РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 786 134**(13) **C2**

(51) МПК
C07J 63/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07J 63/00 (2022.08); A61K 31/56 (2022.08); A61K 31/58 (2022.08); A61P 35/00 (2022.08)

(21)(22) Заявка: **2020107440, 18.02.2020**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.02.2020

Дата регистрации:
19.12.2022

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **18.02.2020**

(43) Дата публикации заявки: **18.08.2021** Бюл. № **23**

(45) Опубликовано: **19.12.2022** Бюл. № **35**

Адрес для переписки:
450075, Рес. Башкортостан, г. Уфа, пр-кт Октября, 141, ИНСТИТУТ НЕФТЕХИМИИ И КАТАЛИЗА УФИЦ РАН

(72) Автор(ы):
Спивак Анна Юльевна (RU),
Недопёкина Дарья Александровна (RU),
Давлетшин Эльдар Валерьевич (RU),
Джемилева Лиля Усеиновна (RU),
Дьяконов Владимир Анатольевич (RU),
Джемилев Усеин Меметович (RU)

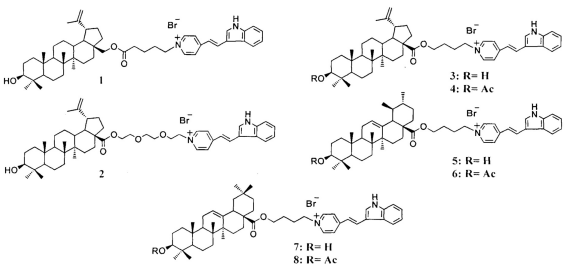
(73) Патентообладатель(и):
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **A. Yu. Spivak "C-28 esters of triterpenoid acids bearing tris(hydroxymethyl)aminomethane: Synthesis, anticancer and antimicrobial activity" Proceedings, 41(1), V. 45, 2019. V.R. Fantin. M.J. Berardi, L. Scorrano, S.J. Korsmeyer, P. Leder. "A novel mitochondriotoxic small molecule that selectively inhibits tumor cell growth" Cancer cell, 2002,** (см. прод.)

(54) КОНЪЮГАТЫ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ И (E)-4-(1H-ИНДОЛ-3-ИЛВИНИЛ)-ПИРИДИНИЙ БРОМИДА С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биоорганической и медицинской химии новых биологически активных производных бетулина, бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот, в частности изобретение относится к конъюгатам тритерпеновых кислот с (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-пиридиний бромидом формулы 1-8, которые проявили in vitro значительное цитотоксическое действие в низких микромолярных концентрациях на опухолевых клеточных линиях человека U937 (моноцитарная лейкемия), K562 (хронический миелоидный лейкоз) и Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия). 2 н.п. ф-лы, 1 табл., 8 пр.



RU 2786134 C2

(56) (продолжение):
2(1), 29-42. R. Fantin. P. Leder. "F16, a Mitochondriotoxic Compound, Triggers Apoptosis or Necrosis Depending on the Genetic Background of the Target Carcinoma Cell" Cancer Research. 2004, 64, 329-336. RU 2551647 C2, 27.05.2015.

RU 2786134 C2

RU 2786134 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 786 134**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07J 63/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07J 63/00 (2022.08); A61K 31/56 (2022.08); A61K 31/58 (2022.08); A61P 35/00 (2022.08)

(21)(22) Application: **2020107440, 18.02.2020**

(24) Effective date for property rights:
18.02.2020

Registration date:
19.12.2022

Priority:
(22) Date of filing: **18.02.2020**

(43) Application published: **18.08.2021** Bull. № **23**

(45) Date of publication: **19.12.2022** Bull. № **35**

Mail address:
450075, Res. Bashkortostan, g. Ufa, pr-kt Oktyabrya, 141, INSTITUT NEFTEKHIMII I KATALIZA UFITS RAN

(72) Inventor(s):
Spivak Anna Yulevna (RU),
Nedopekina Darya Aleksandrovna (RU),
Davletshin Eldar Valerevich (RU),
Dzhemileva Lilya Useinovna (RU),
Dyakonov Vladimir Anatolevich (RU),
Dzhemilev Usein Memetovich (RU)

(73) Proprietor(s):
FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE BYUDZHETNOE NAUCHNOE UCHREZHDENIE UFIMSKIJ FEDERALNYJ ISSLEDOVATELSKIJ TSENTR ROSSIJSKOJ AKADEMII NAUK (RU)

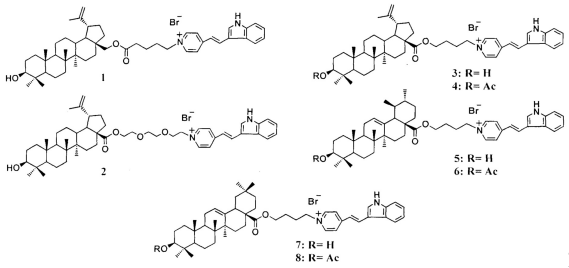
(54) CONJUGATES OF TRITERPENE ACIDS AND (E)-4-(1H-INDOLE-3-YLVINYL)-PYRIDINIUM BROMIDE WITH ANTITUMOR ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: bioorganic and medical chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the field of bioorganic and medical chemistry of new biologically active derivatives of betulin, betulinic, ursolic, and oleanolic acids, in particular, the invention relates to conjugates of triterpene acids with (E)-4-(1H-indole-3-ylvinyl)-pyridinium bromide of the formula 1-8, which have shown a significant cytotoxic effect in vitro, at low micromolar concentrations, on human tumor cell lines U937 (monocytic leukemia), K562 (chronic myeloid leukemia), and Jurkat (T-lymphoblastic leukemia).

EFFECT: obtainment of new conjugates for the treatment of cancer.

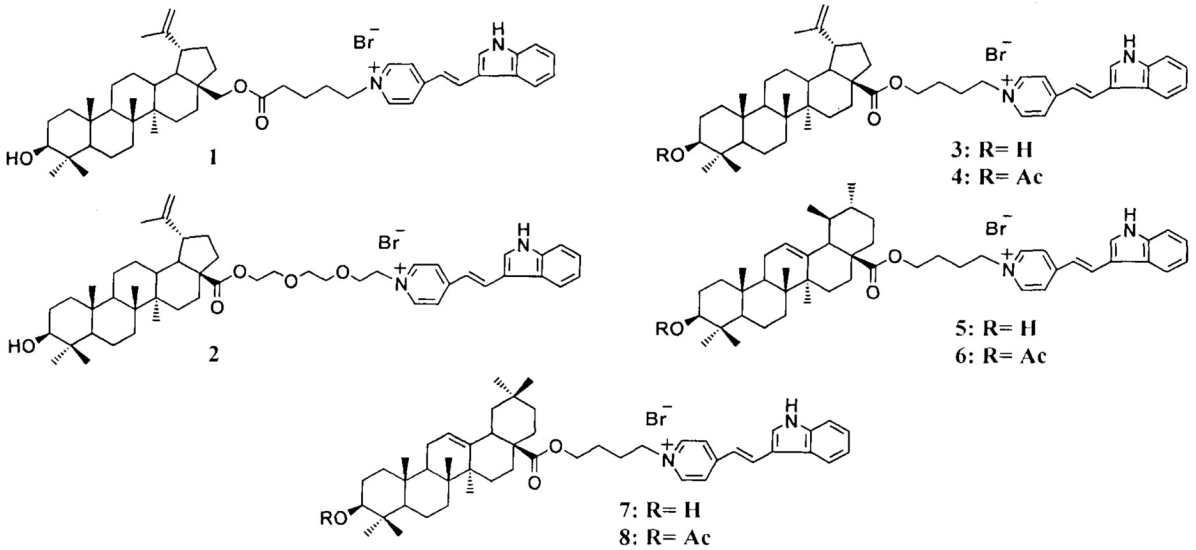


2 cl, 1 tbl, 8 ex

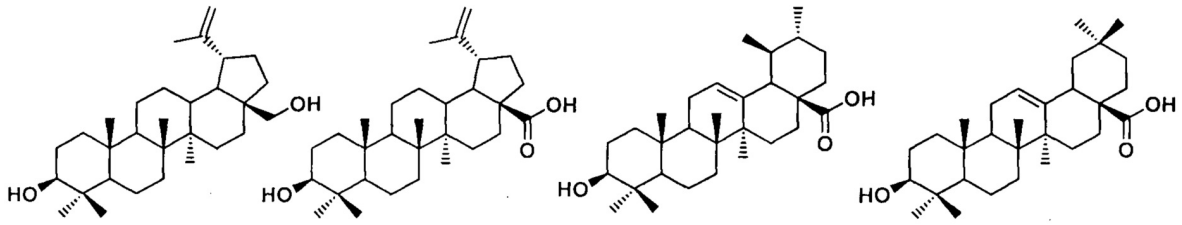
RU 2786134 C2

RU 2786134 C2

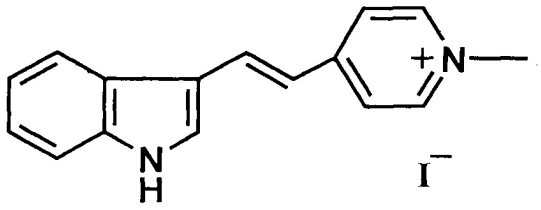
Изобретение относится к области биоорганической и медицинской химии новых биологически активных производных бетулина, бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот, в частности изобретение относится к синтезу новых химических соединений формулы 1-8, которые проявили in vitro значительное цитотоксическое действие в низких микромолярных концентрациях на опухолевых клеточных линиях человека U937 (моноцитарная лейкемия), K562 (хронический миелоидный лейкоз) и Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия):



Соединения формулы 1-8 представляют собой новые С-28 эфирные производные бетулина, бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот:



