

© Коллектив авторов, 2005

О. Б. Флехтер, Н. И. Медведева, Л. Т. Карачурина, Л. А. Балтина,
Ф. З. Галин, Ф. С. Зарудий, Г. А. Толстиков

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭФИРОВ БЕТУЛИНА, БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ И АЛЛОБЕТУЛИНА

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Уфа

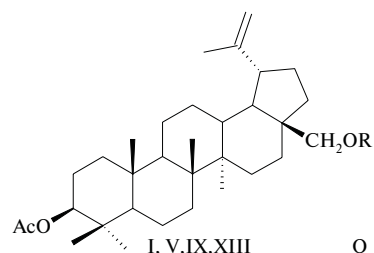
Взаимодействием моноацетатов бетулина, бетулиновой кислоты и аллобетулина с янтарным и фталевым ангидридами или хлорангидридом никотиновой кислоты синтезированы новые тритерпеновые гемисукцинаты, гемифталаты и никотинаты с выходами 52 – 95 %. Среди исследованных соединений наиболее выраженной противовоспалительной активностью обладал 28-О-гемифталат 3-О-ацетилбетулина, его действие было аналогично влиянию ортофена. Выраженный антиульцерогенный эффект, аналогичный действию карбеноколлона, показал 28-О-гемисукцинат 3-О-ацетилбетулина.

Эфиры тритерпеноидов лупановой группы, содержащие остатки биоактивных ароматических и дикарбоновых кислот, представляют интерес в качестве гепатопротекторов, противовоспалительных, противоязвенных и иммуномодулирующих веществ [1 – 3]. Диметилсукциноильные производные бетулина и бетулиновой кислоты являются высокоактивными ингибиторами ВИЧ *in vitro* [4, 5].

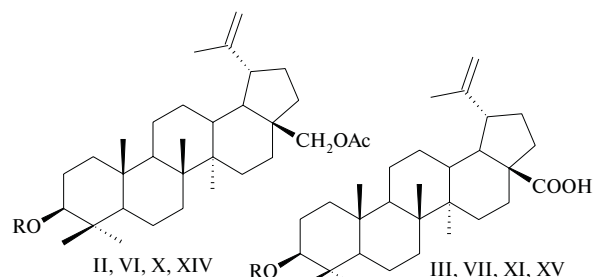
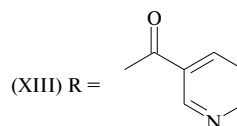
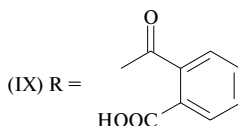
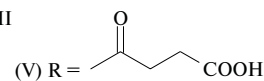
В продолжение наших работ [1 – 3, 6, 7] по изучению зависимости структура – активность в ряду производных бетулина, бетулиновой кислоты и аллобетулина (I – IV) мы получили ряд эфиров (V – XVI) и исследовали их фармакологические свойства.

Взаимодействием тритерпеновых спиртов (I – IV) с янтарным и фталевым ангидридами в пиридине или хлорангидридом никотиновой кислоты в смеси пиридина – трибутиламина синтезированы гемисукцинаты (V – VIII), гемифталаты (IX – XII) и никотинаты (XIII – XVI) с выходами 52 – 95 % (табл. 1). Строение соединений устанавливали с помощью спектров ЯМР (табл. 2). В результате образования сложноэфирной связи происходил слабый сдвиг сигналов C3 и C28 на 3,0 – 4,5 м.д. по сравнению с сигналами атомов исходных тритерпеновых спиртов. В спектрах ЯМР ^1H гемисукцинатов (VI – VIII) характерные сигналы протонов группы $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ проявлялись при 2,66 м.д. В случае введения фрагментов фталевой и никотиновой кислот в структуры тритерпеноидов (соединения X – XVI) наблюдались сигналы ароматических заместителей (δ 123 – 153 м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C и δ 7,3 – 9,2 м.д. в спектрах ЯМР ^1H).

Нами изучена противовоспалительная и противоязвенная активность тритерпеновых соединений V, VII, IX, XI, XIII и XIV на модели формалинового воспаления лапок мышей и индометациновой модели язв желудка крыс (табл. 3, 4). Установлено, что соединения V, VII, IX, XI, XIII и XIV в дозе 20 мг/кг достоверно уменьшают воспалительный отек.



