

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ  
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ  
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

# ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

---

---

## ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

---

---

## CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК  
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

**1** (69)

ЯНВАРЬ – МАРТ 2020 г.  
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА  
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ  
2020

А. Е. МАЛМАКОВА<sup>1</sup>, Л. К. БАКТЫБАЕВА<sup>2</sup>,  
К. Д. ПРАЛИЕВ<sup>1</sup>, В. К. Ю<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Республика Казахстан,  
<sup>2</sup>Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

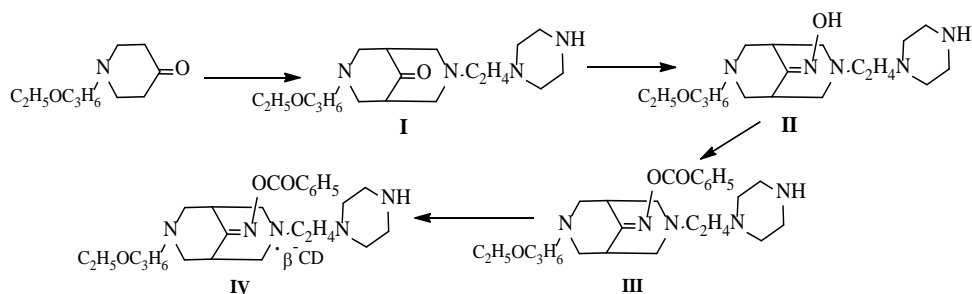
## ЛЕЙКОПОЭЗ- И ИММУНО-СТИМУЛИРУЮЩЕЕ СВОЙСТВО КОМПЛЕКСА О-БЕНЗОИЛОКСИМА 3-(3-ЭТОКСИПРОПИЛ)-7- [2-(ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ЭТИЛ]-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН- 9-ОНА С $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

**Аннотация.** Комплекс О-бензоилоксима 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с  $\beta$ -циклодекстрином под лабораторным шифром БИВ-104 изучен на лейкопоз- и иммуно- стимулирующее действие. Обнаружено, что БИВ-104 обладает уникальной лейкопозэстимулирующей активностью. Большинство исследованных показателей крови экспериментальных крыс, которым вводился БИВ-104, превышали таковые контрольной группы: общелейкоцитарный почти в 4 раза ( $p \leq 0,01$ ), абсолютные гранулоцитарные в 5,59 раза. Абсолютные значения лимфоцитов в 3,37 раза выросли по сравнению с этим показателем крови контрольной группы. Абсолютные моноцитарные значения также были выше в группе введения БИВ-104, составляя  $(0,48 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$  крови против  $(0,26 \pm 0,17) \cdot 10^9/\text{л}$  крови. Эритроцитарный показатель превышал на 1,5 раза, уровень гемоглобина был выше в 1,57 раза, общий тромбоцитарный показатель в 2,01 раза таковых контрольной группы. БИВ-104 одинаково эффективно стимулировал пролиферативную активность миелоидного и лимфоидного роста.

**Ключевые слова:** О-бензоилоксим 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она, комплекс с  $\beta$ -циклодекстрином, лейкопоз- и иммуно- стимулирующее свойство.

Бициклические кетоны в отличие от шестичленных карбоциклических и гетероциклических кетонов в реакциях по карбонильной группе обнаруживают относительно низкую реакционную способность [1], что обусловлено дальним невалентным взаимодействием между кетогруппой и гетероатомом [2, 3].

Введение функциональных групп, таких как оксимная и О-бензоилоксимная, в молекулу бициклических кетонов по сравнению самим кетоном оказывает существенное влияние на биологическую активность. Поиск новых эффективных препаратов широкого спектра действия в данном ряду азотистых гетероциклов относят к перспективным. Для получения потенциально биологически активного соединения определенного фармакологического действия нами было проведено оксимилирование 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (I) с последующим ацилированием [4, 5]:



Одновременной циклизацией по Манниху взаимодействием 1-(2-этоксипропил)-4-пиперидона с параформальдегидом и первичным 1-(2-пиперазин-ноэтил)амином в уксусно-метанольной среде синтезирован синтон - 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-дизабигцикло[3.3.1]нонан-9-он (**I**) с выходом 38 % [6].