в которых молекулы тритерпеноида при С-28 позиции ковалентно связаны бутановым или триэтиленгликолевым мостиками с митохондриально направленным липофильным катионным фрагментом, представляющим собой (Е)-4-(1Н-индол-3-илвинил)-пиридиний бромид. Соединение (Е)-4-(1Н-индол-3-илвинил)-пиридиний бромид - близкий структурный аналог делокализованного липофильного катионного соединения (Е)-4-(1Н-индол-3-илвинил)-N-метилпиридиний йодида, известного в литературе как соединение F-16 [V.R. Fantin, M.J. Berardi. L. Scorrano. S.J. Korsmeyer. P. Leder. Cancer cell. 2002. 2(1). 29-42; V.R. Fantin. P. Leder. Cancer Research. 2004, 64, 329-336]:

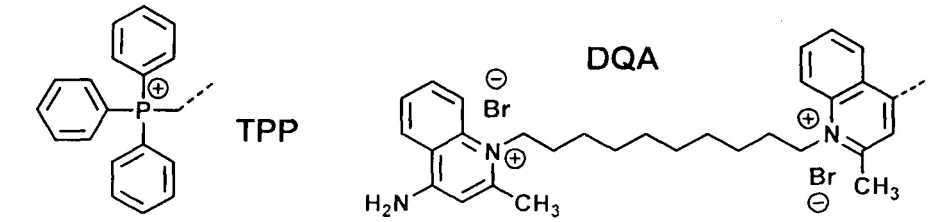


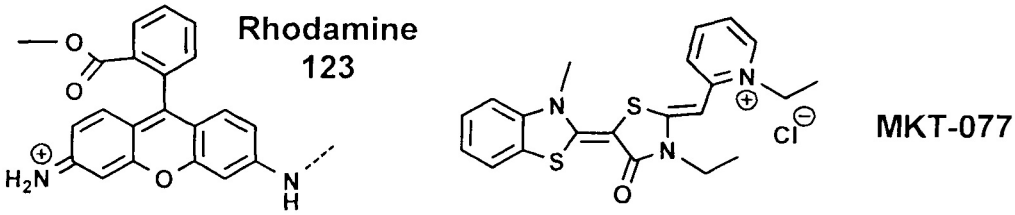
F-16

Нативные пентациклические тритерпеновые кислоты лупанового, урсанового, олеананового ряда и их синтетические производные составляют важный класс

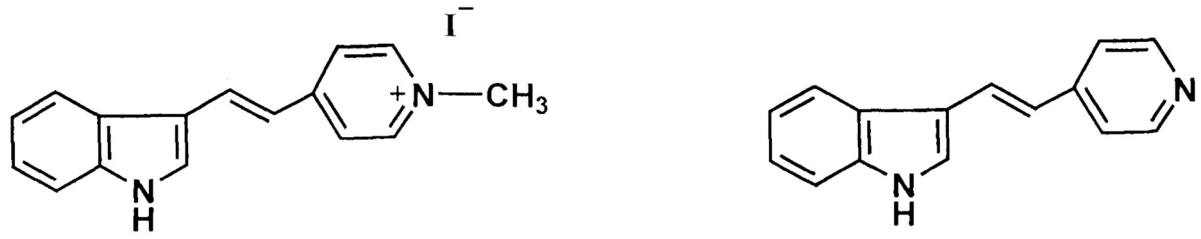
биологически активных веществ с широким спектром биологического и фармакологического действия. Особый интерес к пентациклическим тритерпеноидам вызван их противоопухолевыми свойствами, которые удачно сочетаются с низкой системной токсичностью по отношению к животным. Так, для бетулиновой кислоты выявлено in vitro цитотоксическое действие против меланомы (ED50 0.5-4.8 мкг/мл), аденокарциномы. нейробластомы (ED50 2-10 мкг/мл), медуллобластомы (ED50 3-15 мкг/мл), и глиобластомы (ED50 5-16 мкг/мл) [X. Zhang, J. Hu, Y. Chen. Molecular Medicine Reports. 2016, 14(5), 4489-4495; P. Yogeeswari. D. Sriram. Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 657-666], противораковая активность показана также in vivo на моделях ксенографтах [A.A. Damle, Y.P. Pawar, A.A. Narkar. Indian Journal of Experimental Biology, 2013, 51, 485-491]. В отношении нормальных клеток человека (меланоциты или фибробласты кожи) бетулиновая кислота неактивна, что свидетельствует об избирательном антинеоплазическом эффекте этого соединения [F.B. Mullauer, L. Bloois, J.B. Daalhuisen, M.S.T. Brink, G. Storm, J.P. Medema, R.M. Schiffelers, J.H. Kessler. Anticancer Drugs, 2011, 22, 223-233]. Пентациклические тритерпеновые кислоты относятся к группе противораковых веществ, биологической мишенью которых являются митохондрии. Эти соединения дестабилизируют митохондрии и индуцируют апоптоз раковых клеток, не затрагивая нормальные клетки. В работах, посвященных изучению механизма противоопухолевого действия природных тритерпеновых кислот, убедительно показано, что эти растительные вторичные метаболиты способствуют накоплению в митохондриях активных кислородсодержащих частиц. Продуцирование в больших концентрациях свободных радикалов ведет к увеличению проницаемости или к разрыву мембран митохондрий с последующим высвобождением в цитозоль проапоптозного медиатора - цитохрома с, активацией каспаз и фрагментацией ДНК [S. Fulda. International Journal of Molecular Sciences. 2008, 9. 1096-1107; S. Fulda, G. Kroemer. Drug Discovery Today. 2009, 14, 885-890; F.B. Mullauer, J.H. Kessler, J.P. Medema. Anticancer Drugs. 2010. 21, 215-227]. Вместе с тем, относительно низкий потенциал биологического действия и высокая гидрофобность тритерпеновых кислот являются серьезным препятствием для продвижения этих соединений в клиническую практику.

В настоящее время для создания новых митохондриально-нацеленных противоопухолевых лекарственных средств активно исследуются коньюгаты цитотоксических соединений с делокализованными липофильными катионными молекулами с малым молекулярным весом, которые могут проходить через липидный бислой клеточных мембран и аккумулироваться внутри митохондрий в более высокой концентрации, чем в цитоплазме. К известным делокализованным липофильным катионам, проникающим через гидрофобные барьеры плазмы и митохондриальные мембраны, относятся Родамин-123, родацианин МКТ-077, катионы деквалиния и трифенилфосфония [P.G. Finichiu, A.M. James. L. Larsen, R.A. Smith, M.P. Murphy. Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 2013, 45, 165-173; R.A. Smith, R.C. Hartley, H.M. Cochemé, M.P. Murphy, Mitochondrial pharmacology. Trends in Pharmacological Sciences, 2012. 33(6). 341-352; D. Pathania, M. Millard. N. Neamati. Advanced Drug Delivery Reviews, 2009. 61(14). 1250-1275]:





Эти катионные малые молекулы могут играть роль средств доставки цитотоксических соединений в митохондрии опухолевых клеток. Так, трифенилфосфониевый фрагмент (TPP^+) был успешно использован в синтезе противораковых митохондриально-нацеленных производных бетулина, [O.V. Tsepaeva, A.V. Nemtarev, T.I. Abdullin, L.R. Grigor'eva, E.V. Kuznetsova, R.A. Akhmadishina. L.E. Ziganshina, H.H. Cong, V.F. Mironov. Journal of Natural Products, 2017, 80(8), 2232-2239], бетулиновой кислоты [Darya A. Nedopekina. Rinat R. Gubaidullin, Victor N. Odinokov, Polina V. Maximchik. Boris Zhivotovsky. Yuriy P. Bel'skii, Veniamin A. Khazanov, Arina V. Manuylova, Vladimir Gogvadze, and Anna Yu. Spivak, MedChemComm, 2017, 8, 1934], стевиола [I.Y. Strobykina, M.G. Belenok, M.N. Semenova, V.V. Semenov, V.M. Babaev, I.Kh. Rizvanov, V.F. Mironov, V.E. Kataev. Journal of Natural Products. 2015, 78(6), 1300-1308] и куркумина [C.A. Reddy. V. Somepalli, T. Golakoti. A.K. Kanugula, S. Karnewar, K. Rajendiran, N. Vasagiri. S. Prabhakar, P. Kuppusamy, S. Kotamraju, V.K. Kutala. PLoS One, 2014, 9(3), e89351]. В первой фазе клинической триады находится делокализованный липофильный катион родацианин МКТ-077 [C.D. Britten, E.K. Rowinsky, S.D. Baker, G.R. Weiss, L. Smith, J. Stephenson, M. Rothenberg, L. Smetzer, J. Cramer. W. Collins, D.D. Von Hoff, S.G. Eckhardt. Cancer Research. 2000, 6, 42-49]. В ряду липофильных делокализованных катионных соединений известна также малая митохондриально-токсичная молекула (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-N-метилпиридиний иодид (F-16). Соединение F-16 было открыто в 2002 году в результе скрининга приблизительно 16000 митохондриально-тропных молекул [V.R. Fantin, M.J. Berardi, L. Scorrano. S.J. Korsmeyer, P. Leder. Cancer cell, 2002. 2(1). 29-42; V.R. Fantin. P. Leder. Cancer Research, 2004, 64, 329-336]:

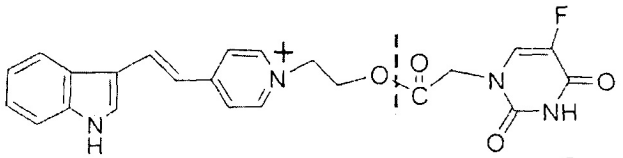


F-16 **F-16a**

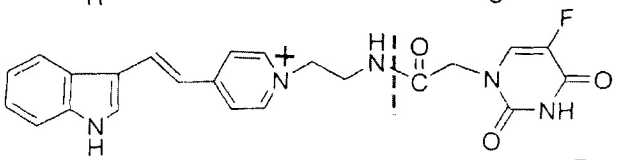
F-16 селективно аккумулируется в митохондриалыюм матриксе за счет высокого отрицательного трансмембранного потенциала митохондрий и индуцирует апоптотическую смерть клеток опухолевых клеточных линий разного типа. Аккумуляция F-16 в матриксе митохондрий приводит к деполяризации трансмембранного потенциала

митохондрий, открытию канала митохондриальной поры с потерей митохондриальной структурной целостности, реализации цитохрома с и аресту клеточного цикла. Обработка раковых клеток F-16 сопровождается значительным снижением внутриклеточного уровня АТФ и последовательным энергетическим распадом. Вместе с тем в качестве средства адресной доставки цитотоксических веществ в митохондрии раковых клеток молекула F-16 исследована в очень ограниченном числе работ. Описано ковалентное связывание нейтрального предшественника F-16 - (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-пиридина F-16a с производными известного противоракового средства 5-фторурацила через различные бромзамещенные спейсеры. Некоторые из синтезированных коньюгатов проявили меньшую в сравнении с 5-фторурацилом антипролиферативную активность в отношении неопухолевой клеточной линии [J. Wang, X.-Y. Fan, L.-Yu. Yang, H. He, R. Huang, F.-L. Jiang. Y. Liu. Med. Chem. Commun, 2016, 7, 2016-2019; C. Xiang, D.-W. Li, Z.-D. Qi, F.-L. Jiang, Y.-S. Gea, Y. Liua. Luminescence, 2013, 28, 865-872; J. Xu. H. He. L.-J. Zhou, Y.-Z. Liu, D.-W. Li. F.-L. Jiang, Yi Liu. European Journal of Medicinal Chemistry. 2018, 154, 305-313]:

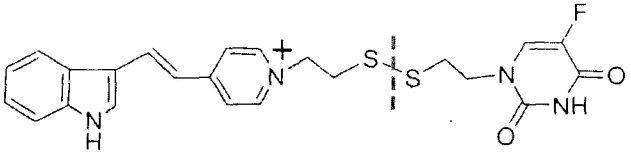
F16-OOC-FU



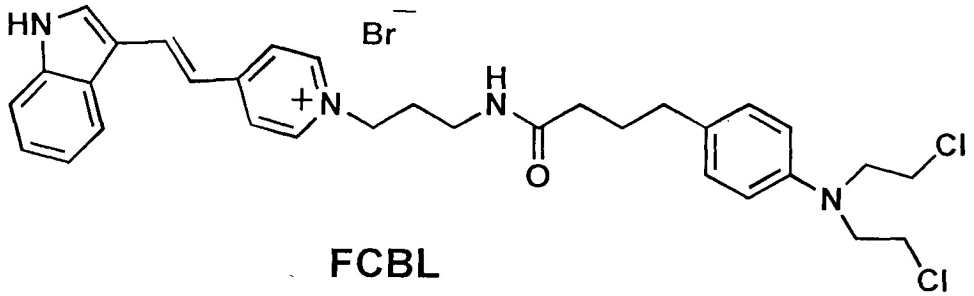
F16-NHOC-FU



F16-SS-FU



Синергетический эффект противоракового действия был достигнут при ковалентном связывании через амидную функцию аминопроизводного F-16 с хлорамбуцилом - известным ДНК-алкилирующим противораковым лекарством. Биологическое исследование показало, что полученный коньюгат представляет собой мульти-митохондриально действующий противораковый агент, который селективно убивает раковые клетки и преодолевает лекарственную резистентность [Y.B. Peng, Z.L. Zhao, T. Liu, G.J. Xie, C.Jin, T.G. Deng, Y. Sun, X. Li, X.X. Hu, X.B. Zhang. M. Ye, W.H. Tan, ChemMedChem. 2017, 12(3), 250-256]:



FCBL

Таким образом делокализованная липофильная молекула F-16 и ее близкие структурные аналоги являются перспективным средством адресной доставки противоопухолевых соединений в митохондрии опухолевых клеток. Вместе с тем о синтезе коньюгатов тритерпеновых кислот с F-16 и изучении их цитотоксического

действия в отношении опухолевых клеточных линий в литературе не сообщалось.

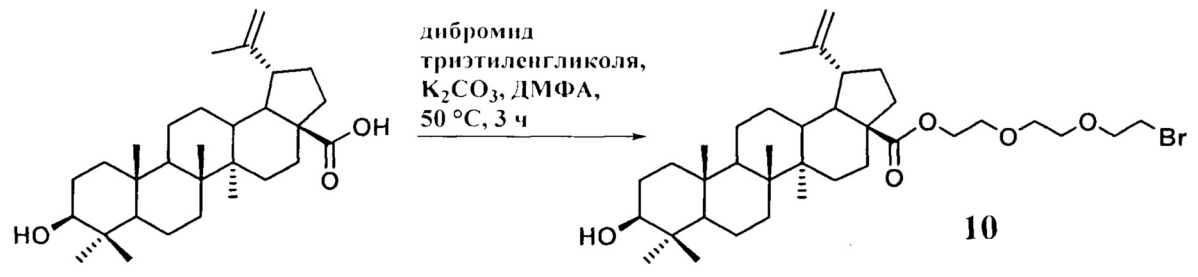
Задачей предлагаемого изобретения является синтез новых коньюгатов бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот с (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-пиридиний бромидом формулы 1-8, обладающих противоопухолевой активностью, которые могут быть использованы в качестве новых таргетных митохондриально-нацеленных противораковых лекарственных средств. Делокализованный катионный фрагмент (E) -4-(1H-индол-3-илвинил)-пиридиний бромид является близким структурным аналогом липофильного катиона (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-N-метилпиридиний йодида (F16).

Поставленная задача достигается новыми химическими соединениями формулы 1-8. представляющими собой конъюгаты (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-пиридиний бромида с C-28 эфирными производными бетулиновой кислоты, урсоловой кислоты и олеаноловой кислоты, путем конъюгации (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-пиридина F-16a и эфирных производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот, содержащих C-28 бромбутановую или бромтриэтиленгликолевую боковые цепи 9-16, проявляющих in vitro цитотоксическое действие на опухолевые клеточные линии U937 (моноцитарная лейкемия). K562 (хронический миелоидный лейкоз) и Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия).

Заявленные соединения 1-8 синтезировали из бромидов 9-16, которые получали следующим образом. Бромид 9 получали взаимодействием бетулина с 5-бромвалериановой кислотой в сухом хлористом метилене, с использованием дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 4-диметиламинопиридина (DMAP) по методу [O.V. Tsepaeva, A.V. Nemtarev, T.I. Abdullin, L.R. Grigor'eva, E.V. Kuznetsova, R.A. Akhmadishina, L.E. Ziganshina, H.H. Cong, V.F. Mironov. Journal of Natural Products. 2017, 80(8), 2232-2239]:

Бетулин 9

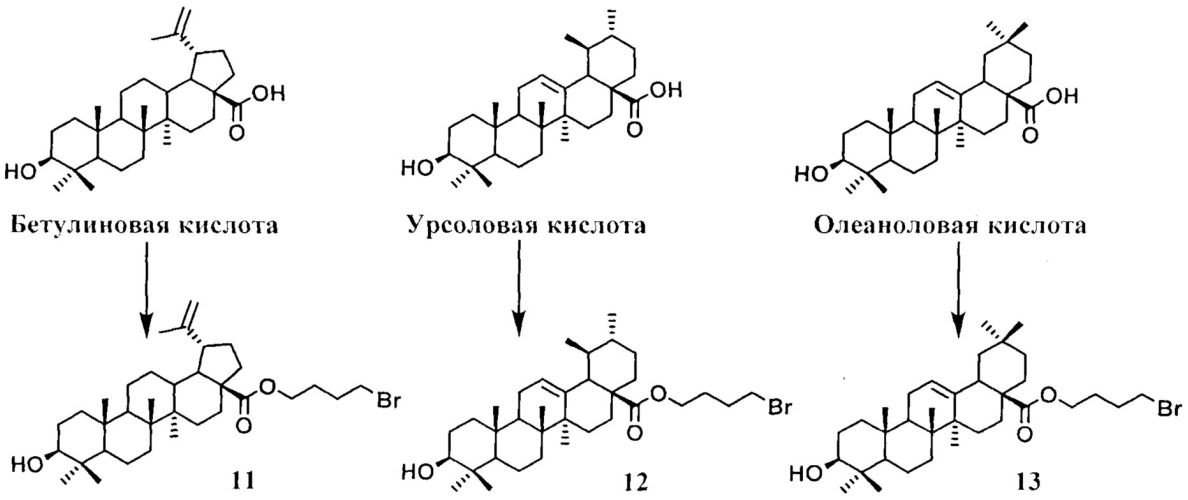
Бромид 10 получали взаимодействием бетулиновой кислоты с трехкратным мольным избытком дибромида триэтиленгликоля в диметилформамиде (ДМФА) с добавлением поташа в течение 3 часов при 50°C по методу [D.A. Nedopekina. R.R. Gubaidullin. V.N. Odinokov, P.V. Maximchik, B. Zhivotovsky, Y.P. Bel'skii, V.A. Khazanov, A.V. Manuylova, V. Gogvadze, A.Yu. Spivak. Med. Chem. Commun., 2017. 8(10). 1934-1945]:



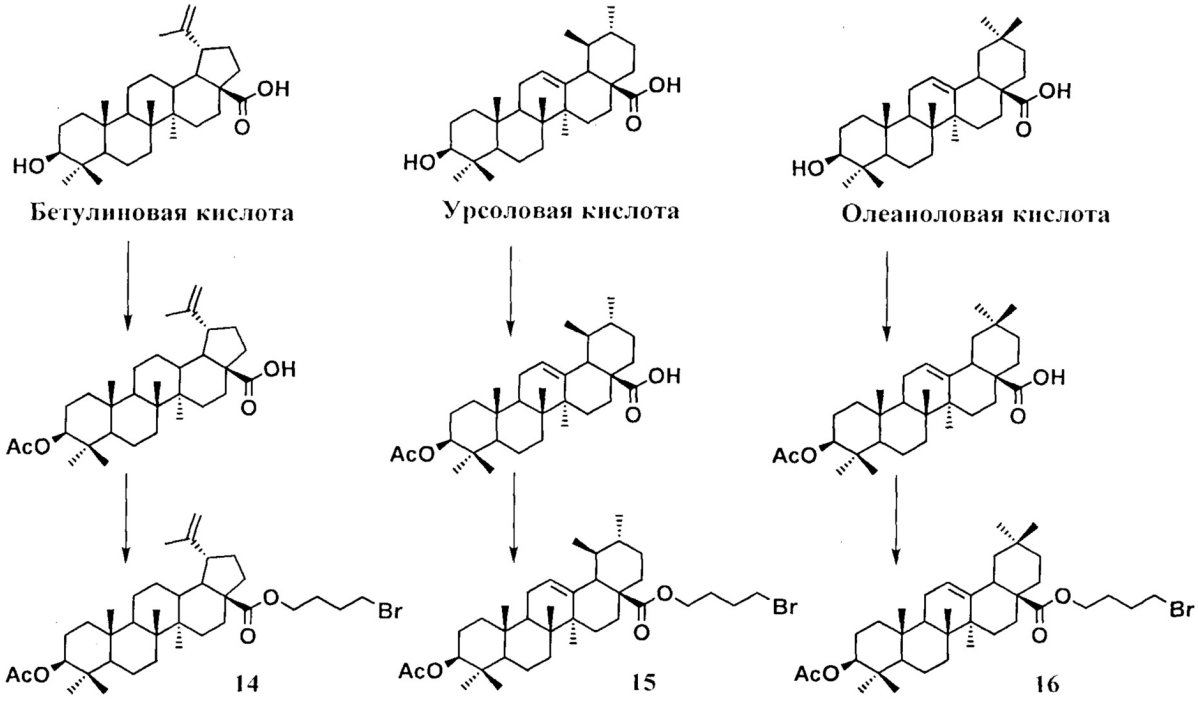
Бетулиновая кислота 10

Бромиды 11, 12 и 13 получали взаимодействием бетулиновой кислоты, урсоловой кислоты и олеаноловой кислоты с четырехкратным мольным избытком 1,4-

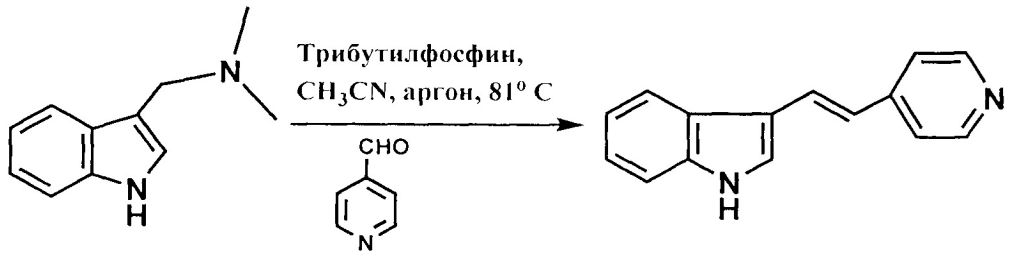
дибромбутана в смеси растворителей ДМФА:CH_3CN=3:1 с добавлением поташа в течение 3 часов при 50°C как описано в работе [D.A. Nedopekina, R.R. Gubaidullin, V.N. Odinokov, P.V. Maximchik. B. Zhivotovsky, Y.P. Bel'skii, V.A. Khazanov, A.V. Manuylova, V. Gogvadze, A.Yu. Spivak. Med. Chein. Commun., 2017, 8(10), 1934-1945] (схема 3).



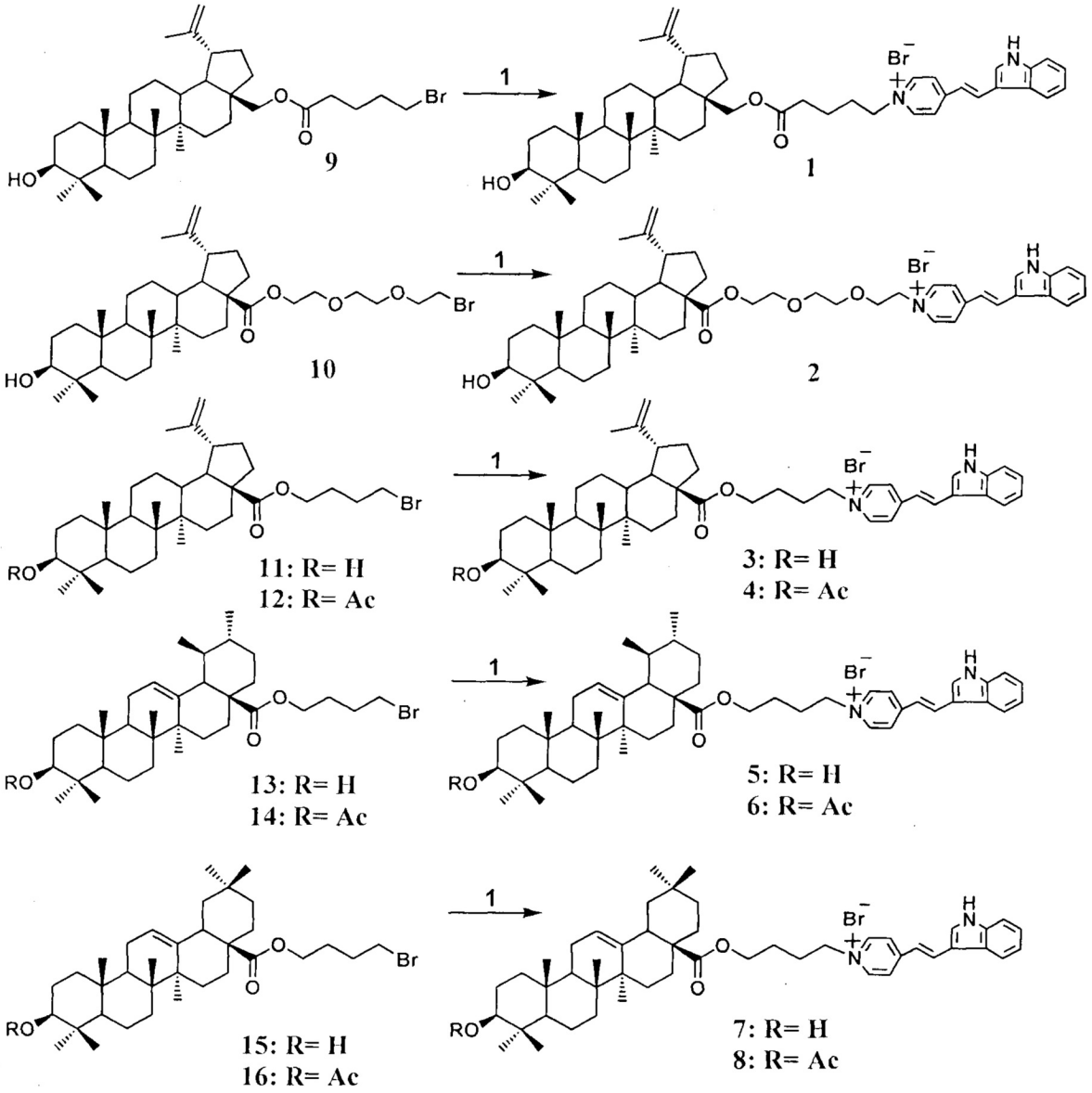
Для получения бромидов 14, 15 и 16 бетулиновую кислоту, урсоловую кислоту и олеаноловую кислоту ацетилировали с помощью AcCl в ТГФ в присутствии пиридина и 4-диметиламинопиридина (DMAP). Полученные ацетаты трансформировали в соответствующие бромиды 14, 15 и 16 взаимодействием с четырехкратным мольным избытком 1,4-дибромбутана в смеси растворителей ДМФА:CH_3CN=3:1 с добавлением поташа в течение 3 часов при 50°C:



(E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-пиридин получали реакцией грамина с пиридин-4-карбальдегидом с использованием три-п-бутилфосфина в CH_3CN при 81°C в атмосфере аргона в течение 24 часов как описано в работе [H. He, D.-W. Li, L.-Yu. Yang, L. Fu. X.-J. Zhu. W.-K. Wong, F.-L. Jiang, Y. Liu. Scientific Reports, 2015, 5, 13543]:



Целевые соединения 1-8 в которых тритерпеновое ядро связано с катионным фрагментом через бутаный или триэтиленгликолевый мостики получали взаимодействием бромидов 9-16 с (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-пиридином (F-16a) при кипячении в CH_3CN или в ДМФА при 85°C в атмосфере аргона в течение 12 часов с последующей очисткой соединений методом колоночной хроматографии на SiO_2:



В качестве исходных соединений использовали коммерчески доступные бетулин, урсоловую кислоту и олеаноловую кислоту. Бетулоновую кислоту получали окислением бетулина под действием реагента Джонса в ацетоне. Бетулиновую кислоту в виде смеси 3α и 3β-эпимеров (3α:3β=5:95) получали восстанавление бетулоновой кислоты $NaBH_4$ в смеси растворителей $CHCl_3$:MeOH=1:1. Кристаллизация смеси продуктов из MeOH

дала индивидуальный 3β-эпимер [D.S.H.L. Kim, Z. Chen, T. Nguyen, J.M. Pezzuto, S. Qiu. Z.-Z. Lu. Synthetic Communications. 1997,27, 1607-1612].

