

## NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN  
SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

Volume 2, Number 416 (2016), 185 – 190

**IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF SOME  
3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE DERIVATIVES****K.D. Praliyev<sup>1</sup>, A.Ye. Malmakova<sup>2</sup>, T.K. Iskakova<sup>1</sup>, L.K. Baktybaeva<sup>2</sup>**<sup>1</sup> ISC “Institute of Chemical Sciences named after A.B. Bekturov”, Almaty, Kazakhstan<sup>2</sup> Kazakh National University named after al-Farabi, Almaty, Kazakhstan[praliyev@mail.ru](mailto:praliyev@mail.ru); [malmakova@mail.ru](mailto:malmakova@mail.ru); [tvnvshtyk53@mail.ru](mailto:tvnvshtyk53@mail.ru)**Key words:** bispidine, immunomodulator, biological activity, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan, drugs.

**Abstract.** Bicyclic analogues of piperidine are of a great interest due to wide range of their pharmacological action. The analysis of the patent and scientific literature has shown that a wide range of biological activity of bicyclic piperidine derivatives is the main cause of increased attention to this class of compounds. The replacement of some groups, which are the building elements of the active center, on other ones by means of chemical reactions and checking how these transformations affect on pharmacological effects, have led to the new substances with more strong action than that of used in medical practice preparation levamisole. These novel compounds are the subject of invention. The synthesized compounds were tested at the Faculty of Biology and Biotechnology of the Kazakh National University named after al-Farabi. As a result of pharmacological screening it have been found that some compounds exhibit immunomodulatory activity and were recommended for in-depth study of their pharmacological properties.

ӘОЖ 547.834.3+541.69

**КЕЙБІР 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН  
ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ ИММУНОТҰРАҚТАНДЫРҒЫШ  
БЕЛСЕНДІЛІГІ****Қ.Ж. Пірәлиев<sup>1</sup>, А.Е. Малмакова<sup>2</sup>, Т.Қ. Ысқақова<sup>1</sup>, Л.К. Бактыбаева<sup>2</sup>**<sup>1</sup> «А.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**Кілт сөздер:** биспидин, иммуномодулятор, биологиялық белсенділік, 3,7-дизабицикло [3.3.1]нонан, дәрілік заттар.

**Аннотация.** Патенттік және ғылыми әдебиеттерге сараптама бициклді пиридин туындыларының биологиялық белсенділігі осы класс қосылыстарына қызығушылық артуының басты себебі болып табылатындығын көрсетті. Бір топтарды - белсенді орталықтардың құрылыстық элементтерін басқа топтарға ауыстыру белгілі бір химиялық реакциялар топтамасы көмегімен жүргізілді. Жаңа заттардың фармакологиялық әсеріне трансформациялаулар әсерін бағалау кезінде, медицинада қолданылып жүрген левамизол дәрілік затының әсерінен асып түсетін, патенттеуге ұсынылатын жаңа қосылыстар анықталды.

Синтезделген биспидин туындылары әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің биология және биотехнология факультетінде сынақтан өтіп, нәтижесінде олардың арасынан иммунды тұрақтандырғыш қасиет көрсететін қосылыстар табылды. Осы қосылыстар жаңа дәрілік заттар іздеу мақсатымен ары қарай зерттеуге ұсынылды.

**Кіріспе.** «Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ-ның синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасындағы зерттеу нәтижелері биспидин туындылары

антиаритмикалық әсермен бірге анальгетикалық, жергілікті анестезирлеуші, опиаттыққа қарсы, антиаритмиктер, спазмолитикалық, антимиқробты, антибактериалды, туберкулезге қарсы және т.б. белсенділіктер де анықталған [1-4]. N-пиперидин-4-он туындыларының кең спектрлі белсенділіктерге ие болуы осы қатардың қосылыстары арасынан жаңа эффективті дәрілік заттар іздестірудегі маңызын жоғарылатады [5-18].