В ИК-спектре бициклического кетона (**I**) помимо полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы при  $1736\text{ см}^{-1}$ , также присутствует полоса поглощения простой эфирной связи в области  $1119\text{ см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения наблюдается слабopольный сигнал атома углерода при 214,8 м.д. карбонильной группы ( $\text{C}=\text{O}$ ). Свидетельством образования бициклического продукта являются дублетные сигналы  $\text{C}_{1,5}$  интенсивностью в два атома углерода в области 46,8 м.д. Наличие триплетных сигналов углеродов при 53,5, 54,0, 54,3 и 53,5 м.д. в **I**, характерных для атомов углерода пиперазинового цикла заместителя в 7-положении 3,7-дизабигцикло[3.3.1]нонановой системы, являются дополнительным подтверждением образования бициклического кетона.

Взаимодействием бициклического кетона с мощным оксимилирующим реагентом – гидрохлоридом гидроксилamina, в присутствии пиридина, синтезирован его оксим (**II**) с выходом 77% [4, 5]. Стоит отметить, что для реакции потребовалось 20 ч нагревание (ход реакции контролировали с помощью ТСХ на оксиде алюминия III степени активности, элюент – смесь бензола и изопропанола в соотношении 20:1).

В ИК-спектре бициклического оксима (**II**) идентифицированы полосы поглощения валентных колебаний  $\text{C}=\text{N}$ -связи ( $1635\text{ см}^{-1}$ ) и гидроксильной группы ( $3248\text{ см}^{-1}$ ).

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  оксима (**II**) отсутствует сигнал атома углерода карбонильной группы, а в слабopольной части спектра (164,3 м.д.) появляется синглетный сигнал, характерный для углерода  $\text{C}=\text{N}$ -группы. Углероды  $\text{C}_1$  и  $\text{C}_5$  на сочленении циклов резонируют в виде отдельных сигналов в области 33,5 и 37,3 м.д., что связано, по-видимому, с нарушением симметрии молекулы биспидинона при введении оксимной группы в 9-ое положение. Аналогичное влияние испытывают и циклические атомы углерода  $\text{C}_{2,4,6,8}$ , которые также становятся неэквивалентными и проявляются в виде отдельных триплетных сигналов.

Взаимодействием оксима 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**II**) с хлористым бензоилом в абсолютном бензоле получен соответствующий О-бензоилоксим (**III**). В ИК спектре эфира исчезает полоса поглощения гидроксильной группы и появляются интенсивные полосы поглощения, характерные для С=О-связи сложноэфирной группы ( $1742\text{ см}^{-1}$ ) и арильного радикала.

К завершающему этапу любого синтетического исследования по поиску новых эффективных биологически активных веществ, включая лекарственные средства, относятся выявление среди синтезированных соединений образцов, обладающих ценными фармакологическими свойствами, и установление взаимосвязей между их строением и биологическим действием.

О-Бензоилоксим 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**III**) оказался маслообразным продуктом, поэтому синтезирован его комплекс с  $\beta$ -циклодекстрином (**IV**) взаимодействием **III** с эквимольным количеством  $\beta$ -циклодекстрина. Под лабораторным шифром МАВ-171 изучен на местноанестезирующую активность и острую токсичность в сравнении с показателями лидокаина, новокаина и тримекаина [5, 6]. Установлено, что МАВ-171 в сериях опытов на моделях инфльтрационной и проводниковой анестезии заметно превышает активность эталонных препаратов по ряду показателей (индекс анестезии, продолжительность полной и общей анестезии). Кроме того, он оказался менее токсичным в сравнении с эталонными препаратами.

В работе представлены результаты изучения комплекса О-бензоилоксима 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с  $\beta$ -циклодекстрином (**IV**) под лабораторным шифром БИВ-104 на лейкопоз- и иммуностимулирующее действие в сравнении с показателями лекарственного препарата – левамизола [7].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали здоровых половозрелых животных лабораторных крыс обоего пола, 15-18 недельного возраста, массой тела 210–280 г. Разброс в группах по исходной массе тела не превышал  $\pm 10\%$ . До и в период эксперимента контрольные и опытные животные содержались в одинаковых стандартных условиях, на стандартном рационе, по 6 особей в клетке. Все виды экспериментов проводились с соблюдением хронобиологических принципов работы.