Полученные коньюгаты 1-8, бетулиновая кислота (BIK) и соединение F-16 (образцы сравнения), а также механическая эквимолярная смесь бетулиновой кислоты и F-16 (1:1, мол/мол) были испытаны in vitro на опухолевых клеточных линиях U937, K562, и Jurkat с использованием MTT-теста. Все полученные коньюгаты проявили цитотоксическую активность в низких микромолярных концентрациях в отношении исследуемых клеточных линий и значительно (≈ в 100-200 раз) превзошли по противоопухолевой активности бетулиновую кислоту (табл. 1).

Таблица 1. Цитотоксическое действие веществ на опухолевые клеточные линии U937, Jurkat и K562 (X±SE)[b]

Соединение	IC_{50} (μM)[a]		
	U937	Jurkat	K562
1	0.906±0.037[b]	0.937±0.032[b]	0.904±0.033[b]
2	0.573±0.024[b]	1.26±0.042[b]	1.21±0.041[b]
3	0.616±0.028[b]	0.844±0.034[b]	0.812±0.032[b]
4	2.167±0.073[b]	0.584±0.027[b]	0.559±0.025[b]
5	2.461±0.085[b]	0.623±0.031[b]	0.588±0.032[b]
6	2.228±0.076[b]	0.561±0.029[b]	0.554±0.028[b]
7	0.607±0.027[b]	0.687±0.034[b]	0.671±0.035[b]
8	2.234±0.081[b]	0.578±0.027[b]	0.516±0.029[b]
F-16	>500[b]	>500[b]	>500[b]
BIK	149.29±4.17[b]	81.68±1.82[b]	78.54±1.76[b]
F-16:BIK/1:1	122.17±3.46[b]	91.58±1.95[b]	89.15±1.89[b]

[a] IC_{50} (μM) - концентрация, вызывающая полумаксимальную ингибицию жизнеспособных клеток.

[b] X-среднее значение экспериментальных данных, SE-стандартная ошибка. Каждый IC_{50} (X±SE) был получен из трех экспериментов в двух экземплярах.

Структура тритерпенового скелета (лупановый. урсановый, олеанановый) и тип линкера заметно не влияли на цитотоксическую активность.

Так, цитотоксическое действие соединений 1, 2 и 3 на клетки U-937 составило величину IC_{50} соответственно 0.90, 0.57 и 0.62 μM. Производные бетулиновой кислоты 3 и 4, урсоловой кислоты 5 и 6 или олеаноловой кислоты 7 и 8 проявили противооухолевую активность в отношении клеточной линии Jurkat с величиной IC_{50} в интервале 0.57 - 0.84 μM. В исследуемых условиях соединение F-16 не проявило цитотоксического действия, а бетулиновая кислота показала противоопухолевую активность с величиной IC_{50} 149 (U-937), 81.7 (Jurkat) и 78.5 (K562) μM. В отличие от ковалентного связывания бетулиновой кислоты с молекулой F-16, механическая смесь этих соединений не показала заметного увеличения цитотоксической активности.

Преимущества предлагаемого способа:

1. Коньюгаты бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот с (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-пиридиний бромидом эффективны в качестве противоопухолевых митохондриально-направленных лекарственных агентов. Делокализованный липофильный катионный фрагмент в соединениях 1-8 использован как вектор избирательной доставки тритерпеновых кислот в митохондрии опухолевых клеток.

2. При первичном биологическом тестировании коньюгатов 1-8, проведенном на трех видах опухолевых линий человека, все соединения независимо от структуры тритерпенового ядра существенно превзошли по противоопухолевой активности образцы сравнения - бетулиновую кислоту и соединение F16.

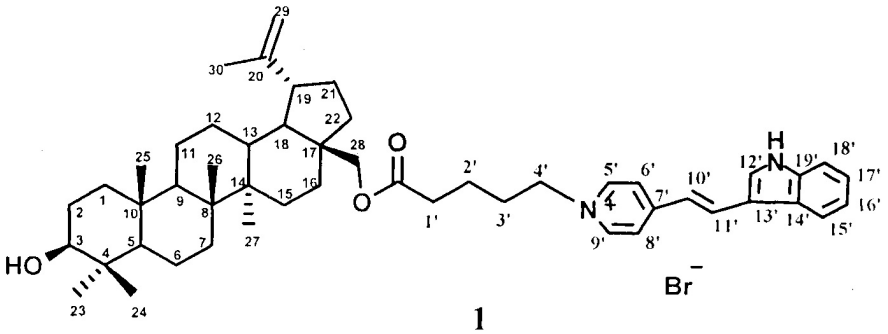
3. Ковалентное связывание двух цитотоксических соединений (бетулиновой кислоты и F16) привело к значительному синергетическому эффекту в отличие от использования этих соединений в виде механической смеси.

4. Целевые соединения 1-8 получены в 2-4 стадии из доступного растительного сырья бетулина или коммерчески доступных урсоловой и олеаноловой кислот с использованием простых и дешевых реагентов. Простой в препаративном выполнении синтез позволяет получать целевые соединения в любых количества, необходимых для научных и медицинских исследований.

Изобретение поясняется примерами.

Синтез солей 1-8 (общая методика). Смесь соответствующего бромида и 3-[2-(4-пиридил)винил]индола перемешивают в ацетонитриле при кипячении или в диметилформамиде при 85°С в атмосфере аргона в течение 12 часов. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель упаривают при пониженном давлении и сухой остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 [хлороформ/метанол (30:1→10:1)]с получением соединений 1-8 (81-89%).

Пример 1. N-{5-(3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-ил-окси)-5-оксопентил}-(E)-4-(1H-индол-3-илвинил)пиридиниум бромид (1):



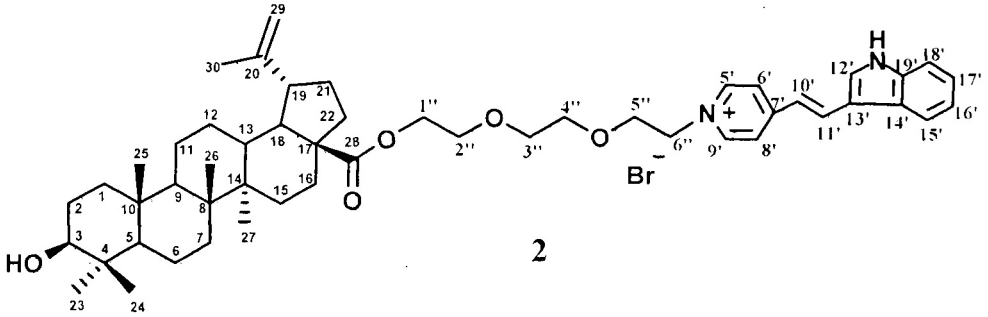
1

Смесь 1 ммоль бромида 9 и 0.2 г (1 ммоль) 3-[2-(4-пиридил)винил]индола перемешивают в 11 мл ацетонитрила при кипячении или в 11 мл диметилформамида при 85°С в атмосфере аргона в течение 12 часов. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель упаривают при пониженном давлении и сухой остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 [хлороформ/метанол (30:1→10:1)] с получением соединения 1. Выход 81%, оранжевый порошок, т.пл. 184 -186°С. $[\alpha]_D^{23}$ +21 (с 0.64, CH_3OH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1725 (C=O). 2942 (OH). 3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, MeOD/$CDCl_3$). δ, м.д. (J, Гц): 0.72, 0.81. 0.92, 0.97. 1.01 (все с. 3H каждый. H-23-H-27). 1.67 (3H, с, H-30), 0.58-2.24 (24H. м, CH, CH_2 в пентациклическом скелете, 4H, H-2', H-3'), 2.40-2.48 (3H, м. H-19, H-1'), 3.10-3.15 (1H, м. H-3), 3.86, 4.33 (2H. оба д, J=11.0 Гц. H-28), 4.40-4.43 (2H. м. H-4'), 4.58, 4.69 (2H, оба уш. с. H-29). 7.12 (1H, д. J=16.0 Гц, H-10'), 7.26-7.28 (2H, м. H-16', H-17'), 7.48-7.49 (1H, м, H-18'), 7.82 (1H, с, H-12'), 7.89 (2H, д, J=6.5 Гц, H-6', H-8'), 8.01-8.02 (1H, м, H-15'), 8.11 (1H, д, J=16.0 Гц, H-11'), 8.49 (2H, д, J=6.5 Гц, H-5', H-9'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, MeOD/$CDCl_3$), δ, м. д.: 15.4 (C-27), 16.1 (C-26), 16.6 (C-24), 16.7 (C-25). 19.2 (C-6), 19.5 (C-30), 21.7 (C-11), 22.3 (C-2'), 26.2 (C-12), 27.8 (C-15), 28.0 (C-2), 28.6 (C-23). 30.4 (C-16), 30.6 (C-21). 31.4 (C-3'), 34.1 (C-1'), 35.2 (C-22), 35.4 (C-7), 38.0 (C-10), 38.7 (C-13), 39.7 (C-4), 39.8 (C-1), 41.8 (C-8), 43.6 (C-14), 47.4 (C-17), 48.6 (C-19). 49.7 (C-18), 51.4 (C-9), 56.4 (C-5), 60.4 (C-4'), 63.8 (C-28), 79.4 (C-3), 110.6 (C-29), 113.4 (C-18'), 115.3 (C-13'), 117.3 (C-10'), 121.2 (C-15'), 122.6 (C-17'), 123.0 (C-6', C-8'), 124.3 (C-16'). 126.1 (C-14'), 133.6 (C-12'), 138.8 (C-11'), 139.1 (C-19'), 143.6 (C-5',

C-9'), 150.9 (C-20), 156.7 (C-7'), 174.8 (C=O). Найдено, %: C 72.65; H 8.36. $C_{50}H_{69}BrN_2O_3$. Вычислено. %: C 72.70; H 8.42. MS: m/z найдено 745.7 [M-Br] (вычислено для $C_{50}H_{69}N_2O_3$ 745.5).