Иммунитет – бұл ағзаны бөгде ақпараттарды тасымалдаушы белгілері бар зиянды заттар мен микроағзалардан қорғайтын жүйе. Бір ағзада бірге өмір сүре алатын гендік тұрғыда ұқсас құрылымдарды (молекула, жасуша) таңдау мен ынталандыру иммунитеттің әсерімен жүзеге асады. Иммундық жүйе жасушалары саны мен функционалды белсенділігінің бұзылуы кезінде иммунды жетіспеушілік, аллергиялық, аутоиммундық және лимфопрлиферативті процестері сияқты иммунитеттік аурулар дамиды.

Ғалымдар иммундық жасушаларды (лимфоциттермен макрофагтар) «жасуша қартаюын төмендетеді, тіндерді жасартады» деп тұжырымдайды.

Иммундық жүйеде функционалды салмақ туа біткен және жүре келе қалыптасқан (немесе адаптивті) иммунитет факторлары көмегімен жүзеге асырылады. Иммундық жүйе жасушалары саны мен функционалды белсенділігінің бұзылуы кезінде иммунды жетіспеушілік, аллергиялық, аутоиммундық және лимфопрлиферативті процестері сияқты иммунитеттік аурулар дамиды. Осы аурулар иммундық терапияның кешенді әдістерімен емделеді. Солардың бірі – иммунотропты дәрілік препараттарды қолдану. Медициналық практикада иммунды ынталандырғыштар (левамизол, полиоксидоний (левамизолдың полимер туындысы), дибазол мен т.б.) ретінде қолданылатын синтетикалық препараттар ауқымы шектеулі [19].

#### Зерттеу әдістері

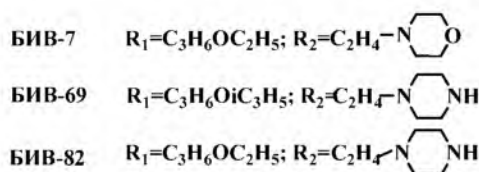
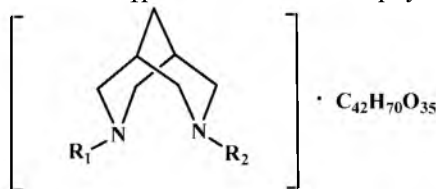
Миелді ынталандырушы әсер жасы 10–15 апталық, дене массасы 210–280 г жыныстары әр түрлі егеуқұйрықтарға зерттелді. Орбитальді қан тамырынан қан алынды. Қан алу зертханалық жануарларға арналған «Abacus junior vet» Diatron (Дания) гематологиялық анализатор көмегімен жүзеге асырылды.

Сан жілігінің сүйек майынан кариониттерді (ЯБЖ-ядросы бар жасушалар) анықтау үшін жақпа май жасалды. Жақпа май Романовский бойынша боялып, микроскоп SA3300C (7x100 ұлғайту) арқылы әр жақпа майда 500 жасуша миелограммасы саналып, сүйек майының жасушалар түрлерінің әрқайсысының салыстырмалы және абсолютті саны анықталды.

Мәліметтерді статистикалық өңдеу Стьюдент критерийі бойынша өткізілді.

#### Зерттеу нәтижелері

1-(N-Алкоксиалкил)пиперидин-4-он құрылымына әр түрлі орынбасушылар енгізудің иммунды ынталандырғыш қасиетке әсерін анықтау, жоғары эффективті және уытсыз иммунитетті ынталандырғыш заттарды синтездеу мақсатында жаңа биспидиндер: 3-[3-(пропан-2-илокси)пропил]-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан және 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонан алынды [20, 21]. Атап өткен биспидиндер май күйде болғандықтан, олардың қолданылуы ыңғайлы болу үшін ұнтақ тәрізді β-циклодекстринмен комплекстері синтезделінді. Осындай әдіс биспидин қосылыстарының суда ерігіштігін және тұрақтылығын жақсартуға мүмкіндік берді.