Забор крови проводили из орбитальной вены крыс, наркотизированных слабым эфирным наркозом в 09.00 ч утра. Анализ крови проводили на гематологическом анализаторе для лабораторных животных «Abacus junior vet» (пр-во Diatron, Дания).

Животные разделены на 5 групп. *Первая группа* являлась интактной. Животные не получали миелосупрессор и исследуемые соединения. Все остальные группы получали миелосупрессор. Миелосупрессию вызывали

введением доксорубина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг веса животного в объеме 0,2 мл трехкратно с интервалом три дня. Спустя 14 дней после последнего введения определяли количество клеток в периферической крови. *Вторую группу* животным исследуемые соединения вводили в дозе 1/10 LD<sub>50</sub> внутривнутрибрюшинно в объеме 0,2 мл ежедневно в течение 3 дней. Спустя 8 дней после последнего введения определяли количество клеток в периферической крови. *Третьей группе* животных вводили плацебо, т.е. 0,9% физиологический раствор в объеме 0,2 мл ежедневно в течение 3 дней. *Четвертая группа* являлась контрольной. Животным этой группы вводили препарат сравнения левамизол в дозе 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно в объеме 0,2 мл ежедневно в течение 3 дней. *Пятой группе* не вводили после интоксикации никаких соединений, по ней контролировали физиологическую скорость восстановления клеток крови [8].

Контроль картины крови проводили визуально, по мазкам, окрашенных по Романовскому-Гимза, на микроскопе SA3300C для микроскопии и цифровой микрофотографии под иммерсией (увеличение 7x100). Статистическую обработку данных проводили с помощью критерия t Стьюдента.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Контрольные значения, полученные от интактных животных, поступивших на эксперимент, были в пределах физиологической нормы – лейкоцитарный показатель  $(9,1 \pm 2,5) \cdot 10^9/L$  крови с лимфоцитарным –  $(5,46 \pm 1,1) \cdot 10^9/L$  крови, что составляло  $(60,9 \pm 0,9)\%$ . Гранулоцитарные лейкоциты имели значение  $(3,64 \pm 0,9) \cdot 10^9/L$  крови с процентным соотношением в лейкограмме  $(40,0 \pm 0,4)\%$ . Минимальным был моноцитарный показатель  $(0,5,0 \pm 0,0) \cdot 10^9/L$  крови, что по лейкограмме составило  $(6,0 \pm 0,7)\%$ . Показатели эритроцитов и тромбоцитов также были в норме (эритроцитарный показатель составил  $(6,5 \pm 1,4) \cdot 10^{12}/L$  крови с содержанием гемоглобина  $(140,7 \pm 1,2)$  г/L крови и гематокрита  $(39,8 \pm 1,9)\%$ ; тромбоцитарный – был также в норме  $(350,6 \pm 3,6) \cdot 10^9/L$  крови и тромбоцит составил  $(12,6 \pm 0,3)\%$ ). В целом основные показатели крови, поступивших на эксперимент животных, были в норме.

Направленное миелодепрессивное действие введенного доксорубина гидрохлорида привело к миелодепрессивному синдрому с падением показателей крови на *14-ые сутки* после последнего введения. Общий лейкоцитарный показатель составил  $(4,15 \pm 1,2) \cdot 10^9/L$  крови, т.е. со снижением в 2,19 раза ( $p \leq 0,05$ ) и на *14-е сутки* после введения уровень лейкоцитов составил  $(2,69 \pm 0,54) \cdot 10^9/L$  крови, что составило 3,40-кратное падение по сравнению с контролем ( $p \leq 0,01$ ). По лейкограмме крови можно отметить значительные отрицательные изменения в клеточных пулах лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов. Показатели иммунокомпетентных клеток-лимфоцитов с контрольного значения  $(5,46 \pm 1,1) \cdot 10^9/L$  крови снизились на *1-ые сутки* до  $(2,46 \pm 0,75) \cdot 10^9/L$  крови и на *14-е сутки* достигли уже

