



УДК 547.057:547.022:544.165

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА, БЕТУЛИНОВОЙ И ДИГИДРОХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТ

© 2019 г. О. Б. Казакова^{*,#}, И. Е. Смирнова^{*}, Л. А. Балтина^{*}, Е. И. Бореко^{*},
О. В. Савинова^{**}, А. Г. Покровский^{***}

^{*}Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ УФИЦ РАН,
Россия, 450054, Уфа, проспект Октября, 71

^{**}Государственное учреждение “Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии”,
Республика Беларусь, 220114, Минск, ул. Филимонова, 23

^{***}ФБУН государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор”,
Россия, 630059, пос. Кольцово, Новосибирская обл.

Поступила в редакцию 30.03.2018 г.

После доработки 01.04.2018 г.

Принята к печати 10.04.2018 г.

Осуществлен синтез ряда ацильных производных бетулина и дигидрохинопимаровой кислоты и изучена их противовирусная активность в отношении вирусов гриппа А (H7N1), герпеса простого I типа (ВПП-1), ЕСНО 6 и ВИЧ-1 в сравнении с ранее синтезированными ацилатами и исходными терпенодами. Установлено, что ацилаты бетулина и бетулиновой кислоты в целом не имеют преимуществ в ингибировании репродукции всех использованных вирусов в сравнении с бетулиновой кислотой, в то же время структурная модификация положений С3 и С28 тритерпенового остова позволяет несколько менять спектр противовирусного действия. Модификация дигидрохинопимаровой кислоты по положению С4 привела к усилению активности в отношении вируса гриппа А (H7N1).

Ключевые слова: тритерпеноиды, дитерпеноиды, бетулин, хинопимаровая кислота, ацилаты, противовирусная активность

DOI: 10.1134/S0132342318050056

ВВЕДЕНИЕ

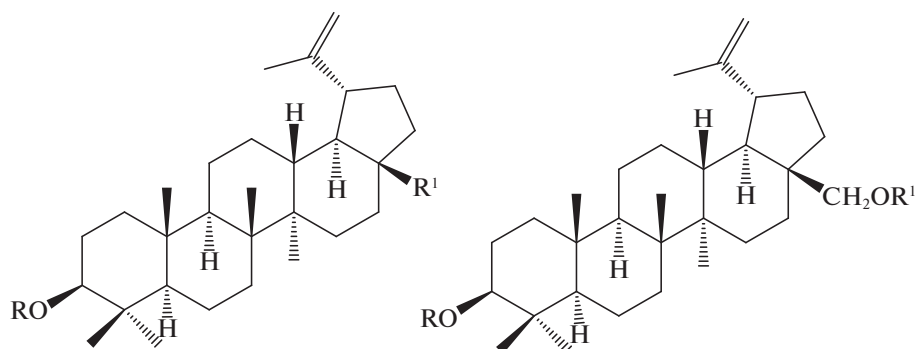
Развитие химии терпеноидов в последние десятилетия привело к получению целого ряда уникальных биологически активных веществ, перспективных для медицины в качестве противовирусных агентов [1, 2], среди которых особый интерес представляют производные с ацильным фрагментом [3, 4]. Достигший этапа клинических исследований бевиримат (3',3'-диметилсукцинилбетулиновая кислота) ингибирует последние стадии репликации вируса [5]. Ацилпроизводные мороновой кислоты превосходят по анти-ВИЧ активности бевиримат [6]. Конъюгат глицерризиновой кислоты с этиловым эфиром *D*-триптофана проявил активность в отношении вирусов гриппа А (подтипы H3N2, H1N1, H5N1) и гриппа В с индексом селективности в диапазоне от 10 до 29, а также в отношении респираторно-синцитиаль-

ного вируса человека (индекс селективности >25) [7]. Бисникотиноат бетулина обладает широким спектром фармакологической, в том числе противовирусной, активности [8, 9]. Карбенексолон эффективен при лечении герпесвирусной инфекции у добровольцев [10]. Производные малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот показали активность в отношении широкого спектра вирусов [11, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлены данные о противовирусной активности тритерпеноидов (бетулина, бетулиновой кислоты) и дитерпеноида (дигидрохинопимаровой кислоты), а также ряда их ацилатов в отношении вирусов гриппа типа А (H7N1), герпеса простого I типа (ВПП-1), безоболочечного РНК-вируса (ЕСНО 6) и вируса иммунодефицита человека I типа (ВИЧ-1).