Иммунитетті ынталандырғыш қосылыстар іздестіру барысында алғашқы рет 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан туындылары арасынан эффективтілігі жоғары, жанама әсерлері аз 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанның  $\beta$ -никлодекстринмен комплексі табылып, БИВ-7 шифрімен биологиялық зерттеуге жіберілді [22]. Левамизол препаратымен салыстырғанда БИВ-7 өткір уыттылығы 16,7 есе төмен, терапевтикалық дозасы ( $TD_{50}$ ) 20 есе жоғары болған. Егеуқұйрықтарға БИВ-7 енгізген соң, олардың қанында лейкоциттердің жалпы көрсеткіші 1,9 есеге артқан. Левамизолға қарағанда иммунитетті тұрақтандырғыштық белсенділігі бойынша 1,5 есеге әсерлілігі күшті.

БИВ-7 қосылысына жүргізілген биологиялық зерттеу нәтижелері биспидиндердің жаңа туындыларының арасынан иммунды ынталандырғыш қосылыстар синтездеуге деген қызығушылықты арттырып, жаңа туындылары синтезделді.

3-[3-(Пропан-2-илокси)пропил]-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диаза-бицикло[3.3.1]нонанның  $\beta$ -никлодекстринмен комплексі (БИВ-69) және 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанның  $\beta$ -никлодекстринмен комплексі (БИВ-82) зертханалық шифрлермен фармакологиялық зерттеуге жіберілді. Салыстыру препараттары левамизол мен пантогематоген қолданылды.

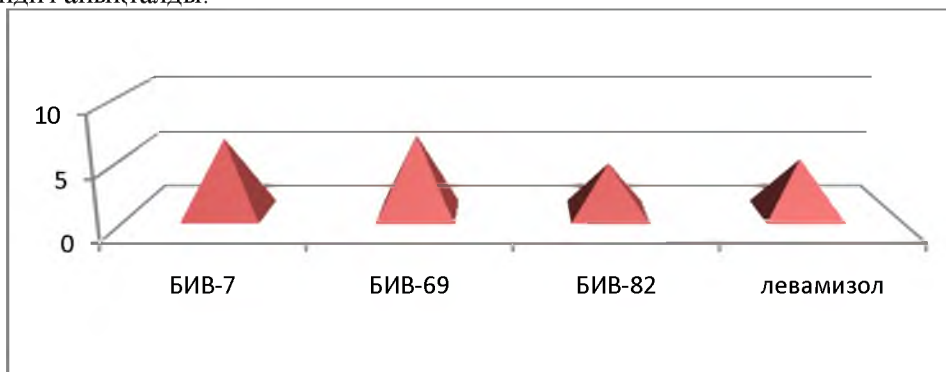
Натрий никлофосфамидпен туғызылатын миелодепрессивті синдром кезінде жануарларға сүйек майының жасуша пулдарының пролиферативті белсенділігі мен перифериялық лимфомиелді мүшелерден жасушаларды шығарып тастауды ынталандыратын БИВ-69 мен БИВ-82 егеуқұйрықтарға егілді.

Физиологиялық ерітінді егілген бақылаудағы жануарлармен салыстырғанда БИВ-69 және БИВ-82 қосылыстарымен емдеу жүргізу кезінде, қандағы лейкоцитарлы жалпы көрсеткіш бойынша левамизолдан 1,6 және 1,2 есеге жоғары болды.

Бірінші егуден соң-ақ БИВ-69 және БИВ-82 аса жоғары белсенділік көрсетті. Бақылау мәнінен абсолютті лейкоцитарлы көрсеткіш БИВ-69 2,3 есе, ал БИВ-82 1,8 есе, лимфоциттің абсолютті мәні БИВ-69 2,3 есе, БИВ-82 1,3 есе артты. БИВ-69-ды енгізу бақылау мәнінен моноциттер көрсеткіштерінің абсолютті мәні 2,7 есе өскендігі байқалды, БИВ-69 гранулоцитарлы лейкоциттер көрсеткішіне де оң әсер етіп, олардың саны бақылау мәнінен 2,4 есе өсті. БИВ-69 эритроциттер мен тромбоциттердің пролиферативті белсенділігін ынталандырады. БИВ-69 бен БИВ-82 енгізу гранулоцитарлы лейкоциттер көрсеткішіне де оң әсер етіп, олардың саны бақылау мәнінен 2,4 есе және 1,2 есе ( $p \leq 0,01$ ) бақылау мәнінен асып түскен.