(I) R = H



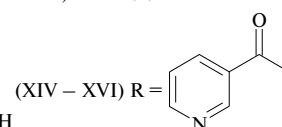
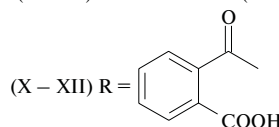
(II, VI, X, XIV)

(III, VII, XI, XV)

(IV, VIII, XII, XVI)

(II – IV) R = H

(VI – VIII) R = $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}$



Наиболее выраженной противовоспалительной активностью обладает 28-О-гемифталат 3-О-ацетилбетулина

Физико-химические свойства соединений VI – VIII, X – XVI

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	$[\alpha]_{D}^{20}$ (с, CHCl ₃)	Брутто-формула
3-О-гемисукцинат 28-О-ацетилбетулина (VI)	90	104 – 107	+18 ° (1,0)	C ₃₆ H ₅₆ O ₆
3-О-гемисукцинат бетулиновой кислоты (VII)	88	259 – 262	-16 ° (1,5)	C ₃₄ H ₅₂ O ₆
3-О-гемисукцинат аллобетулина (VIII)	95	245 – 248	+101 ° (0,6)	C ₃₄ H ₅₄ O ₅
3-О-гемифталат 28-О-ацетилбетулина (X)	89	168 – 173	+16 ° (1,0)	C ₄₀ H ₅₆ O ₆
3-О-гемифталат бетулиновой кислоты (XI)	91	192 – 195	+20 ° (1,0)	C ₃₈ H ₅₂ O ₆
3-О-гемифталат аллобетулина (XII)	93	240 – 245	+55 ° (1,0)	C ₃₈ H ₅₄ O ₅
28-О-никотинат 3-О-ацетилбетулина (XIII)	73	213 – 217	+34 ° (1,0)	C ₃₈ H ₅₅ O ₄ N
3-О-никотинат 28-О-ацетилбетулина (XIV)	68	159 – 161	+36 ° (1,0)	C ₃₈ H ₅₅ O ₄ N
3-О-никотинат бетулиновой кислоты (XV)	52	293 – 296	+22 ° (1,0)	C ₃₆ H ₅₁ O ₄ N
3-О-никотинат аллобетулина (XVI)	75	303 – 305	+62 ° (3,0)	C ₃₆ H ₅₃ O ₃ N

Таблица 2

Спектры ЯМР соединений VI – VIII, X – XVI (CDCl₃, δ, м.д.)