[#] Автор для связи (эл. почта: obf@anrb.ru).



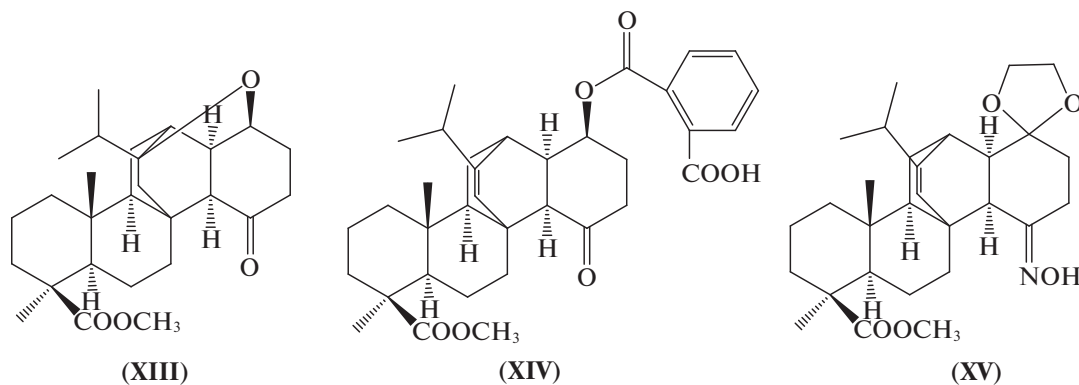
(I) R = H, R¹ = CH₂OH
 (II) R = Ac, R¹ = CH₂OH
 (III) R = H, R¹ = COOH

(IV) R = Ac, R¹ = C(=O)(CH₂)₂COOH
 (V) R = Ac, R¹ = C(=O)C₆H₄(*o*-COOH)
 (VI) R = R¹ = C(=O)CH=CHC₆H₄(*n*-OCH₃)
 (VII) R = R¹ = C(=O)(CH₂)₂COOH
 (VIII) R = R¹ = C(=O)C₆H₄(*o*-COOH)

Формулы (I)–(VIII)

Ацилаты тритерпеноидов (IV)–(VIII) синтезированы нами ранее [13] путем взаимодействия бетулина (I), ацетилбетулина (II), бетулиновой кислоты (III) с ангидридами или хло-

рангидридами соответствующих кислот в пиридине. Ацилаты бетулиновой кислоты (IX), (X) синтезированы по этой же методике [13] в данной работе (схема 1).



Формулы (XIII)–(XV)

Ацилирование метилового эфира дигидрохинонимаровой кислоты (XI) (3,3)-диметилантарным ангидридом привело к производному (XII) с (3',3'-диметил)гемисукцинильным фрагментом (схема 2), с выходом 75% после хроматографической очистки; структура соединения подтверждена спектральными данными. Производные (XIII)–(XV) получали из соединения (XI) в соответствии с литературными данными [14–16].

Результаты опытов по изучению противовирусной активности представлены в табл. 1. Бетулиновая кислота (III) проявила наиболее выраженное противовирусное действие в отношении ВГП-1 и ВИЧ-1. Подавление репродукции ВГП-1 и ВИЧ-1 при этом превышало 100 раз в сравнении с необработанными контролями вирусов. Ацила-