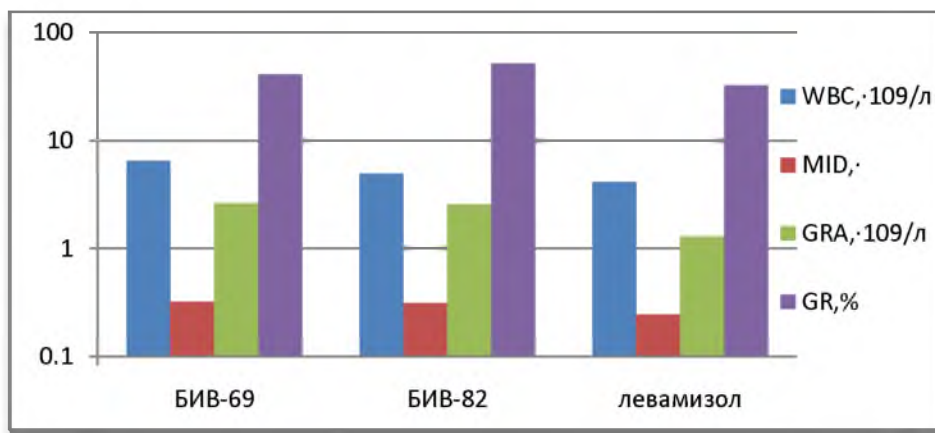
БИВ-69 тромбоцитар жасушалардың бөлінуін ынталандырып, 6-күні қандағы тромбоциттер көрсеткіші бақылау мәнінен 1,1 есе, БИВ-82 егілген топтағы 1,2 есе өсті.

БИВ-82 қосылысы енгізілген жануарлар қан көрсеткіштері, атап айтқанда бақылау жануарлары  $(2,79 \pm 0,65) \cdot 10^9/L$  қан мәнінен лейкоцитарлы жасушалар  $(4,96 \pm 0,03) \cdot 10^9/L$  қан мәніне дейін өскен, яғни 1,78 есе жақсарған. Қосылыспен емдеу жүргізген соң лимфоциттің абсолютті мәні қанның  $(1,55 \pm 0,25) \cdot 10^9/l$  орнына қанның  $(2,07 \pm 0,05) \cdot 10^9/l$  мәнін құрады. Моноцитарлы жасушалардың қалпына келуі пулында біршама әсер тіркелді. 28 тәулік БИВ-69 көмегімен жүргізілген ем кезінде олардың бұрынғы қалпына келуі  $(23,4 \pm 0,05) \cdot 10^6$  дейін қарқынды жүріп, бақыланушы топ көрсеткіштері 1,3 есе, интактты жануарлардан 1,3 есе, ал левамизолдан 1,8 есе жоғары екендігі анықталды.



1 сурет – БИВ-7, БИВ-69, БИВ-82 және левамизолдың лейкоцитарлық көрсеткіштерінің мәні

БИВ-82 егілген кезде лейкоциттер субпопуляция көрсеткіштерінің салыстырмалы мәндерінде де біршама өсулер байқалды, лейкопозге қатысты ынталандырғыш әсерге ие екендігі анықталды.



2 сурет – БИВ-69, БИВ-82 пен левамизол егілгеннен кейінгі жалпы лейкоцитарлы (WBC), моноцитарлы-эозинофилді (MID), гранулоцитарлы (GRA), салыстырмалы гранулоцитарлы (GR) көрсеткіштері

2 суреттен бірнеше қан көрсеткіші бойынша медицинада қолданылатын левамизол препаратымен салыстырғанда, (3-[3-(пропан-2-илокси)пропил]-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан мен 3-[3-этоксипропил]-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанның β-циклодекстринмен комплекстері сәйкесінше (БИВ-69) және (БИВ-82) иммунды ынталандырғыш белсенділіктерінің қан құрамы көрсеткіштеріне қаншалықты әсер ететіндігін көруге болады.