Примеры 2-8 аналогично примеру 1.

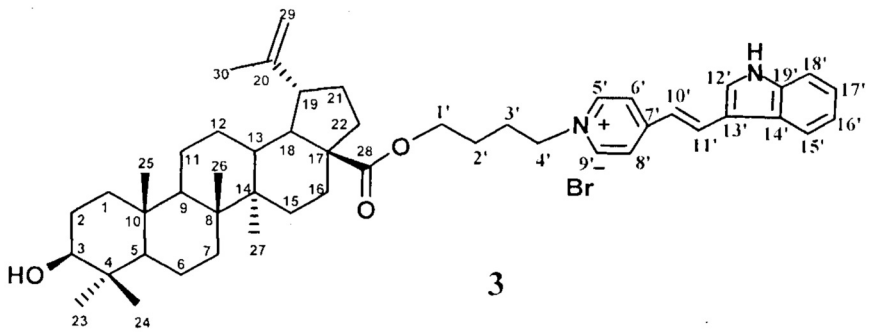
Пример 2. N-{8'-[3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-оил]-3',6'-диоксооктан-1'-ил}-(E)-4-(1H-индол-3-илвинил)пиридиниум бромид (2):



2

Выход 85%, оранжевый порошок, т. пл. 165 - 167°C. $[\alpha]_D^{23}$ +1.4 (c 0.70, CH_3OH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1721 (C=O). 2943 (OH), 3402 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц. MeOD/$CDCl_3$), δ, м.д. (J. Гц): 0.71, 0.76, 0.91, 0.92, 0.96 (все с, 3H каждый, H-23-H-27), 1.64 (3H, с, H-30). 0.62-2.19 (24H, м, CH, CH_2 в пентациклическом скелете), 2.91-2.99 (1H, м, H-19), 3.09-3.12 (1H. м, H-3), 3.62, 3.65 (6H, м, H-2", H-3", H-4"), 3.92, 4.22 (4H, both br s, H-1", H-5"), 4.53-4.57 (3H, м, H-29, H-6"), 4.66 (1H, уш. с, H-29), 7.10 (1H, д, J=16.0 Гц. H-10'), 7.26-7.27 (2H, м, H-16', H-17'), 7.49-7.48 (1H, м, H-18'), 7.81 (1H, с, H-12'), 7.83 (2H, д, J=6.0 Гц, H-6', H-8'), 7.99-8.01 (1H, м, H-15'). 8.09 (1H, д, J=16.0 Гц, H-11'), 8.45 (2H, д, J=6.0 Гц, H-5', H-9'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, MeOD/$CDCl_3$), δ, м. д.: 15.2 (C-27), 16.1 (C-26), 16.6 (C-24), 16.7 (C-25), 19.1 (C-6), 19.7 (C-30), 21.7 (C-11), 26.4 (C-12), 27.7 (C-2), 28.5 (C-23), 30.5 (C-15). 31.4 (C-21), 32.9 (C-16), 35.2 (C-7), 37.8 (C-22), 38.0 (C-10), 39.2 (C-13), 39.6 (C-1), 39.7 (C-4), 41.6 (C-8), 43.2 (C-14), 48.0 (C-19), 50.2 (C-18), 51.5 (C-9), 56.4 (C-5), 57.5 (C-17), 60.3 (C-6"), 63.7 (C-1"), 70.1 (C-4", C-5"), 71.1 (C-3"), 71.4 (C-2"), 79.3 (C-3), 110.4 (C-29), 113.4 (C-18'), 115.3 (C-13'). 117.3 (C-10'), 121.2 (C-15'), 122.5 (C-6', C-8'), 122.6 (C-17'), 124.2 (C-16'), 126.1 (C-14'), 133.5 (C-12'), 138.7 (C-11'), 139.0 (C-19'), 144.1 (C-5', C-9'), 151.2 (C-20), 156.7 (C-7'), 177.3 (C-28). Найдено, %: C 70.15; H 8.16. $C_{51}H_{71}BrN_2O_5$. Вычислено, %: C 70.24; H 8.26. MS: m/z найдено 791.6 [M-Br] (вычислено для $C_{51}H_{71}N_2O_5$ 791.5).

Пример 3. N-{4-[3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-оил]-бутил}-(E)-4-(1H-индол-3-илвинил) пиридиниум бромид (3):

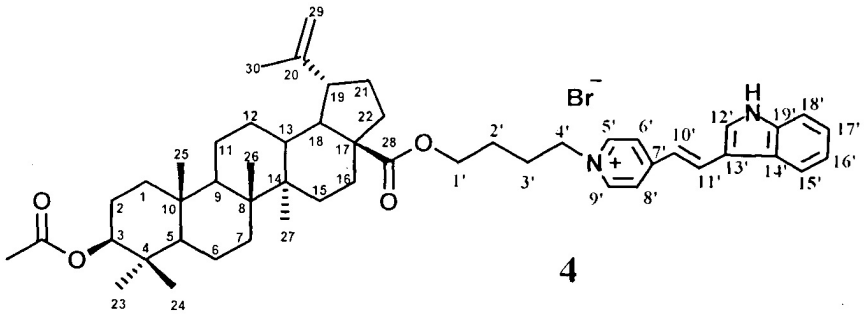


3

Выход 84%, оранжевый порошок, т. пл. 217 - 219°C. $[\alpha]_D^{23}$ +5.6 (c 0.71, CH_3OH). ИК

спектр, ν, $см^{-1}$: 1718 (C=O), 2925 (OH), 3439 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц. MeOD). δ, м.д. (J, Гц): 0.53, 0.73, 0.75, 0.77, 0.96 (все с, 3Н каждый. Н-23-Н-27), 1.69 (3Н, с, Н-30), 0.58-2.24 (24Н, м, CH, CH_2 в пентациклическом скелете, 4Н, Н-2', Н-3'), 2.96-3.05 (2Н, м, Н-3, Н-19), 4.48-4.51 (2Н, м, Н-4'), 4.61, 4.72 (2Н, оба уш. с, Н-29), 7.22-7.29 (3Н, м, Н-10', Н-16', Н-17'), 7.48-7.49 (1Н, м, Н-18'), 7.88 (1Н, с, Н-12'), 8.02 (2Н, д, J=6.0 Гц, Н-6', Н-8'), 8.07-8.09 (1Н, м, Н-15'), 8.22 (1Н, д, J=16.0 Гц, Н-11'), 8.58 (2Н, д, J=6.0 Гц, Н-5', Н-9'), 4.30-4.35, 4.04-4.08 (2Н, оба м, Н-1'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, MeOD), δ, м.д.: 15.2 (С-27), 16.0 (С-26), 16.8 (С-24), 16.9 (С-25), 19.6 (С-6). 19.7 (С-30). 22.2 (С-11), 26.8 (С-12), 26.9 (С-3'), 28.0 (С-2), 28.5 (С-23), 29.5 (С-2'), 30.9 (С-15), 31.8 (С-21), 33.2 (С-16), 35.7 (С-7), 38.1 (С-22), 38.3 (С-10), 39.8 (С-13), 39.9 (С-4), 40.1 (С-1), 42.0 (С-8), 43.6 (С-14), 48.6 (С-19), 50.6 (С-18), 52.0 (С-9), 56.9 (С-5), 57.9 (С-17). 60.6 (С-4'), 64.0 (С-1'), 79.6 (С-3), 110.6 (С-29). 113.6 (С-18'), 115.9 (С-13'), 117.8 (С-10'), 121.7 (С-15'), 122.9 (С-17'), 123.4 (С-6', С-8'), 124.6 (С-16'), 126.6 (С-14'), 133.9 (С-12'), 139.2 (С-11'), 139.6 (С-19'), 144.2 (С-5', С-9'), 151.8 (С-20), 157.4 (С-7'), 177.6 (С-28). Найдено, %: С 72.51; Н 8.26. $C_{49}H_{67}BrN_2O_3$. Вычислено, %: С 72.48; Н 8.32. MS: m/z найдено 731.7 [M-Br] (вычислено для $C_{49}H_{67}N_2O_3$ 731.5).