ты (V) и (VI) проявили вирусингибирующие свойства в отношении вируса гриппа А, при этом в присутствии более активного соединения (V) титр вируса снижался более чем в 100 раз в диапазоне концентраций 39.5–316 мкМ. Соединения (IV), (IX), (VI) и (VIII) подавляли репродукцию ВГП-1. Наиболее активный ацилат (VI) вызывал 100-кратную редукцию признаков размножения вируса в концентрациях от 131 до 524 мкМ. Бетулиновая кислота (III) обеспечивала такой эффект в несколько более широком диапазоне концентраций (55–438 мкМ). Все исследованные соединения проявили противовирусную активность в отношении вируса ЕСНО 6. Однако снижение титра вируса было достаточно выражено в основ-

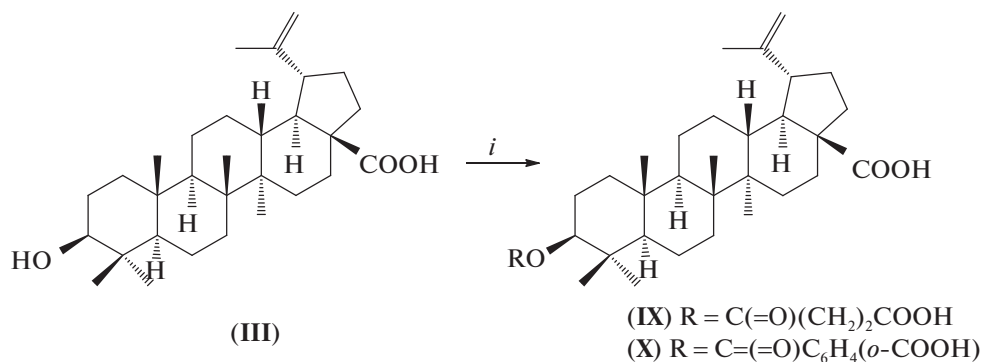


Схема 1. Условия. *i* – янтарный или фталевый ангидрид, DMAP, пиридин, кипячение, 12 ч.

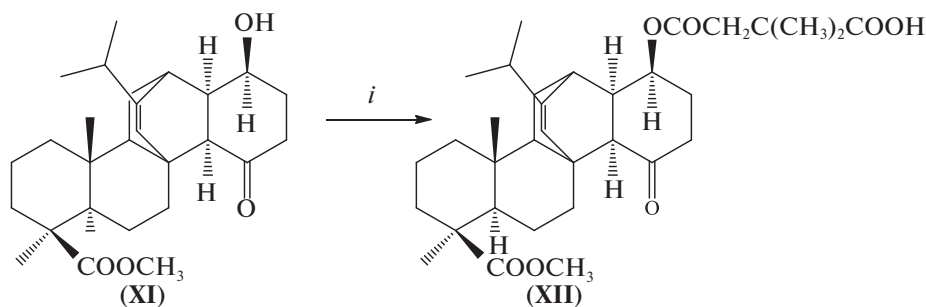


Схема 2. Условия. *i* – 3,3-диметилянтарный ангидрид, DMAP, пиридин, кипячение, 12 ч.

ном лишь в присутствии веществ в максимальной исследованной концентрации (МПК).

Соединения (III), (IV) и (X) проявили анти-ВИЧ-1-активность в культуре клеток МТ-4, эффективно ингибируя накопление вирусспецифического белка р24. Наиболее активными оказались бетулиновая кислота (III) и ее фталат (X), их эффективность была более выражена при внесении и разведений веществ одновременно с инфицированием клеток, а активность соединения (IV) практически не зависела от времени внесения.

Таким образом, изученные ацилаты бетулина и бетулиновой кислоты в целом не имеют преимуществ в противовирусной активности в отношении ВГП-1, ЕСНО 6 и ВИЧ-1 в сравнении с бетулиновой кислотой (III). Вместе с тем, структурная модификация положений С3 и С28 позволяет изменить спектр противовирусного действия. Так, гемисукцинат (IX) проявляет активность в отношении вируса гриппа А, что для тритерпеновых производных ряда лупана в сравнении с вирусами герпеса и ВИЧ, согласно имевшимся до недавнего времени данным [17], менее характерно. По-видимому, анти-ВИЧ-активность ацильных производных бетулиновой кислоты связана с более поздними стадиями репликативного цикла ВИЧ (созревание) [8] в зависимости от наличия заместителя при С3, что согласуется с данными работы [18].