#### Қорытынды

Биспидин циклінің 3-жағдайдағы азот атомындағы алкоксиалкил топтарын ұзарту және 7-жағдайдағы азот атомына гетероциклилалкил тобы ретінде пиперазиноэтил орынбасушысын енгізгенде, иммунды ынталандырғыш белсенділік артатындығы анықталды.

#### Зерттеуді қаржыландыру көздері

Келтірілген зерттеу жұмысы «Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ ғылыми-зерттеу жұмыстары: «Расширенное исследование фармакологических свойств выявленных эффективных соединений, оптимизация технологических схем получения» 2012 ж. (0212 РК 01229), «Разработка оригинальных синтетических иммуномодуляторов и/или геропротекторов» 2012 ж. (0212 РК 01417) мен «Направленный молекулярный дизайн потенциальных иммуномодуляторов и геропротекторов в ряду новых насыщенных карбо- и гетеро(аза-, окса- и/или тиа-)циклических систем» 2013 ж. (0213 РК 01741) бағдарламаларына сай орындалып қаржыландырылды.

#### ӘДЕБИЕТ

[1] Тоғызбаева Н.А., Малмакова А.Е., Ибраева С.С. 3-(3-изопроксипропил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанның иммунды ынталандырушы белсенділігі // Республ. ғылыми-тәжірибелік конфер. матер. «Білім. Ғылым. Инновация: Өзекті мәселелері мен даму жолдары». - Қызылорда, 2010. – Б.238-241.

[2] Предпат. 10443 РК. Оксалат 3-(2-этоксипропил)-7-(3-этоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, обладающий фармакологической активностью, и полупродукт его получения //Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Исагулова Н.А., Ю В.К., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; онубл. 16.07.01, Бюл. №7. - 5 с.

[3] Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Тоғызбаева Н.А., Малмакова А.Е., Толиспаев Е.Б., Жумаш М.К. Поиск антимикробных препаратов в ряду бициклических производных биснидина //Матер. I Междунар. Российско-Казахстанской конф. по химии и химической технологии. - Томск, 2011. - С.352-354.

[4] Тоғызбаева Н.А., Малмакова А.Е., Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Кемельбеков У.С. Новые бициклические синтоны потенциально фармакологически активных соединений //Хим. ж. Каз.-2011.-№1.-С. 32-39.

[5] Praliyev K.D., Iskakova T.K., Bismilda V.L., Togzybayeva N.A., Malmakova A.Ye., Ibrayeva S.S., Seilkanov T.M. Synthesis, structure and antibacterial activity of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // Хим. ж. Каз. – 2014. - №2. -С.151-158.

[6] Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Какимова А.О., Ергалиева А.Б., Исмагулова А.Ж., Сейлханов Т.М. Бензоилоксимы на основе 3,7-дизамещенных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онов //Тезисы докл. III Всеросс. (с междунар. учас.) науч. конф. «Успехи синтеза и комплексобразования». - Москва, 2014.- С.261.

[7] Yu V.K., Berlin K.D., Iskakova T.K., Faskhutdinov M.F., Praliyev K.D., Lee Ch.P., Ten A.Yu., Malmakova A.E. Unusual conformational behavior of 3,7-dihetera(N,N;-N,O;-N,S-)bicycle[3.3.1]nonan-9-ols via NMR analysis //Phosphorus, sulfur, and silicon.-2014.-Vol.189, №7-8.-P.864-872.