1,99±0,18·10<sup>9</sup>/L крови, т.е. в 2,74 раза (p≤0,05). Еще более значимые изменения произошли в клеточных популяциях гранулоцитов. Уровень гранулоцитарных лейкоцитов со значения (3,64±0,9) ·10<sup>9</sup>/L крови снизился к 1-му дню до 1,33±0,18·10<sup>9</sup>/L крови, т.е. в 5,28 раз (p≤0,01). В процентном соотношении столь резкого снижения не было зафиксировано. Уменьшение гранулоцитов на 3-и сутки после введения доксорубина гидрохлорида составило 23,75±8,55%, т.е. в 1,68 раза. Значительное снижение абсолютного показателя гранулоцитов в 5,28 раза по сравнению с умеренным уменьшением относительного показателя гранулоцитарных лейкоцитов в 1,68 раза можно объяснить и значительным падением общего лейкоцитарного показателя, что отразилось на абсолютных показателях клеток в крови (таблица).

Показатели гемограммы крови крыс до и после введения исследуемых соединений

Показатели гемограммы крови	Контрольная группа с введением левамизола		Группа интоксикации		Интактные животные		Группа животных, получавших плацебо		БИВ-104
	X ср.	d ср.	X ср.	d ср.	X ср.	d ср.	X ср.	d ср.	
WBC, ·10 <sup>9</sup> /L	4,15	1,2	2,37	0,16	9,1	2,51	2,79	0,93	16,42
LYM, ·10 <sup>9</sup> /L	2,6	0,83	1,6	0,2	5,46	1,1	1,55	0,9	8,77
MID, ·10 <sup>9</sup> /L	0,25	0,17	0,12	0,1	0,5	0	0,12	0,1	0,48
GRA, ·10 <sup>9</sup> /L	1,29	0,14	0,65	0,3	3,64	0,9	1,13	0,13	7,17
LY, %	62,02	3,93	47,2	1,8	68	0,7	50,65	14,65	53,32
MI, %	5,28	2,4	4,9	1,3	6,28	0,4	6	5,3	3,12
GR, %	32,68	4,6	26,18	4,5	40	1,4	43,35	9,3	43,57
RBC, ·10 <sup>12</sup> /L	4,69	1,36	4,93	0,5	6,5	1,2	4,67	0,1	6,91
HGB, г/л	86	12	90,75	12	140,7	1,9	96	1	134,82
HCT, %	24,69	2,7	21,21	7,79	39,8	1,5	28,1	0,84	33,35
MCV, фл	52,5	1,5	52,75	1,25	55	1,3	50	11,3	47,17
MCH, пг	18,45	0,55	17,45	1,15	19	3,6	17	0,3	23,32
MCHC, г/дл	349,25	4	347,25	3	350,6	2,8	342,5	6,5	374
RDWC	12,7	0,4	13,68	0,5	14	0,8	13,55	0,22	16,22
PLT, ·10 <sup>9</sup> /L	318,25	99	70,5	23,33	660	122,2	447	51	639,21
PCT, %	0,21	0,06	0,05	0,03	0,44	0,021	0,32	0,04	0,41
MPV, фл	6,63	0,3	5,28	2	7,9	0,8	7,1	0	6,85
PDWC	30,95	0,25	23,1	8,6	46	0,8	32,35	1,3	17,08

Некоторое увеличение моноцитов наблюдалось на *1-ые сутки* после введения доксорубина гидрохлорида, что можно объяснить массовой гибелью клеток и увеличением функциональной нагрузки на моноциты. Показатель моноцитов  $6,0 \pm 0,7\%$  к *1-му дню* после введения доксорубина гидрохлорида стал  $7,05 \pm 4,6\%$ , но уже на *3-и сутки* после введения он упал до  $0,6 \pm 0,0\%$ , т.е. в 10 раз от контрольного значения ( $p \leq 0,01$ ).