Активность производных (XII)–(XV) дигидрохинопимаровой кислоты (XI), исследована в отношении вируса гриппа А (H7N1). Значения отношения максимальных нетоксичных концентраций для соединений (XII) и (XIV) к их 90% эффективным концентрациям составили 1.5 и 1.4, соответственно, что говорит об их слабой противовирусной активности. Для соединения (XIII) этот показатель составил 3.2. Наиболее выраженную активность проявило соединение (XV) со значением МПК/ЕС₉₀ 7.1. Гемифталат и 3',3'-диметилгемисукцинат дигидрохинопимаровой кислоты не проявили активности, циклизация по положению С1 с образованием 1β,13-эпоксипроизводного сказывалась положительно на проявление активности. Наиболее активный оксим (XV) вызывал 100-кратное ингибирование размножения вируса в концентрациях от 115 до 855.9 мкМ.

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что тритерпеноиды лупанового, дитерпеноиды абиетанового типа и их производные представляют интерес для дальнейших исследований как соединения с противовирусными свойствами, причем в спектре их действия могут находиться самые различные вирусы [19–22]. Оригинальность механизма действия этих соединений, направленного на начальные и заключительные стадии репродукционного цикла вирусов и не затрагивающего вируссинтетические процессы,

Таблица 1. Противовирусная активность производных бетулина, бетулиновой и дигидрохинопимаровой кислот

Соединение	Вирусы							
	гриппа А		ВПЧ-I		ЕСНО 6		ВИЧ-I*	
	EC ₅₀ , мкМ	EC ₉₀ , мкМ (МПК/EC ₉₀)	EC ₅₀ , мкМ	EC ₉₀ , мкМ (МПК/EC ₉₀)	EC ₅₀ , мкМ	EC ₉₀ , мкМ (МПК/EC ₉₀)	EC ₅₀ , мкМ	EC ₉₀ , мкМ (CC ₅₀ /EC ₉₀)
(III)	>219.0	>219.0 (<1)	5.1	6.6 (33.4)	0.007	219.0 (1)	0.3	7.7 (28.7)
(IV)	>5.1	>5.1 (<1)	2.2	3.42 (1.5)	7.9	13.1 (1.6)	4.8	13.7 (4.7)
(V)	21.5	29.5 (6.78)	>79.0	>79.0 (<1)	31.8	>79.0 (<1)	н.и.	н.и.
(VI)	222.6	877.9 (1.2)	11.3	27.6 (18.9)	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.
(VII)	н.и.	н.и.	>9.6	>9.6 (<1)	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.
(VIII)	н.и.	н.и.	3.5	8.3 (2.0)	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.
(IX)	>5.4	>5.4 (<1)	2.4	7.9 (3.2)	2.3	6.4 (3.5)	н.и.	н.и.
(X)	>1.2	>1.2 (<1)	>82.7	>82.7 (<1)	7.0	9.9 (1)	1.3	14.9 (11.1)
(XI)	513.51	929.96 (1.82)	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.
(XII)	7.5	9.3 (1.5)	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.
(XIII)	36.9	65.1 (3.2)	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.
(XIV)	7.6	11.3 (1.4)	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.
(XV)	115.1	855.9 (7.1)	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.	н.и.

EC₅₀, EC₉₀ 50- и 90% -е эффективные концентрации; МПК – максимальная переносимая концентрация; МПК/EC₉₀ – индекс селективности; CC₅₀ 50%-я цитотоксическая концентрация; н.и. — не исследовали.