Соединение	Спектр ¹ H	Спектр ¹³ C
VI	0,83, 0,84, 0,94, 0,97, 1,02 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,20 – 2,00 (м, 25H, CH ₂ , CH), 1,68 (с, 3H, CH ₃), 2,07 (с, 3H, OAc), 2,38 – 2,49 (м, 1H, H-19), 2,65 (дд, 4H, J 5,1 Гц, J 12,1 Гц, OOCCH ₂ CH ₂ COOH), 3,85 и 4,24 (оба д, по 1H, J 11,0 Гц, H-28), 4,45 – 4,53 (м, 1H, H-3), 4,58 и 4,68 (оба уш. с, по 1H, H-29)	14,7, 16,0, 16,1, 16,5, 18,1, 19,1, 20,7, 21,0, 23,5, 25,0, 27,0, 27,8, 29,0, 29,3, 29,5, 29,6, 34,0, 34,5, 37,0, 37,5, 37,8, 38,3, 40,8, 42,6, 46,2, 47,6, 48,7, 50,2, 55,3, 62,8, 81,5, 109,9, 150,1, 171,7, 171,8, 177,9
VII	0,82, 0,84, 0,85, 0,93, 0,97 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,10 – 1,80 (м, 23H, CH ₂ , CH), 1,70 (с, 3H, CH ₃), 2,16 – 2,29 (м, 1H, H-13), 2,67 (дд, 4H, J 3,1 Гц, J 6,0 Гц, OOCCH ₂ CH ₂ COOH), 2,94 – 3,04 (м, 1H, H-19), 4,52 (дд, 1H, J 5,6 Гц, J 9,5 Гц, H-3), 4,61 и 4,74 (оба уш. с, по 1H, H-29)	14,6, 16,2, 16,2, 16,5, 18,2, 19,3, 20,9, 23,6, 25,4, 27,9, 29,2, 29,2, 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
VIII	0,80, 0,85, 0,88, 0,92, 0,93, 0,98 (6с, 18H, 6CH ₃), 1,00 – 1,80 (м, 28H, CH ₂ , CH), 2,66 (дд, 4H, J 5,0 Гц, J 10,5 Гц, OOCCH ₂ CH ₂ COOH), 3,45 и 3,79 (оба д, по 1H, J 7,6 Гц, H-28), 3,55 (с, 1H, H-19), 4,52 (дд, 1H, J 4,0 Гц, J 10,0 Гц, H-3)	13,6, 15,8, 16,6, 16,6, 18,2, 21,1, 23,7, 24,6, 26,3, 26,5, 26,5, 27,9, 28,9, 29,5, 29,5, 32,8, 33,9, 34,7, 36,3, 36,8, 37,2, 37,9, 38,6, 40,7, 40,8, 41,5, 46,9, 51,1, 55,7, 71,3, 81,6, 88,0, 172,0, 177,3
X	0,85, 0,88, 0,95, 0,99, 1,04 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,10 – 2,00 (м, 24H, CH ₂ , CH), 1,70 (с, 3H, CH ₃), 2,08 (с, 3H, OAc), 2,41 – 2,52 (м, 1H, H-19), 3,87 и 4,27 (оба д, по 1H, J 10,8 Гц, H-28), 4,61 (уш. с, 1H, H-29), 4,67 – 4,82 (м, 2H, H-3, H-29), 7,49 – 7,61 (м, 2H, H-аром), 7,65 – 7,74 (м, 1H, H-аром), 7,83 – 7,93 (м, 1H, H-аром)	14,7, 16,0, 16,1, 16,6, 18,2, 19,1, 20,8, 21,1, 25,1, 27,1, 27,4, 28,0, 29,6, 29,7, 34,1, 34,6, 37,1, 37,6, 38,0, 38,4, 40,9, 42,7, 46,3, 47,7, 48,8, 50,3, 55,5, 62,9, 82,9, 109,9, 128,3, 128,8, 129,6, 130,7, 131,9, 133,6, 150,1, 167,8, 171,8, 171,8
XI	0,75, 0,77, 0,85, 0,90, 0,99 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,10 – 1,80 (м, 23H, CH ₂ , CH), 1,64 (с, 3H, CH ₃), 2,08 – 2,23 (м, 1H, H-13), 2,86 – 3,00 (м, 1H, H-19), 4,53 (с, 1H, H-29), 4,66 (уш. с, 2H, H-3, H-29), 7,33 – 7,54, 7,57 – 7,68 и 7,72 – 7,81 (все м, 4H, H-аром)	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
XII	0,84, 0,91, 0,92, 0,97, 0,99, 1,01 (6с, 18H, 6CH ₃), 1,00 – 2,00 (м, 28H, CH ₂ , CH), 3,51 и 3,84 (оба д, 1H, J 7,8 Гц, H-28), 3,65 (с, 1H, H-19), 4,82 (дд, 1H, J 4,2 Гц, J 10,9 Гц, H-3), 7,46 – 7,61, 7,6 – 7,74 и 7,90 – 7,94 (все м, 4H, H-аром)	13,5, 15,7, 16,6, 16,7, 18,1, 21,1, 23,1, 24,6, 26,3, 26,4, 26,4, 28,0, 28,8, 32,7, 33,9, 34,1, 36,2, 36,7, 37,2, 38,1, 38,6, 40,6, 40,7, 41,5, 46,8, 51,0, 55,7, 71,2, 82,9, 88,0, 128,8, 129,0, 129,9, 130,7, 131,7, 133,6, 168,0, 171,2