[8] Малмакова А.Е., Ергалиева А.Б., Какимова А.О., Исмагулова А.Ж., Исакова Т.К., Пралиев К.Д., Сейлханов Т.М. Подходы к синтезу новых биологически активных производных биспидина //Матер. VI Молодеж. конф. ИОХ РАН, посвященная 80-летию со дня основания ИОХ РАН.- Москва, 2014.-С.210-211.

[9] Малмакова А.Е., Ергалиева А.Б., Какимова А.О., Исмагулова А.Ж. Разработка потенциальных антибактериальных средств на основе производных биспидина //Матер. XV междунар. научно-прак. конф. студентов и молодых ученых им. проф. Л.П. Кулѐва «Химия и химическая технология в XXI веке».-Томск, 2014.- С. 137-139.

[10] Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ибраева С.С., Мукушева Г.К., Адекенов С.М., Малмакова А.Е. N-алкоксиалкилпиперидоны в направленном синтезе фармакологически активных веществ //Матер. междунар. научно-практ. конф., посв. 75-летию со дня рожд. В.Н.Николаева.-Чебоксары, 2013.-С.144-146.

[11] Ыбраева С.С., Пралиев К.Ж., Ыскакова Т.К., Малмакова А.Е. 1-(2-Этоксипропил)-4-алкилпиперидолдар – фармакологиялык белсенди заттар алудың маңызды синтондары //Хим. ж. Каз. - 2013. - № 3.-С. 111-127.

[12] Жаксибаева Ж.М., Абдилданова А.А., Тогызбаева Н.А., Серикбаева К.Т., Малмакова А.Е. Поиск фармакологически активных соединений в ряду производных биспидина //Тезисы докл. Всеросс. молодеж. конф.-школа «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в орг. и металлоорг. химии XXI века».- Санкт-Петербург, 2010.- С.66.

[13] Тогызбаева Н.А., Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Малмакова А.Е. Новые структурные аналоги природного алкалоида спартеина //Актуальные проблемы развития биоорг. химии: матер. междунар. научн. конф.- Ташкент, 2010.-С. 103-104.

[14] Praliyev K.D., Iskakova T.K., Malmakova A.E., Ibraeva S.S., Baktybaeva L.K. Novel 3-(3-Ethoxypropyl)-7-azacyclo[3.3.1]-nonane Derivatives //Abstr. of 5th EuCheMS Chemistry Congress.-Istanbul, 2014.-P.1187.

[15] Malmakova A.E., Tolisbaev Ye.B., Togyzbaeva N.A., Iskakova T.K., Praliyev K.D. Search for novel potencial analgetics in a number of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane //Abstr. of IV Internat. Conf. «Innovative Ideas and Nechnologies-2011».- Almaty, 2011.- P. 229-230.

[16] Толисбаев Е.Б., Тогызбаева Н.А., Малмакова А.Е., Исакова Т.К., Пралиев К.Д. Поиск новых потенциальных обезболивающих средств в ряду 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана //Тезисы докл. IV Междунар. конф. «Инновационные идеи и технологии-2011».- Алматы, 2011.- С. 227-228.

[17] Пралиев К.Д., Тогызбаева Н.А., Малмакова А.Е., Толисбаев Е.Б., Жумаш М.К. Некоторые подходы к синтезу фармакологически активных аналогов биспидина //Тезисы докл. XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии.- Волгоград, 2011.-С. 347.

[18] Praliyev K.D., Togyzbaeva N.A., Malmakova A.E., Tolisbaev Ye.B., Zhumash M.K. Some approaches to synthesis of pharmacogically active bispidine analogs //Abstr. of XIX Mendeleev congress in general and applied chemistry.- Volgograd, 2011. - P. 340.

[19] Машковский М.Д. Лекарственные средства.-М., Изд. Медицина, 1986.- Т.2, С. 169-170.

[20] Иннов. пат. 28532 РК. Комплекс 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-пиперазинэтил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана с β-циклодекстрином, обладающий миелостимулирующей активностью / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ибраева С.С., Бактыбаева Л.К., Малмакова А.Е.; опубли. 15.05.2014, Бюл. №6.-6с.