привлекает возможностями относительно безопасного и эффективного химиотерапевтического вмешательства, преодоления лекарственной устойчивости возбудителей к применяющимся противовирусным препаратам и увеличения эффективности при комбинированном использовании препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на микростоліке “Voetius”. Оптическое вращение измеряли на поляриметре “Perkin-Elmer 241 MC” (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40 : 1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на СНNS-анализаторе Euro EA-3000, основным стандартом ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на Al₂O₃ (Рехим). Спектры ¹H-ЯМР, ¹³C (δ, м.д.; J, Гц) зарегистрированы для растворов в CDCl₃ на ЯМР-спектрометре высокого разрешения “Bruker” AvanceIII с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H), 125.47 МГц (¹³C) с использованием 5-мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги приведены в миллионных долях относительно сигнала внутреннего стандарта тетра-

метилсилана. Спектры ¹H-, ¹³C-ЯМР, описанных соединений получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Химия” УФИХ УФИЦ РАН.

Соединения (I)–(VIII) [13], (XI), (XIV) [14], (XIII) [15] и (XV) [16] синтезировали, как описано ранее.

Синтез соединений (IX), (X) и (XII). К раствору 1 ммоль соединения (III) или (XI) в 20 мл безводного пиридина добавляли 2 ммоль янтарного, (3,3)-диметилянтарного или фталевого ангидрида, каталитическое количество диметиламинопиридина. Реакционную массу кипятили 12 ч, выливали в 20 мл 5%-ного раствора HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили, продукты реакции хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюент – хлороформ.

3β-О-Гемисукцинилбетулиновая кислота (IX).

Выход 0.49 г (88%). Т. пл. 259°C. [α]_D²⁰ +41° (с 0.01, CHCl₃). Найдено, %: С 73.70; Н 9.72. C₃₄H₅₂O₆. Вычислено, %: С 73.33, Н 9.43. (M_r 556.38). Спектр ¹H-ЯМР: 0.82, 0.84, 0.85, 0.93, 0.97 (15H, 5с, 5CH₃), 1.10–1.80 (25H, м, CH₂, CH), 1.70 (3H, с, CH₃), 2.16–2.29 (1H, м, H13), 2.67 (4H, дд, ОССН₂СН₂СО, J 3.1, J 6, H2', H2''), 2.94–3.04 (1H, м, H19), 4.52 (1H, дд, J 5.6, J 9.5, H3), 4.61 и 4.74 (2H, оба уш. с., H29). Спектр ¹³C-ЯМР: 14.6, 16.2, 16.2, 16.5, 18.2, 19.3, 20.9, 23.6, 25.4, 27.9, 29.2, 29.2 (–СН₂СН₂–), 29.4, 29.7, 30.5, 32.1, 34.1, 37.1, 37.8,

38.2, 38.3, 40.6, 42.4, 46.9, 49.2, 50.2, 55.3, 56.4, 81.5, 109.8, 150.3, 171.7, 178.3, 182.8.

3β-О-Фталилбетулиновая кислота (X). Выход 0.53 г (91%). Т. пл. 192°C. $[\alpha]_D^{20} +52^\circ$ (с 0.01, СН—Cl₃). Найдено С 75.12; Н 8.95. С₃₈Н₅₂О₆. Вычислено С 75.45, Н 8.68. (M_r 604.38). Спектр ¹Н-ЯМР: 0.75, 0.77, 0.85, 0.90, 0.99 (15Н, 5с, 5СН₃), 1.10–1.80 (25Н, м, СН₂, СН), 1.64 (с, 3Н, СН₃), 2.08–2.23 (1Н, м, Н13), 2.86–3.00 (м, 1Н, Н19), 4.53 (с, 1Н, Н29), 4.66 (2Н, уш. с., Н3, Н29), 7.44–7.54 (2Н, м, Н2', Н3'), 7.57–7.68 (1Н, м, Н1'), 7.72–7.81 (1Н, м, Н4'). Спектр ¹³С-ЯМР: 14.6, 16.0, 16.1, 16.5, 18.1, 19.2, 20.8, 23.0, 25.3, 27.9, 29.6, 30.4, 32.0, 34.1, 37.0, 37.1, 37.9, 38.2, 38.3, 40.6, 42.3, 46.9, 49.1, 50.3, 55.4, 56.4, 82.8, 109.7, 128.6, 129.4, 130.5, 130.7, 131.6, 133.5, 150.2, 167.8, 172.3, 183.1.