В красных кровяных клетках столь значимых изменений, как в лейкоцитарных клеточных популяциях не наблюдалось. Некоторые колебания эритроцитарных клеток от  $(6,5 \pm 1,4) \cdot 10^{12}/L$  крови со снижением на *1-ые сутки* до  $(4,71 \pm 1,37) \cdot 10^{12}/L$  в 1,38 раза и незначительным повышением до  $(5,80 \pm 0,27) \cdot 10^{12}/L$  на *3-и сутки* после введения доксорубина гидрохлорида. Также тенденция в колебаниях показателей на *1-ые* и *3-и сутки* после введения доксорубина гидрохлорида наблюдалась в значениях гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроцитарных клетках, широте распределения эритроцитов. Снижение показателей наблюдалось на *1-ые сутки* в 1,2-1,6 раза. Значимые изменения были зарегистрированы в показателях тромбоцитов, что естественно отразилось на значениях тромбокрита, среднего объема тромбоцитов и широты распределения тромбоцитов. Уже на *1-ые сутки* после введения доксорубина гидрохлорида уровень тромбоцитов упал до  $(345,0 \pm 126,0) \cdot 10^9/L$  крови при значении интактных животных  $(660,0 \pm 122,0) \cdot 10^9/L$  крови, т.е. в 1,91 раза ( $p \leq 0,05$ ). К 14-ым суткам после введения уровень тромбоцитов снизился до  $(74,5 \pm 39,5) \cdot 10^9/L$  крови от базового значения  $(660,0 \pm 122,0) \cdot 10^9/L$  крови, т.е. в 8,85 раза ( $p \leq 0,01$ ). Данный показатель считается критическим и характеризуется спонтанными внутрисосудистыми кровотечениями и другими гемофилитическими нарушениями.

Таким образом, доксорубин гидрохлорид вызвал миелосупрессию и наиболее чувствительными являлись лейкоцитарные клетки и тромбоциты. Среди лейкоцитарных клеток в первую очередь погибали лимфоциты, гранулоциты и далее моноциты. Далее на фоне миелодепрессивного синдрома животным вводили препарат БИВ-104.

Уникальную лейкопозстимулирующую активность проявило соединение БИВ-104. Общелейкоцитарный показатель вырос до  $(16,42 \pm 1,2) \cdot 10^9/L$  крови против показателя контрольной группы  $(4,15 \pm 1,2) \cdot 10^9/L$  крови, в 3,96 раза ( $p \leq 0,01$ ). Абсолютные гранулоцитарные и лимфоцитарные показатели в группе введения соединения БИВ-104 возросли до значений  $(9,77 \pm 0,1) \cdot 10^9 /L$  крови и  $(7,17 \pm 1,2) \cdot 10^9/L$  крови соответственно. Данные значения превышали показатели контрольной группы: абсолютные значения гранулоцитов в 5,59 раза, составляя  $(7,17 \pm 1,2) \cdot 10^9 /L$  крови против  $(1,29 \pm 0,14) \cdot 10^9 /L$  крови; абсолютные значения лимфоцитов в 3,37 раза, составляя  $(8,77 \pm 0,1) \cdot 10^9/L$  крови против  $(2,66 \pm 0,83) \cdot 10^9 /L$  крови. Абсолютные моноцитарные значения также были выше в группе введения соединения БИВ-104, составляя  $(0,48 \pm 0,01) \cdot 10^9/L$  крови против  $(0,26 \pm 0,17) \cdot 10^9 /L$

крови. Относительные моноцитарные значения в группах введения соединения БИВ-104 и контрольной группы отличались незначительно. Относительный лимфоцитарный показатель составлял  $(53,32 \pm 6,5)$  % против  $(62,65 \pm 3,93)$  %, а относительный гранулоцитарный показатель составил  $(43,57 \pm 2,6)$  % против  $(31,08 \pm 4,6)$  %, превышая контрольное значение в 1,4 раза. Показатели животных с введением соединения БИВ-104 были выше, чем в интактной группы, т.е. выше показателя здоровых животных, не подвергавшихся миелосупрессии. Общелейкоцитарный показатель  $(16,24 \pm 1,2) \cdot 10^9/\text{Л}$  крови был выше показателя интактных животных  $(9,1 \pm 2,51) \cdot 10^9/\text{Л}$  крови в 1,78 раза. Абсолютное лимфоцитарное значение было выше в 1,97 раза, составляя  $(8,77 \pm 0,1) \cdot 10^9/\text{Л}$  крови против  $(5,46 \pm 1,1) \cdot 10^9/\text{Л}$  крови. Абсолютный гранулоцитарный показатель был также выше в 1,97 раза, составляя  $(7,17 \pm 1,2) \cdot 10^9/\text{Л}$  крови против  $(3,64 \pm 0,9) \cdot 10^9/\text{Л}$  крови. Показатели красных клеток крови оказались сопоставимо равными.