XIII	0,80, 0,81, 0,83, 0,97, 1,03 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,10 – 2,00 (м, 24H, CH ₂ , CH), 1,67 (с, 3H, CH ₃), 2,00 (с, 3H, OAc), 2,40 – 2,51 (м, 1H, H-19), 4,09 и 4,54 (оба д, по 1H, J 11 Гц, H-28), 4,44 (дд, 1H, J 5,4 Гц, J 9,6 Гц, H-3), 4,58 и 4,69 (оба уш. с, по 1H, H-29), 7,36 (дд, 1H, J 4,9 Гц, J 7,9 Гц, H-аром), 8,27 (дд, 1H, J 4,1 Гц, J 3,8 Гц, H-аром), 8,74 (дд, 1H, J 1,6 Гц, J 4,8 Гц, H-аром), 9,21 (д, 1H, J 1,7 Гц, H-аром)	14,8, 16,0, 16,1, 16,5, 28,2, 19,1, 20,8, 21,2, 23,7, 25,2, 27,1, 27,9, 29,6, 29,9, 34,2, 34,6, 37,1, 37,7, 37,8, 38,4, 40,9, 42,8, 46,7, 47,8, 48,9, 50,3, 55,4, 63,8, 80,9, 110,0, 123,2, 126,3, 136,9, 149,8, 150,9, 153,4, 165,5, 170,8
XIV	0,90, 0,92, 0,93, 1,00, 1,06 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,20 – 2,00 (м, 24H, CH ₂ , CH), 1,70 (с, 3H, CH ₃), 2,08 (с, 3H, OAc), 2,36 – 2,53 (м, 1H, H-19), 3,86 и 4,26 (оба д, по 1H, J 11 Гц, H-28), 4,60 (уш. с, 1H, H-29), 4,70 (д, 1H, J 1,8 Гц, H-29), 4,72 – 4,79 (м, 1H, H-3), 7,40 (дд, 1H, J 4,9 Гц, J 7,9 Гц, H-аром), 8,30 (дд, 1H, J 4,1 Гц, J 3,8 Гц, H-аром), 8,78 (дд, 1H, J 1,7 Гц, J 4,8 Гц, H-аром), 9,24 (д, 1H, J 1,8 Гц, H-аром)	14,1, 14,7, 16,0, 16,1, 16,8, 18,2, 19,1, 20,8, 21,1, 27,0, 28,1, 29,5, 29,7, 34,1, 34,5, 37,1, 37,5, 38,1, 38,3, 40,9, 42,7, 46,3, 47,7, 48,7, 50,3, 53,8, 55,4, 63,8, 82,3, 109,9, 123,3, 126,7, 137,0, 150,1, 150,9, 153,2, 165,0, 171,7
XV	0,81, 0,83, 0,86, 0,90, 0,99 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,00 – 2,00 (м, 24H, CH ₂ , CH), 1,61 (с, 3H, CH ₃), 2,07 – 2,24 (м, 1H, H-13), 2,86 – 3,00 (м, 1H, H-19), 4,53 (с, 1H, H-29), 4,58 – 4,71 (м, 2H, H-3, H-29), 7,30 (дд, 1H, J 4,9 Гц, J 7,9 Гц, H-аром), 8,19 (д, 1H, J 7,9 Гц, H-аром), 8,67 (дд, 1H, J 1,4 Гц, J 4,7 Гц, H-аром), 9,13 (д, 1H, J 1,6 Гц, H-аром)	14,6, 16,0, 16,1, 16,7, 18,1, 19,3, 20,8, 23,7, 25,4, 28,0, 29,6, 30,2, 31,1, 34,1, 36,9, 37,1, 38,0, 38,1, 38,3, 40,7, 42,5, 46,5, 49,1, 50,4, 55,4, 57,9, 82,2, 109,9, 123,2, 126,7, 136,9, 149,8, 150,8, 153,1, 164,9, 182,1
XVI	0,79, 0,85, 0,88, 0,91, 0,92, 1,05 (6с, 18H, 6CH ₃), 1,10 – 1,90 (м, 27H, CH ₂ , CH), 3,43 и 3,77 (оба д, по 1H, J 7,8 Гц, H-28), 3,52 (с, 1H, H-19), 4,75 (дд, 1H, J 5,0 Гц, J 9,7 Гц, H-3), 7,38 (дд, 1H, J 4,9 Гц, J 7,9 Гц, H-аром), 8,28 (дд, 1H, J 4,1 Гц, J 3,8 Гц, H-аром), 8,76 (дд, 1H, J 1,6 Гц, J 4,8 Гц, H-аром), 9,22 (д, 1H, J 1,4 Гц, H-аром)	13,6, 15,8, 16,6, 16,8, 18,2, 21,1, 23,8, 24,6, 26,3, 26,5, 26,5, 28,2, 28,9, 32,7, 33,9, 34,2, 36,3, 36,8, 37,2, 38,2, 38,6, 40,7, 40,9, 41,5, 46,9, 51,0, 55,6, 71,3, 82,3, 88,0, 123,3, 126,8, 137,0, 150,9, 153,3, 165,0