Метил-1β-О-(3',3'-диметил)гемисукцинилдигидрохинонимароат (XI). Выход 0.41 г (75%).

Т. пл. 143°C. $[\alpha]_D^{20} +33^\circ$ (с 0.01, СНCl₃). Найдено, %: С 70.98; Н 8.56. С₃₃Н₄₈О₇. Вычислено, %: С 71.19; Н 8.69. (M_r 556.34). Спектр ¹Н-ЯМР: 0.60 (3Н, с, Н18), 0.81–0.98 (2Н, м, СН), 1.03 (3Н, д, J 6.9, Н16), 1.05 (3Н, д, J 6.9, Н17), 1.15 (3Н, с, Н19), 1.32 (6Н, с, 2СН₃), 1.39–1.98 (12Н, м, СН, СН₂), 2.06–2.43 (7Н, м, СН, СН₂), 2.62 (2Н, уш.с, Н2"), 2.68 (1Н, уш.с, Н12), 3.65 (3Н, с, Н21), 4.90 (1Н, дт, Н1, J_{1,1ax} 4.8, J_{1,2eq} 5.0, J_{1,2eq} 10.2), 5.49 (1Н, уш.с, Н14), 9.05 (1Н, уш.с, СООН). Спектр ¹³С-ЯМР: 15.9, 16.9, 17.2, 19.7, 21.5, 21.9, 23.8, 25.3, 25.4, 30.2, 33.1, 35.2, 35.3, 36.4, 36.9, 37.9, 38.4, 40.6, 41.1, 44.2, 44.6, 47.2, 49.5, 50.1, 51.9, 62.2, 71.3, 124.4, 147.9, 170.4, 179.2, 181.9, 211.5.

Изучение противовирусной активности. Эксперименты выполняли с вирусом гриппа А/FPV/Rostock/34(Н7N1) на первично-трипсинизированной культуре фибробластов эмбрионов кур (ФЭК) методом редукции бляшек, с вирусами герпеса простого I типа (ВГП-I, штамм I С) и ЕСНО 6 — на линии клеток рабдомиосаркомы человека (RD) с оценкой цитопатического эффекта [13]. Оценку активности соединений в отношении репродукции вируса иммунодефицита человека I типа (ВИЧ-1) проводили на культуре клеток МТ-4 измерением количества вирусспецифического белка р24 иммуноферментным методом согласно работам [23, 24]. Изучаемые вещества предварительно растворяли в 10% этаноле (или диметилсульфоксиде в экспериментах с ВИЧ-1) и далее готовили их последовательные разведения на поддерживающей среде (среда 199 или RPMI-1640, Sigma Chemical Co). Критериями наличия противовирусного действия считали снижение титра вируса или количества белка р24 ВИЧ-1 в присутствии веществ в различных концентрациях в сравнении с необработанным контролем. Вычисляли 50- и 90% эффективные концентрации