В группе введения БИВ-104 показатели красной крови также были выше по сравнению с контролем. Эритроцитарный показатель составил  $(6,91 \pm 0,1) \cdot 10^{12} /\text{Л}$  крови против контрольного значения  $(4,69 \pm 1,36) \cdot 10^{12}/\text{Л}$  крови. Уровень гемоглобина был выше в 1,57 раза, составляя  $(134,82 \pm 5,8)$  г/Л против  $(86,0 \pm 12,0)$  г/Л крови; общий тромбоцитарный показатель – выше контрольного значения в 2,01 раза, составляя  $(639,21 \pm 62,3) \cdot 10^9/\text{Л}$  крови против  $(318,25 \pm 99,0) \cdot 10^9 /\text{Л}$  крови. Показатели тромбокриты также отличались в 2 раза:  $(0,41 \pm 0,01)$  против контрольного показателя  $(0,21 \pm 0,06)$ .

**Заключение.** Полученные результаты биологического тестирования свидетельствуют о высокой лейкопоэзстимулирующей активности БИВ-104 - комплекс О-бензоилоксима 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-она с  $\beta$ -циклодекстрином.

Кроме того, БИВ-104 одинаково эффективно стимулировал пролиферативную активность миелоидного и лимфоидного ростка. Если обратиться в литературным данным, за исключением полиоксидония активностью на уровне БИВ-104 не обладают никакие лейкопоэзстимулирующие препараты, применяющиеся в современной медицинской практике. Полиоксидоний применяется как препарат, стимулирующий пролиферацию миелоидного и лимфоидного ряда клеток у послеоперационных и ожоговых больных, а также у больных, перенесших длительную лучевую и химиотерапию, и т.д. [9-11].

*НИР выполнены при финансовой поддержке МОН РК, гранты АР05131025 и АР05131486 /ГФ5.*

#### ЛИТЕРАТУРА

[1] Омаров Т.Т., Байсалбаева С.А., Губашева А.Ш. Синтез и превращения кетонов 3-аза-, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового и 1,3-диазаадамантанового рядов // В сб.: Природные и синтетические биологически активные вещества. – Алма-Ата, 1980. – Т. 52. – С. 147-170.



- [2] Омаров Т.Т., Губашева А.Ш. Конформационные эффекты у производных 2,4-дифенил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она // Вест. АН КазССР. – 1983. – № 8. – С. 68-72.
- [3] Омаров Т.Т., Запорожская Н.И. Синтез 2,4-дифенил-3-азабицикло [3.3.1]нон-2-ен-9-ола // Ж. орган. химии. – 1985. – Т. 21, № 2. – С. 461-462.
- [4] Инновационный патент № 31026. Комплекс О-бензоилоксима 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)-этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с  $\beta$ -циклодекстрином, обладающий местноанестезирующей активностью / Пичхадзе Г.М., Пралиев К.Д., Смагулова Г.С., Исакова Т.К., Малмакова А.Е., Кадырова Д.М., Раимкулова К.Б.; бюл. № 4, 2016.
- [5] Малмакова А.Е., Ю В К., Пралиев К.Д., Амиркулова М.К. Синтез и местноанестезирующая активность комплекса О-бензоилоксима 3-(3-эток-сипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с  $\beta$ -циклодекстрином // Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естествознания и естественнонаучного образования», посвященной памяти ученого-педагога, кандидата химических наук, доцента Т.Д. Куанышбаева (1952–1998 гг.), 7-8 ноября 2019 г., г. Кызылорда. С. 99-103.
- [6] Praliyev K.D., Welch J.T., Iskakova T.K., Ibraeva S.S. Synthesis of novel 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // Eurasian Chemico-Technological Journal. – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 85-89.
- [7] Патент на полезную модель №2413. Применение комплекса О-бен-зоилоксима 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с  $\beta$ -циклодекстрином, в качестве лейкопозстимулирующего и иммуностимулирующего средства / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Малмакова А.Е., Бактыбаева Л.К., Ю В.К.; бюл. № 19, 16.10.2017, 5 с.
- [8] Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1986. – Т. 2. – С. 169-170.
- [9] Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V., Khaitov R.M. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells // International Immunopharmacology. – 2004. – Vol. 4, Issue 13. – P. 1615-1623.
- [10] Alexia C., Cren M., Louis-Plence P., Vo D.N., El Ahmadi Y., Dufourcq-Lopez E., Lu Z.Y., Hernandez J., Shamilov F., Chernysheva O., Vasilieva M., Vorotnikov I., Vishnevskay Y., Tupitsyn N., Rossi J.F., Villalba M. Polyoxidonium activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer // Front. Immunol. – 2019 Nov. 28; 10:2693. doi: 10.3389/fimmu.2019.02693.
- [11] Chernikova M.I., Kashirina O.S., Vasiliev Y.M. Comparative immunogenicity studies of adjuvants from various sources and with different mechanisms of action for inactivated influenza vaccines // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. – 2015 Nov.-Dec.; (6): 63-71 (in Russ.).