Пример 4. N-{4-[3β-ацетоксилуп-20(29)-ен-28-оил]-бутил}-(Е)-4-(1Н-индол-3-илвинил) пиридиниум бромид (4):

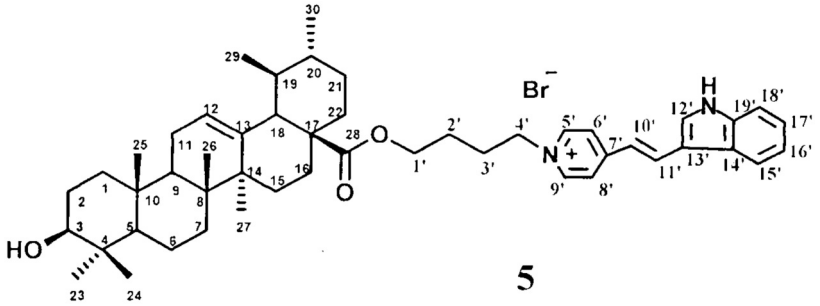


4

Выход 89%, коричневый порошок, т. пл. 149-151°С. $[a]_D^{21}$ -20 (с 0.03, $CHCl_3$). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1722 (C=O), 3441 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, MeOD/$CDCl_3$), δ, м.д. (J, Гц): 0.65, 0.70, 0.75, 0.77, 0.96 (все с, 3Н каждый, Н-23-Н-27), 1.68 (3Н, с, Н-30), 2.00 (3Н, с, CH_3), 0.81-2.23 (24Н, м, CH, CH_2 в пентациклическом скелете, 4Н, Н-2', Н-3'), 2.94-2.97 (1Н, м, Н-19), 4.23-4.30 (1Н. м, Н-3), 4.44-4.51 (2Н, м, Н-4'), 4.60, 4.72 (2Н, оба уш. с, Н-29), 7.16 (1Н, д, J=16.0 Гц, Н-10'), 7.25-7.23 (2Н, м, Н-16', Н-17'), 7.48-7.49 (1Н, м, Н-18'), 7.84 (1Н, с. Н-12'), 7.91-7.98 (2Н, м, Н-6', Н-8'), 8.03-8.04 (1Н, м, Н-15'), 8.15 (1Н, д, J=16.0 Гц, Н-11'), 8.51-8.57 (2Н, м, Н-5', Н-9'), 4.33-4.36, 4.07-4.11 (2Н, оба м, Н-1'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц. MeOD/$CDCl_3$), δ, м.д.: 15.3 (С-27), 16.7 (С-26). 16.9 (С-25, С-24), 19.1 (С-6), 19.7 (С-30), 21.4 (CH_3), 21.9 (С-11). 24.4 (С-12), 26.5 (С-2, С-3'), 28.4 (С-23), 29.2 (С-2'), 30.6 (С-15), 31.5 (С-21), 33.0 (С-16), 35.3 (С-7), 37.9 (С-22), 38.0 (С-10), 38.6 (С-13), 39.3 (С-4), 39.4 (С-1), 41.8 (С-8), 43.4 (С-14), 48.6 (С-19), 50.4 (С-18), 51.5 (С-9). 56.5 (С-5), 57.7 (С-17), 60.3 (С-4'), 63.8 (С-1'), 82.3 (С-3), 110.5 (С-29), 113.5 (С-18'), 115.5 (С-13'), 117.4 (С-10'), 121.4 (С-15'), 122.8 (С-17'), 123.1 (С-6', С-8'), 124.4 (С-16'), 126.3 (С-14'), 133.8 (С-12'), 139.0 (С-11'), 139.2 (С-19'), 143.8 (С-5', С-9'), 151.3 (С-20), 156.9 (С-7'), 172.8 (С=О), 177.4 (С-28). Найдено, %: С 71.67; Н 8.11. $C_{51}H_{69}BrN_2O_4$. Вычислено, %: С 71.73; Н 8.14. MS: m/z найдено 773.8 [M-Br] (вычислено для $C_{51}H_{69}N_2O_4$ 773.5).

Пример 5. N-{4-[3β-гидроксиурс-12-ен-28-оил]-бутил}-(Е)-4-(1Н-индол-3 илвинил)

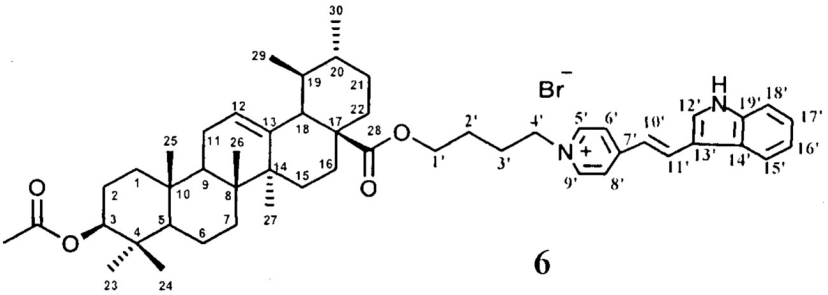
пиридиниум бромид (5):



5

Выход 83%, темно желтый порошок, т. пл. 194-196°C. $[\alpha]_D^{21}$ +12.5 (с 0.04, DMSO). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1717 (C=O), 2925 (OH), 3442 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO), δ, м.д. (J, Гц): 0.54, 0.57, 0.79, 0.80, 0.82, 0.91, 0.99 (все с, 3H каждый, H-23-H-27, H-29, H-30), 0.82-1.95 (22H. м, CH, CH_2 в пентациклическом скелете, 4H, H-2', H-3'), 2.13 (1H, д, J=11.0 Гц, H-18), 2.88-2.91 (1H, м, H-3), 3.93-3.98 (2H, м. H-1'), 4.46-4.49 (2H, м, H-4'), 5.07 (1H. уш. с, H-12), 7.23-7.33 (3H, м, H-16', H-17', H-10'), 7.51-7.53 (1H, м, H-18'), 7.98 (1H, с, H-12'), 8.15-8.19 (3H, м, H-15', H-6', H-8'), 8.30 (1H, д, J=16.0 Гц, H-11'), 8.84 (2H, д, J=6.5 Гц, H-5', H-9'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO), δ, м.д.: 15.6 (C-25), 16.4 (C-24), 17.2 (C-26), 17.4 (C-29). 18.4 (C-6), 21.4 (C-30), 23.3 (C-2), 23.7 (C-27), 24.2 (C-11), 25.2 (C-16), 27.3 (C-3'), 28.4 (C-15), 28.6 (C-23), 29.5 (C-2'), 30.5 (C-21), 33.1 (C-7), 36.8 (C-10), 36.9 (C-22), 38.6 (C-4). 39.4 (C-1), 40.1 (C-20), 40.4 (C-19), 40.6 (C-8), 42.1 (C-14), 47.3 (C-9), 47.9 (C-17), 52.8 (C-18), 55.2 (C-5), 59.1 (C-4'). 63.6 (C-1'), 77.2 (C-3), 113.1 (C-18'), 114.2 (C-13'), 117.2 (C-10'), 120.9 (C-15'), 121.6 (C-17'), 122.4 (C-6', C-8'), 123.4 (C-16'), 125.3 (C-12, C-14'), 133.0 (C-12'), 137.3 (C-11'), 138.1 (C-13), 138.5 (C-19'), 143.8 (C-5', C-9'), 155.3 (C-7'), 176.8 (C-28). Найдено, %: C 72.31; H 8.28. $C_{49}H_{67}BrN_2O_3$. Вычислено, %: C 72.28; H 8.32. MS: m/z найдено 731.6 [M-Br] (вычислено для $C_{49}H_{67}N_2O_3$ 731.5).

Пример 6. N-{4-[3β-ацетоксиурс-12-ен-28-оил]-бутил}-(E)-4-(1H-индол-3-илвинил) пиридиниум бромид (6):

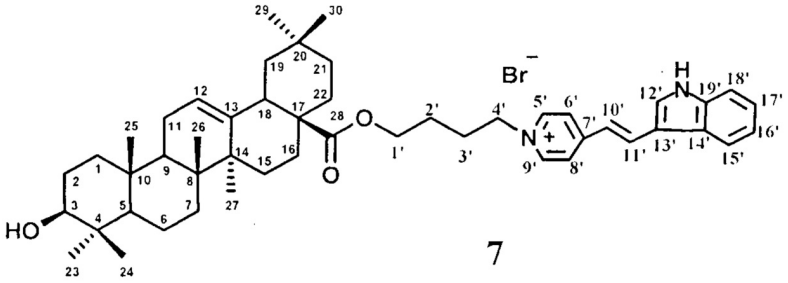


6

Выход 82%, коричневый порошок, т. пл. 174-176°C. $[\alpha]_D^{21}$ +9.5 (с 0.04, CH_3OH). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1719 (C=O), 3440 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, MeOD), δ, м.д. (J, Гц): 0.59, 0.69, 0.73, 0.76, 0.89, 0.97, 1.06 (все с, 3H каждый, H-23-H-27, H-29, H-30), 1.93 (3H, с, CH_3), 0.82-2.06 (22H, м, CH, CH_2 в пентациклическом скелете, 4H, H-2', H-3'). 2.23 (1H, д, J=11.0 Гц, H-18). 2.25-4.22 (1H. м, H-3), 4.01-4.06 (2H. м, H-1'), 4.47-4.49 (2H, м. H-4'), 5.14 (1H, уш. с, H-12), 7.24 (1H, д, J=16.0 Гц, H-10'), 7.29-7.31 (2H, м, H-16', H-17'), 7.49-7.51 (1H, м, H-18'), 7.89 (1H, с, H-12'), 8.05 (2H, д, J=6.5 Гц, H-6', H-8'), 8.09-8.11 (1H, м, H-15'), 8.23 (1H, д, J=16.0 Гц, H-11'), 8.62 (2H, д, J=6.5 Гц, H-5', H-9'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO), δ, м.д.: 16.2 (C-25), 17.2 (C-24), 17.8 (C-26), 18.1 (C-29), 19.3 (C-6), 21.3

(C-30), 21.7 (CH_3), 24.2 (C-27), 24.3 (C-11), 24.5 (C-2), 25.4 (C-16), 26.5 (C-3'), 28.6 (C-23), 29.1 (C-15), 30.2 (C-2'), 31.8 (C-21), 34.2 (C-7), 38.0 (C-10), 38.1 (C-22), 38.6 (C-4), 39.3 (C-1), 40.5 (C-19, C-20), 40.9 (C-8), 43.3 (C-14), 48.6 (C-9), 49.3 (C-17), 54.4 (C-18), 56.6 (C-5), 60.8 (C-4'), 65.1 (C-1'), 82.4 (C-3), 113.6 (C-18'), 115.9 (C-13'), 117.9 (C-10'), 121.8 (C-15'). 122.9 (C-17'), 123.5 (C-6', C-8'), 124.6 (C-16'), 126.7 (C-12, C-14'), 134.1 (C-12'), 139.3 (C-11'), 139.6 (C-13), 140.1 (C-19'), 144.3 (C-5', C-9'), 157.4 (C-7'), 172.9 ($COCH_3$), 180.5 (C-28). Найдено, %: C 71.68; H 8.11. $C_{51}H_{69}BrN_2O_4$. Вычислено, %: C 71.73; H 8.14. MS: m/z найдено 773.6 [M-Br] (вычислено для $C_{51}H_{69}N_2O_4$ 773.5).