(ЕС₅₀ и ЕС₉₀) соединений и отношение 50% цитотоксической концентрации (СС₅₀) к ЕС₉₀ или максимальной переносимой концентрации (МПК) к ЕС₉₀ (индекс селективности). Цитотоксичность веществ исследовали путем инкубации неинфицированной культуры клеток в течение 72–96 ч в присутствии различных концентраций соединений. Для вычисления СС₅₀ или МПК определяли процент выживших Т-клеток после прокраски трипановым синим или учитывали цитопатическое действие веществ для ФЭК и RD.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xiao S., Tian Z., Wang Y., Si L., Zhang L., Zhou D. // *Med. Res. Rev.* 2018. P. 1–26.
2. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А., Толстиков А.Г., Флехтер О.Б. // *Биоорг. хим.* 2006. Т. 32. С. 42–55. [Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Tolstikov G.A., Tolstikov A.G., Flekhter O.B. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2006. V. 32. P. 37–49.]
3. Lee K.-H. // *J. Nat. Prod.* 2010. V. 73. P. 500–516.
4. Казакова О.Б., Медведева Н.И., Байкова И.П., Толстиков Г.А., Лопатина Т.В., Юнусов М.С., Запрутко Л. // *Биоорг. химия.* 2010. Т. 36. С. 841–848. [Kazakova O.B., Medvedeva N.I., Baikova I.P., Tolstikov G.A., Lopatina T.V., Yunusov M.S., Zaprutko L. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2010. V. 36. P. 771–778.]
5. Connor A., Evans P., Doto J., Ellis C., Martin D.E. // *J. Clin. Pharmacol.* 2009. V. 49. P. 606–612.
6. Yu D., Sakurai Y., Chen C.H., Chang F.R., Huang L., Kashiwada Y. Lee K.-H. // *J. Med. Chem.* 2006. V. 49. P. 5462–5469.
7. Файрушина А.И., Балтина Л.А. (мл.), Балтина Л.А., Коновалова Н.И., Петрова П.А., Еропкин М.Ю. // *Биоорг. хим.* 2017. Т. 43. С. 427–434. [Fayrushina A.I., Baltina L.A. (Jr.), Baltina L.A., Konovalova N.I., Petrova P.A., Eroptin M.Yu. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2017. V. 43. P. 456–462.]
8. Флехтер О.Б., Карачурина Л.Т., Нигматуллина Л.Р., Сапожникова Т.А., Балтина Л.А., Зарудий Ф.С., Галин Ф.З., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Плясунова О.А., Покровский А.Г. // *Биоорг. хим.* 2002. Т. 28. С. 543–550. [Flekhter O.B., Karachurina L.T., Nigmatullina L.R., Sapozhnikova T.A., Baltina L.A., Zarudii F.S., Galin F.Z., Spirikhin L.V., Tolstikov G.A., Plyasunova O.A., Pokrovskii A.G. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2002. V. 28. P. 494–500.]
9. Флехтер О.Б., Карачурина Л.Т., Плясунова О.А., Нигматуллина Л.Р., Балтина Л.А., Покровский А.Г., Давыдова В.А., Зарудий Ф.С., Галин Ф.З., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Патент РФ № 2174982. 2001.
10. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Балтина (мл.) Л.А., Плясунова О.А., Покровский А.Г., Толстиков Г.А. // *Хим.-фарм. журн.* 2009. Т. 43. С. 3–12. [Baltina L.A., Kondratenko R.M., Baltina L.A. (Jr.), Plyasunova O.A., Pokrovskii A.G., Tolstikov G.A. // *Pharm. Chem. Journal.* 2009. V. 43. P. 539–548.]
11. Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odinokov V.N. // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. V. 23. P. 6543–6550.