## REFERENCES

- [1] Omarov T.T., Bajsalbaeva S.A., Gubasheva A.Sh. Sintez i prevrashheniya ketonov 3-aza-, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanovogo i 1,3-diazaadamantanovogo rjadov // V sb.: Prirodnye i sinteticheskie biologicheski aktivnye veshstva. Alma-Ata, 1980. Vol. 52. P. 147-170.
- [2] Omarov T.T., Gubasheva A.Sh. Konformacionnye jeffekty u proizvodnyh 2,4-difenil-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona // Vest. AN KazSSR. 1983. № 8. P. 68-72.
- [3] Omarov T.T., Zaporozhskaja N.I. Sintez 2,4-difenil-3-azabicyclo [3.3.1]non-2-en-9-ola // Zh. organ. himii. 1985. Vol. 21, № 2. P. 461-462.
- [4] Innovacionnyj patent № 31026. Kompleks O-benzoiloksima 3-(3-jetoksipropil)-7-[2-(piperazin-1-il)-jetil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona s  $\beta$ -ciklodekstrinom, obladajushhij mestnoanestezirujushhej aktivnost'ju / Pichhadze G.M., Praliev K.D., Smagulova G.S., Iskakova T.K., Malmakova A.E., Kadyrova D.M., Raimkulova K.B.; bjul. № 4, 2016.
- [5] Malmakova A.E., Ju V K., Praliev K.D., Amirkulova M.K. Sintez i mestnoanestezirujushhaja aktivnost' kompleksa O-benzoiloksima 3-(3-jetok-sipropil)-7-[2-(piperazin-1-il)jetil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona s  $\beta$ -ciklodekstrinom // Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Aktual'nye problemy estestvoznaniya i estestvennonauchnogo obrazovanija», posvjashhennoj pamjati uchenogo-pedagoga, kandidata himicheskikh nauk, docenta T.D. Kuanyshbaeva (1952–1998 gg.), 7-8 nojabrja 2019 g., g. Kyzylorda. P. 99-103.

[6] Praliyev K.D., Welch J.T., Iskakova T.K., Ibraeva S.S. Synthesis of novel 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // Eurasian Chemico-Technological Journal. 2014. Vol. 16, № 1. P. 85-89.

[7] Patent na poleznuju model' №2413. Primenenie kompleksa O-ben-zoiloksima 3-(3-jetoksiipropil)-7-[2-(piperezin-1-il)etil]-3,7-diazaabiciklo[3.3.1]nonana c b-ciklodekstrinom, v kachestve lejkopozestimulirujushhego iimmunostimulirujushhego sredstva / Praliyev K.D., Iskakova T.K., Malmakova A.E., Baktybaeva L.K., Ju V.K.; bjul. № 19, 16.10.2017, 5 p.

[8] Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva. M.: Medicina, 1986. Vol. 2. P. 169-170.

[9] Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V., Khaitov R.M. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells // International Immunopharmacology. 2004. Vol. 4, Issue 13. P. 1615-1623.

[10] Alexia C., Cren M., Louis-Pence P., Vo D.N., El Ahmadi Y., Dufourcq-Lopez E., Lu Z.Y., Hernandez J., Shamilov F., Chernysheva O., Vasilieva M., Vorotnikov I., Vishnevskay Y., Tupitsyn N., Rossi J.F., Villalba M. Polyoxidonium activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer // Front. Immunol. 2019 Nov. 28; 10:2693. doi: 10.3389/fimmu.2019.02693.