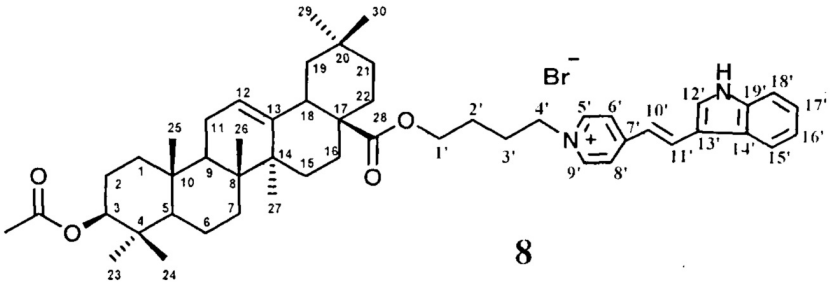
Пример 7. N- [4-[3β-гидроксиолеан-12-ен-28-оил]-бутил}-(E)-4-(1H-индол-3-илвинил) пиридиниум бромид (7):



7

Выход 83%, оранжевый порошок, т. пл. 184 - 186°C. $[\alpha]_D^{21}$ +15 (c 0.04, DMSO). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1716 (C=O), 2928 (OH), 3437 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO), δ, м.д. (J, Гц): 0.88, 0.52, 0.56, 0.72, 0.78, 0.87, 1.05 (все с, 3H каждый, H-23-H-27, H-29 и H-30), 0.71-2.01 (22H, м, CH, CH_2 в пентациклическом скелете, 4H, H-2', H-3'), 2.75 (1H, д, J=11.0 Гц, H-18). 2.88-2.91 (1H, м, H-3), 3.93-4.04 (2H, м, H-1'), 4.47-4.51 (2H, м. H-4'), 5.11 (1H, уш. с, H-12), 7.21-7.33 (3H, м, H-16', H-17', H-10'), 7.51-7.53 (1H, м, H-18'), 7.98 (1H, с, H-12'), 8.15-8.19 (3H, м, H-15', H-6', H-8'), 8.31 (1H, д, J=16.0 Гц, H-11'), 8.84 (2H, д, J= 6.5 Гц, H-5', H-9'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, DMSO), δ, м.д.: 15.5 (C-25), 16.4 (C-24). 17.2 (C-26). 18.4 (C-6), 23.1 (C-2), 23.3 (C-11), 23.9 (C-27), 25.3 (C-16), 26.1 (C-29), 27.2 (C-3'), 28.3 (C-15), 28.6 (C-23), 29.5 (C-2'), 30.8 (C-20), 32.6 (C-21), 32.8 (C-7), 33.2 (C-30), 33.6 (C-22), 36.9 (C-10), 38.7 (C-4), 39.6 (C-1), 40.2 (C-8), 41.7 (C-18), 42.9 (C-14), 45.8 (C-19), 46.5 (C-17), 47.4 (C-9), 55.2 (C-5), 58.9 (C-4'), 63.6 (C-1'), 77.2 (C-3). 113.1 (C-18'), 114.2 (C-13'), 117.2 (C-10'), 120.9 (C-15'). 121.6 (C-17'), 122.3 (C-12), 122.4 (C-6', C-8'), 123.4 (C-16'), 125.4 (C-14'), 133.1 (C-12'). 137.3 (C-11'), 138.1 (C-19'). 143.7 (C-5', C-9'), 143.9 (C-13), 155.3 (C-7'). 177.1 (C-28). Найдено, %: C 72.51; H 8.27. $C_{49}H_{67}BrN_2O_3$. Вычислено. %: C 72.48; H 8.32. MS: m/z найдено 731.6 [M-Br] (вычислено для $C_{49}H_{67}N_2O_3$ 731.5).

Пример 8. N-{4-[3β-ацетоксиолеан-12-ен-28-оил]-бутил}-(E)-4-(1H-индол-3-илвинил) пиридиниум бромид (8):



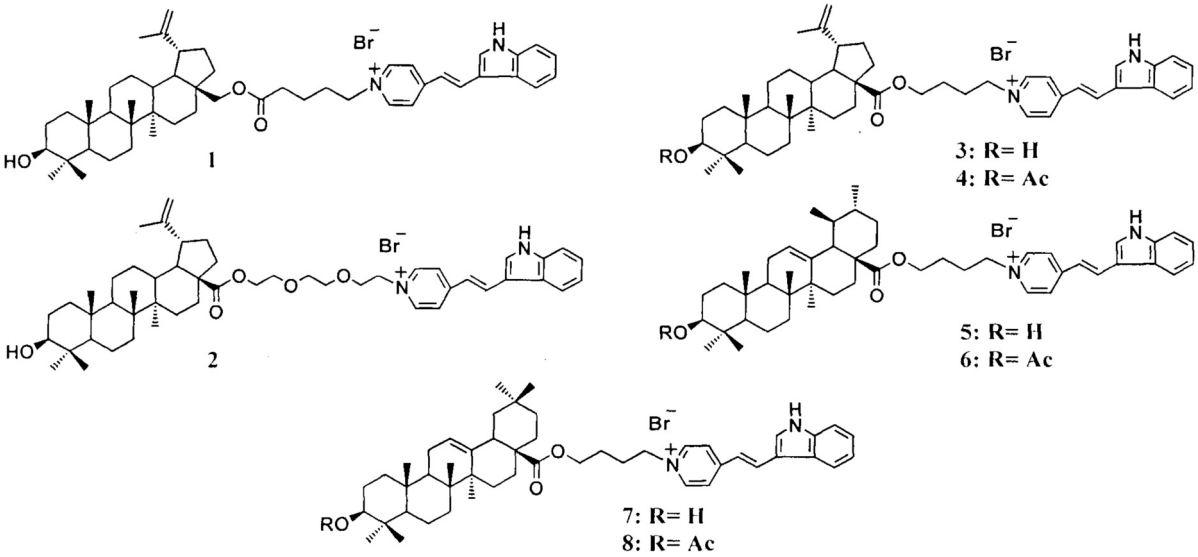
8

Выход 85%, коричневый порошок, т.пл. 162-164°C. $[\alpha]_D^{21}$ +23.3 (c 0.03, CH_3OH). ИК

спектр, ν, $см^{-1}$: 1722 (C=O), 3443 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, MeOD), δ, м.д. (J, Гц): 0.56, 0.69, 0.72, 0.75, 0.91, 0.95, 1.11 (все с, 3Н каждый, Н-23-Н-27, Н-29 и Н-30), 1.95 (3Н, с, CH_3), 0.71-2.07 (22Н, м, CH, CH_2 в пентациклическом скелете, 4Н, Н-2', Н-3'), 2.86 (1Н, д. J=11.0 Гц, Н-18), 4.02-4.09 (2Н. м. Н-Г). 4.23-4.26 (1Н, м, Н-3). 4.43-4.52 (2Н, м, Н-4'), 5.17 (1Н, уш. с, Н-12), 7.22 (1Н, д, J=16.0 Гц, Н-10'), 7.26-7.31 (2Н, м. Н-16', Н-17'), 7.49-7.51 (1Н, м, Н-18'). 7.89 (1Н, с, Н-12'), 8.02 (2Н. д. J=6.5 Гц. Н-6'. Н-8'). 8.08-8.09 (1Н, м. Н-15'), 8.21 (1Н, д, J=16.0 Гц, Н-11'), 8.60 (2Н, д, J=6.5 Гц, Н-5', Н-9'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, MeOD), δ, м. д.: 16.2 (С-25), 17.2 (С-24), 17.9 (С-26), 19.4 (С-6), 21.3 (CH_3), 24.2 (С-27), 24.2 (С-16), 24.3 (С-11), 24.6 (С-2), 26.5 (С-3'), 26.5 (С-29), 28.6 (С-23), 28.8 (С-15), 30.2 (С-2'). 31.7 (С-20). 33.7 (С-30). 33.8 (С-21). 33.9 (С-7), 34.9 (С-22), 38.1 (С-10). 38.6 (С-4), 39.2 (С-1), 40.7 (С-8), 42.9 (С-14, С-18), 47.1 (С-17). 48.2 (С-9), 48.6 (С-19), 56.6 (С-5), 60.7 (С-4'), 64.9 (С-1'), 82.4 (С-3), 113.6 (С-18'), 115.9 (С-13'), 117.9 (С-10'), 121.7 (С-15'), 122.9 (С-17'), 123.4 (С-6', С-8'), 123.6 (С-12), 124.6 (С-16'), 126.7 (С-14'), 134.1 (С-12'), 139.2 (С-11', С-19'), 144.2 (С-5', С-9'). 145.4 (С-13), 157.3 (С-7'), 172.8 (С=О), 179.4 (С-28). Найдено, %: С 71.69; Н 8.11. $C_{51}H_{69}BrN_2O_4$. Вычислено, %: С 71.73; Н 8.14. MS: m/z найдено 773.6 [M-Br] (вычислено для $C_{51}H_{69}N_2O_4$ 773.5).

(57) Формула изобретения

1. Конъюгаты бетулина, бетулиновой, урсоловой, олеаноловой кислот с (Е)-4-(1Н-индол-3-илвинил)-пиридиний бромидом формулы 1-8:



2. Применение конъюгатов тритерпеновых кислот и (Е)-4-(1Н-индол-3-илвинил)-пиридиний бромида формулы 1-8 по п.1 в качестве противоопухолевых соединений.