Таблица 3
Противовоспалительная активность соединений V, VII, IX, XI, XIII, и XIV

Соединение	Доза, мг/кг	Средний процент отека при воспалении, вызванном формалином, %	P
V	20	41,3 ± 2,8*	< 0,002
VII	20	43,4 ± 3,8*	< 0,01
IX	20	40,6 ± 2,8*	< 0,002
XI	20	41,9 ± 1,8*	< 0,002
XIII	20	42,2 ± 2,6*	< 0,002
XIV	20	44,1 ± 3,5*	< 0,001
Ортофен	8	38,0 ± 1,7*	< 0,001
Контроль (вода)	–	59,9 ± 4,2	

Количество животных в группе = 6. * P < 0,05 по сравнению с контролем

на IX, его действие аналогично влиянию ортофена. Кроме того, соединения V, IX и XIII обладают противовоспалительной активностью. Наиболее выраженным антиульцерогенным эффектом, аналогичным действию карбеноксолона в дозе 20 мг/кг обладает 28-О-гемисукцинат 3-О-ацетилбетулина V.

Таким образом, обнаружены новые тритерпеновые соединения лупановой группы, обладающие выраженной противовоспалительной и противовоспалительной активностью.

Экспериментальная химическая часть

ТСХ проводили на пластинках Silufol (Chemapol, Чехия), используя систему растворителей хлороформ – метанол, 25 : 1. Вещества обнаруживали 20 % раствором фосфорновольфрамовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 100 – 120 °С в течение 2 – 3 мин. Спектры ¹³C- и ¹H-ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 (75,5 и 300 МГц, соответственно) в дейтерохлороформе, внутренний стандарт — SiMe₄. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Voetius. Оптическую плотность измеряли на поляриметрах “Perkin-Elmer 241 MC” в трубке длиной 1 дм. Данные элементного анализа соответствовали расчетным. Хлорангидрид никотиновой кислоты получали аналогично [8]. Тритерпеновые спирты (I – IV) получали по известным методикам [9 – 12]. Синтез 28-О-гемисукцината 3-О-ацетилбетулина (V) и 28-О-гемифталата 3-О-ацетилбетулина (IX) описан в работе [6].

Методика получения гемисукцинатов и гемифталатов (VI – VIII, X – XII). Смесь тритерпенового спирта (1 ммоль) и янтарного или фталевого ангидрида (2 ммоль) кипятили в 10 – 15 мл безводного пиридина 15 ч. Реакционную массу выливали в 200 мл холодной воды, подкисляли 10 % раствором HCl, осадок фильтровали, промывали водой и сушили. Остаток растворяли в 30 мл CHCl₃, пропускали через слой Al₂O₃ (1 см), упаривали в вакууме.

Таблица 4
Противоязвенная активность соединений V, VII, IX, XI, XIII и XIV

Соединение	Доза, мг/кг	Среднее число деструкций слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином	P
V	20	12,0 ± 3,0*	< 0,02
IX	20	16,7 ± 1,1*	< 0,02
XIII	20	13,0 ± 1,7*	< 0,02
Карбеноксолон	20	10,3 ± 1,5*	< 0,02
Контроль (вода)	–	22,3 ± 2,8	

Количество животных в группе = 6. * P < 0,05 по сравнению с контролем

Методика получения никотинатов (XIII – XVI).

К раствору 1 ммоль тритерпеновых спиртов (I – IV) в смеси безводных 5 мл пиридина и 5 мл трибутиламина при перемешивании и охлаждении (0 – 5 °С) добавляли 1,5 ммоль (0,22 г) свежеприготовленного хлоргидрата хлорангидрида никотиновой кислоты. Температуру доводили до комнатной, перемешивали 4 ч. Реакционную массу выливали в 50 мл холодной воды, подкисляли 10 % HCl и экстрагировали хлороформом (3 × 20 мл). Экстракт промывали водой (3 × 30 мл), 5 % раствором HCl (2 × 20 мл), снова водой (3 × 50 мл), сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме.