[11] Chernikova M.I., Kashirina O.S., Vasiliev Y.M. Comparative immunogenicity studies of adjuvants from various sources and with different mechanisms of action for inactivated influenza vaccines // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2015 Nov.-Dec.; (6): 63-71 (in Russ.).

## Резюме

*А. Е. Малмакова, Л. К. Бактыбаева, К. Д. Пралиев, В. К. Ю*

### 3-(3-ЭТОКСИПРОПИЛ)-7-[2-(ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ЭТИЛ]-3,7- ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НО-НАН-9-ОН О-БЕНЗОИЛОКСИМИНІҢ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНМЕН КОМПЛЕКСІНІҢ ЛЕЙКОПОЭЗСТИМУЛИРЛЕУШІ ЖӘНЕ ИММУНОСТИМУЛИРЛЕУШІ ҚАСИЕТТЕРІ

3-(3-Этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]но-нан-9-он О-бензоилоксиминің β-циклодекстринмен комплексі БИВ-104 зертханалық шифрімен лейкопоз- және иммуно- стимулирлеуші әсерге зерттелген. БИВ-104 ерекше лейкопозстимулирлеуші белсенділікке ие екендігі анықталған. Осылайша БИВ-104 енгізілген тәжірбиелерде қолданылған егеуқұйрықтардың зерттелген қан көрсеткішінің көпшілігін бойынша бақыланушы топ көрсеткіштерінен атап айтқанда жалпы лейкоцитарлы көрсеткіш бойынша 4 есе ( $p \leq 0,01$ ), абсолютті гранулоцитарлы көрсеткіш бойынша 5,59 есе жоғары болған. Бақыланушы топ көрсеткіштерімен салыстырғанды лимфоциттердің абсолютті мәндері 3,37 есе өскен. БИВ-104 енгізілген топтағы абсолютті моноцитарлы мәндер  $(0,26 \pm 0,17) \cdot 10^9 / \text{л}$  қанға қарсы  $(0,48 \pm 0,01) \cdot 10^9 / \text{л}$  қанды құраған. Эритроцитарлы көрсеткіш 1,5 есе, гемоглобин 1,57 есе, жалпы тромбоцитарлы көрсеткіш 2,01 есе осы көрсеткіштер бойынша бақыланушы топтан жоғары болған. Сонымен бірге БИВ-104 миелоид пен лимфоид өскіннің пролиферативті белсенділігін эффективті стимулирледі.

**Түйін сөздер:** 3-(3-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксими, β-циклодекстринмен комплекс, лейкопоз- және иммуно- стимулирлеуші қасиеттері.

---

---

### Summary

*A. Ye. Malmakova, L. K. Baktybayeva, K. D. Praliyev, V. K. Yu*

LEUKOPOIESIS- AND IMMUNO-STIMULATING  
PROPERTIES OF COMPLEX OF O-BENZOYLOXIME  
OF 3-(3-ETHOXYPROPYL)-7-[2-(PIPERAZIN-1-YL)ETHYL]-3,7-  
DIAZABICYCLO[3.3.1]NONAN-9-ONE WITH  $\beta$ -CYCLODEXTRIN

Leucopoiesis- and immuno- stimulating effects of the complex of O-ben-zoyloxime of 3-(3-ethoxypropyl)-7-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-9-one with  $\beta$ -cyclodextrin under the laboratory code BIV-104 had been studied. It had been found that BIV-104 has a unique leucopoiesis stimulating activity. Most of the studied blood counts of experimental rats that were injected BIV-104 exceeded those of the control group: total leukocyte - almost 4 times ( $p \leq 0.01$ ), absolute granulocyte - 5.59 times. The absolute values of lymphocytes increased by 3.37 times compared with this blood indicator of the control group. Absolute monocytic levels were also higher in the BIV-104 injection group, being  $(0.48 \pm 0.01) \cdot 10^9/L$  of blood against  $(0.26 \pm 0.17) \cdot 10^9/L$  of ones. The erythrocyte count exceeded 1.5 times, the hemoglobin level was 1.57 times higher, the total platelet count was 2.01 times that of the control group. BIV-104 equally effectively stimulated the proliferative activity of myeloid and lymphoid germ.

**Key words:** O-benzoyloxime of 3-(3-ethoxypropyl)-7-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one, complex with  $\beta$ -cyclodextrin, leucopoiesis- and immuno-stimulating properties.