,3                                |
| 5          | 2000                  | 8,0                             | 0,2                                |
| 6          | 500                   | 4,1                             | 1,8                                |
| 7          | 1000                  | 4,8                             | 1,4                                |
| 8          | 500                   | 5,4                             | 1,8                                |

RU 2073031 C1

RU 2073031 C1

RU 2073031 C1

|    |      |      |      |
|----|------|------|------|
| 9  | 310  | 3,7  | 0,25 |
| I0 | 2000 | 10,2 | 0,2  |
| II | 1000 | 9,5  | 0,6  |
| I2 | 325  | 3,3  | 1,7  |
| I3 | 2000 | 12,0 | 1,4  |
| I4 | 1000 | 9,0  | 1,45 |
| I5 | 500  | 3,7  | 1,8  |
| I6 | 825  | 3,5  | 1,6  |
| I7 | 400  | 3,2  | 2,8  |
| I8 | 2000 | 11,0 | 1,2  |
| I9 | 1000 | 8,0  | 1,3  |
| 20 | 700  | 4,5  | 1,7  |
| 2I | 1000 | 8,4  | 1,5  |
| 22 | 700  | 3,8  | 2,1  |
| 23 | 900  | 3,7  | 1,0  |
| 24 | 1000 | 7,6  | 1,2  |
| 25 | 2000 | 10,6 | 0,9  |
| 26 | 600  | 4,1  | 1,6  |
| 27 | 800  | 3,7  | 0,5  |
| 28 | 1500 | 11,0 | 0,8  |
| 29 | 1000 | 9,4  | 0,85 |
| 30 | 800  | 4,3  | 1,7  |
| 3I | 1500 | 5,3  | 1,2  |
| 32 | 2000 | 6,3  | 1,1  |
| 33 | 750  | 4,8  | 1,4  |
| 34 | 450  | 3,8  | 1,3  |
| 35 | 2000 | 12,0 | 0,85 |
| 36 | 1000 | 8,4  | 0,9  |

RU 2073031 C1

Таблица 3. Антибактериальная активность препарата I3 (табл. I)

| № группы | Кол-во животных | Инфекция, доза (мкг/мышь)                      | Доза препарата (мг/кг) | Условия введения           | Гибель животных, % |
|----------|-----------------|------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|--------------------|
| I        | 10              | <i>Streptococcus pneumoniae</i><br>T-3, 10 мкг | -                      |                            | 100                |
| 2        | 10              | - " -                                          | 5,0                    | за 48 час до зараж.<br>п/к | 38                 |
| 3        | 10              | - " -                                          | 12,5                   | - " -                      | 50                 |
| 4        | 50              | <i>S. typhimurium</i><br>415,5x10 мкг          | -                      |                            | 92                 |
| 5        | 40              | - " -                                          | 0,05                   | в/б; 96 час до заражения   | 7,8                |
| 6        | 30              | - " -                                          | 0,5                    | - " -                      | 0                  |
| 7        | 30              | - " -                                          | 0,05                   | в/б; 72 час                | 8,6                |
| 8        | 30              | - " -                                          | 5,0                    | - " -                      | 0                  |
| 9        | 20              | - " -                                          | 25,0                   | п/к; 96 час                | 20                 |