12. Флехтер О.В., Медведева Н.И., Толстиков Г.А., Савинова О.В., Бореко Е.И., Долгушин Ф.М. // Биоорган. химия. 2009. Т. 35. С. 129–133. [Flekhter O.V., Medvedeva N.I., Tolstikov G.A., Savinova O.V., Boreko E.I., Dolgushin F.M. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2009. V. 35. P. 118–122.]
13. Флехтер О.В., Карачурина Л.Т., Пороиков В.В., Нигматуллина Л.Р., Балтина Л.А., Зарудий Ф.С., Давыдова В.А., Спирихин Л.В., Байкова И.П., Галин Ф.З., Толстиков Г.А. // Биоорган. химия. 2000. Т. 26. С. 215–223. [Flekhter O.V., Karachurina L.T., Poroiikov V.V., Nigmatullina L.P., Baltina L.A., Zarudii F.S., Davydova V.A., Spirikhin L.V., Baikova I.P., Galin F.Z., Tolstikov G.A. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2000. V. 26. P. 192–200.]
14. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Флехтер О.В., Спирихин Л.В., Галин Ф.З., Толстиков Г.А., Старикова З.А., Корлюков А.А. // Ж. орган. химии. 2008. Т. 44. С. 1623–1629. [Smirnova I.E., Tretyakova E.V., Flekhter O.V., Spirikhin L.V., Galin F.Z., Tolstikov G.A., Srarikova Z.A., Korlyukov A.A. // Russ. J. Org. Chem. 2008. V. 44. P. 1598–1605.]
15. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Казакова О.В., Старикова З.А., Федянин И.В. // Ж. структ. химии. 2009. Т. 50. С. 377–378. [Smirnova I.E., Tretyakova E.V., Kazakova O.V., Srarikova Z.A., Fedyanin I.V. // J. Struct. Chem. 2009. V. 50. P. 378–380.]
16. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Казакова О.В., Старикова З.А. // Ж. структ. химии. 2009. Т. 50. С. 379–381. [Smirnova I.E., Tretyakova E.V., Kazakova O.V., Srarikova Z.A. // J. Struct. Chem. 2009. V. 50. P. 381–383.]
17. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А., Флехтер О.В. // Биоорган. химия. 2006. Т. 32. С. 291–307. [Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Tolstikov G.A., Flekhter O.V. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2006. V. 32. P. 261–276.]
18. Huang L., Yuan X., Aiken C., Chen C.H. // Antimicrob. Agents. Chemother. 2004. V. 48. P. 663–665.
19. Pavlova N.I., Savinova O.V., Nikolaeva S.N., Boreko E.I., Flekhter O.V. // Fitoterapia. 2003. V. 74. P. 489–492.
20. Baltina L.A., Flekhter O.V., Nigmatullina L.R., Boreko E.I., Pavlova N.I., Nikolaeva S.N., Savinova O.N., Tolstikov G.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. P. 3549–3552.
21. Savinova O.V., Pavlova N.I., Boreko E.I. // Antibiot. Khimioter. 2009. V. 54. P. 16–20.
22. Kazakova O.V., Giniyatullina G.V., Yamansarov E.Yu., Tolstikov G.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. V. 20. P. 4088–4090.
23. Федюк Н.В., Коновалов Е.Е., Локтев В.Б., Урываев Л.В., Куляндин С.А., Покровский А.Г. // Вопросы вирусол. 1992. Т. 37. С. 135–138.
24. Балтина (мл.) Л.А., Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Непогодиев С.А., Field R.A. // Химия природн. соедин. 2010. Т. 46. P. 485–491. [Baltina L.A. (Jr.), Baltina L.A., Kondratenko R.M., Plyasunova O.A., Nepogodieva S.A., Field R.A. // Chem. Nat. Comp. 2010. V. 46. P. 576–582.]

Antiviral Activity of Acyl Derivatives of Betulin, Betulinic and Dihydroquinopimaric Acids

O. V. Kazakova*, #, I. E. Smirnova*, L. A. Baltina*, E. I. Boreko**,
O. V. Savinova**, and A. G. Pokrovskii***

#Fax: +7 (347) 235-60-66; e-mail: obf@anrb.ru

*Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science, 71, pr. Oktyabrya, Ufa, Russia, 450054

**Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, 23, Fillimonova str., Minsk, Belarus, 220114

***State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia, 630059

A series of acyl derivatives of betulin and dihydroquinopimaric acid were synthesized and their antiviral activity against influenza A (H7N1), herpes simplex type 1 (HSV-1), ECHO 6 and HIV-1 viruses was established in the comparison with earlier synthesized acylates and initial terpenoids. Acylates of betulin and betulinic acid as a whole have no advantages in the inhibiting of the reproduction of all used viruses in comparison with betulinic acid, while structural modification at the C3 and C28 positions of the triterpene core may alter the antiviral spectrum actions. Modification of dihydroquinopimaric acid at the C4 position led to increased activity against influenza A (H7N1) virus.

Keywords: triterpenoids, diterpenoids, betulin, quinopimaric acid, antiviral activity