Экспериментальная фармакологическая часть

Противовоспалительную активность изучали на 48 белых беспородных мышах массой 18 – 20 г на модели острого воспаления, вызванного 3 % раствором формалина. Последний вводили в апоневроз правой задней лапки в объеме 0,05 мл, левая служила контролем. Исследуемые соединения V, VII, IX, XI, XIII и XIV в дозе 20 мг/кг и препарат сравнения ортофен (вольтарен) в дозе 8 мг/кг вводили через зонд в желудок за 1 ч до воспроизведения отека и через 1 и 2 ч после введения формалина. Через 3 ч после воспроизведения воспаления животных забивали под наркозом и взвешивали задние лапки. О влиянии соединений на экссудативную фазу воспаления судили по степени увеличения массы опытной лапки по отношению к здоровой [13].

Противоязвенную активность изучали на 30 белых беспородных крысах массой 180 – 200 г на модели поражения слизистой оболочки желудка, вызванного внутрибрюшинным введением индометацина в дозе 20 мг/кг. Исследуемые соединения V, IX и XIII и препарат сравнения карбеноксолон вводили перорально за 1 ч до воспроизведения язв в дозе 20 мг/кг. О противовоспалительной активности судили по уменьшению количества деструкции слизистой оболочки желудка [14].

Статистическую обработку результатов проводили с применением программного обеспечения Microsoft Excel, достоверность различий оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 01-03-33131, 02-03-81007), грантов Президента РФ на поддержку молодых российских ученых и ведущих научных школ (МК-543.2003.03, НШ-1488.2003.03). Авторы благодарят Фонд Содействия Отечественной Науке (программа “Молодые кандидаты наук”).

ЛИТЕРАТУРА

1. О. Б. Флехтер, Л. Т. Карачурина, Л. Р. Нигматуллина и др., *Биоорг. химия*, **28**(6), 543 – 550 (2002).
2. Л. Т. Карачурина, Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(8), 32 – 33 (2002).
3. Л. Т. Карачурина, Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий и др., *Эксперим. клин. фармакол.*, **66**(4), 56 – 59 (2003).
4. Y. Kashiwada, J. Chiyo, Y. Ikeshiro, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 183 – 185 (2001).
5. I.-C. Sun, H.-K. Wang, Y. Kashiwada, et al., *J. Med. Chem.*, **41**, 4648 – 4657 (1998).
6. О. Б. Флехтер, Л. Т. Карачурина, В. В. Поройков и др., *Биоорг. химия*, **26**(3), 215 – 223 (2000).
7. О. Б. Флехтер, Н. И. Медведева, Л. Т. Карачурина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(9), 29 – 32 (2002).
8. Б. С. Наумова, И. Б. Чекмарева, Е. С. Жданович, Н. А. Преображенский, *Хим.-фарм. журн.*, **3**(5), 11 – 12 (1969).
9. K. Alb. Vesterberg, R. Vesterberg, *Arkiv. Kem. Mineral. Geol.*, **9**, 17 (1926).
10. О. Б. Флехтер, Л. А. Балтина, Л. В. Спирихин и др., *Известия АН. Сер. хим.*, **3**, 531 – 534 (1998).
11. О. Б. Флехтер, Л. Р. Нигматуллина, Л. А. Балтина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(9), 26 – 28 (2002).
12. T. S. Li, J.-X. Wang, X.-J. Zheng, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 3949 – 3956 (1998).
13. Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов, *Нестероидные противовоспалительные средства*, Киев (1975), с. 240.
14. M. G. Derelanko, G. T. Long, *Diag. Diseases Sci.*, **25**(11), 830 – 838 (1980).

Поступила 20.04.04

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF BETULIN ESTERS, BETULINIC ACID, AND ALLOBETULIN

O. B. Flekhter, N. I. Medvedeva, L. T. Karachurina, L. A. Baltina, F. Z. Galin, F. S. Zarudii, and G. A. Tolstikov

Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Bashkortostan, Russia

New triterpene hemisuccinates, hemiphthalates and nicotinates were obtained with 52 – 95% yields via reactions of betulin monoacetates, betulinic acid, and allobetulin with succinic and phthalic anhydrides and nicotinoyl chloride. 3-O-Acetylbetulin-28-O-hemiphthalate showed a pronounced antiinflammatory activity comparable with the effect of ortophen (diclofenac). 3-O-Acetylbetulin-28-O-hemisuccinate exhibited the most pronounced antiulcer activity analogous to that of carbenoxolone.