[21] Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Бактыбаева Л.К., Малмакова А.Е. Синтез и миелостимулирующая активность некоторых производных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана // Хим. фарм. журнал.-2015.-Т.49.-№5.-С. 8-11.

[22] Предпат. 19832 РК. 3-(3-Изопропанилоксипропил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана и промежуточные продукты его синтеза //Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Жаксибаева Ж.М., Тогызбаева Н.А., Кемельбеков У.С., Ю.В.К., Бактыбаева Л.К., Свамбаев Е.А.; опубли. 15.08.2008, Бюл. №8 - 14с.

## REFERENCES

[1] Togyzbayeva N.A., Malmakova A.Ye., Ibrayeva S.S. *Mater. of Respubl. Scient.-pract. conf «Knowledge. Science. Innovation: Main problems and growing ways*, Kyzylorda, **2010**, 238-241(in Kaz.).

[2] Predpat. 10443 RK. Praliyev K.D., Iskakova T.K., Ismagulova N.A., Ju.V.K., Shin S.N., Baktybaeva L.K., Berlin K.D.; opubl. **16.07.01**, Bjul. №7, 5 (in Russ.).

[3] Praliyev K.D., Iskakova T.K., Togyzbayeva N.A., Malmakova A.Ye., Zhumash M.K. *Mater. of I Internat. Russian-Kazakhstan conf in chemistry and chem. technology*, Tomsk, **2011**, 352-354(in Russ.).

[4] Togyzbayeva N.A., Malmakova A.Ye., Praliyev K.D., Iskakova T.K., Kemel'bekov U.C. *Him. j. Kaz.*, **2011**, 1, 32-39(in Russ.).

[5] Praliyev K.D., Iskakova T.K., Bismilda V.L., Togyzbayeva N.A., Malmakova A.Ye., Ibrayeva S.S., Seilkhanov T.M. *Him. j. Kaz.*, **2014**, 2, 151-158 (in Eng.).

[6] Praliyev K.D., Iskakova T.K., Malmakova A.Ye., Kakimova A.O., Ergaliev A.B., Ismagulova A.Zh., Seilkhanov T.M. *Abstr. of III Russian (with internat. particip.) scient. conf «Progress of complex formation synthesis»*, Moscow, **2014**, 261(in Russ.).

[7] Yu V.K., Berlin K.D., Iskakova T.K., Faskhutdinov M.F., Praliyev K.D., Lee Ch.P., Ten A.Yu., Malmakova A.E. *Phosphorus, sulfur, and silicon*, **2014**, 189 (7-8), 864-872(in Eng.).

[8] Malmakova A.Ye., Ergaliev A.B., Kakimova A.O., Ismagulova A.Zh., Iskakova T.K., Praliyev K.D., Seilkhanov T.M. *Mater. of VI Youth conf IOHRAN, dedicated 80-years from birth IOH RAN*, Moskva, **2014**, 210-211(in Russ.).

- [9] Malmakova A. Ye., Ergalieva A. B., Kakimova A. O., Ismagulova A. Zh. Mater. of XV internat. prof L.P. Kulev's scient.-pract. conf of students and young scientists «Chemistry and chemical technology in XXI century», Tomsk, **2014**, 137-139 (in Russ.).
- [10] Praliev K. D., Iskakova T. K., Ibrayeva S. S., Mukusheva G. K., Adekenov S. M., Malmakova A. Ye. Mater. of Internat. Scient.-Pract. Conf, dedicated 75<sup>th</sup> birthday of V.N. Nikolaiev, Cheboksary, **2013**, 144-146 (in Russ.).
- [11] Ibrayeva S. S., Praliev K. D., Iskakova T. K., Malmakova A. Ye. *Him. j. Kaz.*, **2013**, 3, 111-127 (in Kaz.).
- [12] Zhaksibaeva Zh. M., Abdildanova A. A., Togyzbayeva N. A., Serikbaeva K. T., Malmakova A. Ye. *Abstr. of Russian Youth's Conf-School «Ideas and heritage of A.E. Favorskii in org. and metal org. chemistry of XXI century»*, Sankt-Peterburg, **2010**, 66 (in Russ.).
- [13] Togyzbayeva N. A., Praliev K. D., Iskakova T. K., Malmakova A. Ye. *Abstr. of international scientific conf «Actual problems of bioorg. chemistry evolution»*, Tashkent, **2010**, 103-104 (in Russ.).
- [14] Praliyev K. D., Iskakova T. K., Malmakova A. E., Ibraeva S. S., Baktybaeva L. K. *Abstr. of 5th EuCheMS Chemistry Congress, Istanbul*, **2014**, 1187 (in Eng.).
- [15] Malmakova A. E., Tolisbaev Ye. B., Togyzbaeva N. A., Iskakova T. K., Praliyev K. D. *Abstr. of IV Internat. Conf «Innovative Ideas and Nechnologies-2011»*, Almaty, **2011**, 229-230 (in Eng.).
- [16] Tolisbaev Ye. B., Togyzbayeva N. A., Malmakova A. Ye., Iskakova T. K., Praliev K. D. *Abstr. of IV Internat. Conf «Innovative Ideas and Nechnologies-2011»*, Almaty, **2011**, 227-228 (in Russ.).
- [17] Praliev K. D., Togyzbayeva N. A., Malmakova A. Ye., Tolisbaev Ye. B., Zhumash M. K. *Abstr. of XIX Mendeleev congress in general and applied chemistry*, Volgograd, **2011**, 347 (in Russ.).
- [18] Praliyev K. D., Togyzbaeva N. A., Malmakova A. E., Tolisbaev Ye. B., Zhumash M. K. *Abstr. of XIX Mendeleev congress in general and applied chemistry*, Volgograd, **2011**, 340 (in Eng.).
- [19] Mashkovski M. D. *Druds.-M., Izd. Medicina*, **1986**, 2, 169-170. (in Russ.).
- [20] Innov. pat. 28532 RK. Praliev K. D., Iskakova T. K., Ibraeva C. C., Baktybaeva L. K., Malmakova A. E.; opubl. 15.05.2014, Вjul. №6,6 (in Russ.).
- [21] Praliev K. D., Iskakova T. K., Baktybaeva L. K., Malmakova A. E. *Chem.pharm. journal*, **2015**, 49, 5, 8-11 (in Russ.).
- [22] Predpat. 19832 RK. Praliev K. D., Iskakova T. K., Zhaksibaeva Zh. M., Togyzbaeva N. A., Kemel'bekov U. C., Ju. V. K., Baktybaeva L. K., Svambaev E. A.; opubl. 15.08.2008, Вjul. №8, 14 (in Russ.).

#### ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА

К. Д. Пралиев<sup>1</sup>, А. Е. Малмакова<sup>2</sup>, Т. К. Искакова<sup>1</sup>, Л. К. Бактыбаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», Алматы, Казахстан

<sup>2</sup> Казахский национальный университет, Алматы, Казахстан

**Ключевые слова:** биспидин, иммуномодулятор, биологическая активность, 3,7-диазабицикло [3.3.1]нонан, лекарственные вещества.

**Аннотация.** Анализ патентной и научной литературы показал, что широкий спектр биологической активности бициклических производных пиперидина является основной причиной повышенного внимания к этому классу соединений. Замена одних групп – строительных элементов активного центра – на другие путем реализации определенного набора химических реакций и проверка того, как скажутся эти трансформации на его фармакологическом действии, привела к новым веществам, превосходящим по действию применяемое в медицинской практике лекарственное средство левамизол и представляющим предмет патентования.

Синтезированные соединения прошли испытания на факультете биологии и биотехнологии Казахского национального университета им. аль-Фараби. В результате фармакологического скрининга установлено, что некоторые соединения проявляют иммуномодулирующую активность, и были рекомендованы для углубленного изучения их фармакологических свойств.

Поступила 23.03.2016 г.