



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07C 69/74 (2006.01)*C07C 69/75* (2006.01)*C07C 69/753* (2006.01)*C07C 229/56* (2006.01)*A61K 31/215* (2006.01)*A61K 31/216* (2006.01)*A61K 31/245* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013133866/04, 22.12.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.12.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

22.12.2010 US 61/426,375;

07.06.2011 US 61/494,148

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2015 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 20.02.2016 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: CA2541903 A1, 20.10.2007. JPH08245505 A, 24.09.1996. EA009669 B1, 28.02.2008. M. BLANCO-MOLINA ET AL., Ingenol esters induce apoptosis in jurkat cells through an AP-1 and NF-kappaB independent pathway, Chemistry&Biology, vol.8(8), 2001, p.767-778.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 22.07.2013

(86) Заявка РСТ:
DK 2011/000155 (22.12.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/083954 (28.06.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ГРУЭ-СЕРЕНСЕН Гуннар (DK),

ЛЯН Сифу (DK),

ХЕГБЕРГ Томас (DK),

МОНССОН Кристоффер (DK),

ВЕДСЕ Пер (DK)

(73) Патентообладатель(и):

ЛЕО ЛЭБОРЕТЕРИЗ ЛИМИТЕД (IE)

(54) 3-АЦИЛИНГЕНОЛЫ II

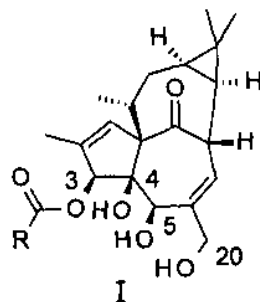
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению структурной формулы I, которое может быть использовано для предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания или состояния, восприимчивого к стимуляции высвобождения IL-8 кератиноцитов, восприимчивого к стимуляции окислительного взрыва нейтрофилов или восприимчивого к индуцированию некроза. В формуле (I) R

представляет собой C₆-10арил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R₃; или R представляет собой (C₃-C₉)-циклоалкил или (C₆)-циклоалкенил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R₄; R₃ представляет собой галоген, гидроксил; или R₃ представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₆)-арил

или R3 представляет собой -NRaCORb, -ORa или -NRdRe; R4 представляет собой циано; или R4 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, или R4 представляет собой -COORc; Ra и Rb независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, (C₆)-арил; Rc представляет собой (C₁-C₄)-алкил, Rd и Re независимо друг от друга представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₆)арил, (C₆)арил(C₁-C₄)-алкил. Изобретение также относится к фармацевтической композиции,

содержащей указанное соединение. 8 н. и 18 з.п. ф-лы, 345 пр.



RU 2 5 7 5 3 5 0 C 2

RU 2 5 7 5 3 5 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 575 350** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07C 69/74 (2006.01)

C07C 69/75 (2006.01)

C07C 69/753 (2006.01)

C07C 229/56 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013133866/04, 22.12.2011

(24) Effective date for property rights:
22.12.2011

Priority:

(30) Convention priority:
22.12.2010 US 61/426,375;
07.06.2011 US 61/494,148

(43) Application published: 27.01.2015 Bull. № 3

(45) Date of publication: 20.02.2016 Bull. № 5

(85) Commencement of national phase: 22.07.2013

(86) PCT application:
DK 2011/000155 (22.12.2011)

(87) PCT publication:
WO 2012/083954 (28.06.2012)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

GRUEh-SERENSEN Gunnar (DK),
LJaN Sifu (DK),
KhEGBERG Tomas (DK),
MONSSON Kristoffer (DK),
VEDSE Per (DK)

(73) Proprietor(s):

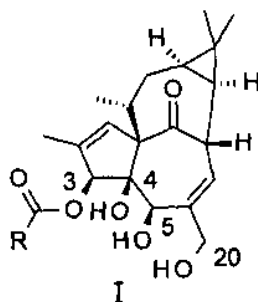
LEO LEhBORETERIZ LIMITED (IE)

(54) 3-ACYLINGENOLES II

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: in formula



(I) R represents C₆-10aryl substituted by one or more substitutes independently specified in R₃; or R represents (C₃-C₉)-cycloalkyl or (C₆)-cycloalkenyl each of which may be optionally substituted by one or more substitutes optionally specified in R₄; R₃ represents halogen, hydroxyl; or R₃ represents (C₁-C₄)-alkyl, (C₆

)-aryl or R₃ represents -NR_aCOR_b, -OR_a or -NR_dRe; R₄ represents cyano; or R₄ represents (C₁-C₄)-alkyl, or R₄ represents -COOR_c; R_a and R_b independently represent hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₂-C₄)-alkenyl, (C₆)-aryl; R_c represents (C₁-C₄)-alkyl, R_d and R_e independently represent hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₆)aryl, (C₆)aryl(C₁-C₄)-alkyl. The invention also refers to a pharmaceutical composition containing the above compound.

EFFECT: invention refers to the compound of structural formula I, which can be used to prevent, treat or reduce an intensity of symptoms of a disease or condition susceptible to IL-8 keratinocyte release stimulation, susceptible to neutrophil oxidative burst stimulation or susceptible to necrosis induction.

26 cl, 345 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым производным 3-ацилингенола и их производным и их применению в качестве лекарственных средств в терапии. Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам лечения заболеваний указанными соединениями.

Уровень техники изобретения

Ингенол-3-ангелат (PER005, мебутат ингенола) является дитерпеновым сложным эфиром семейства ингенола, который выделяют из различных видов *Euphorbia*, в частности, из *Euphorbia repplus*. Данное соединение в настоящее время является предметом клинической разработки для применения при лечении старческого кератоза и немеланомного рака кожи.

Ингенол-3-ацилаты, в основном длинноцепочечных насыщенных и ненасыщенных алифатических жирных кислот, были выделены из различных видов *Euphorbia* [H. Gotta, Z. Naturforschung, (1984), 39b, 683-94; K. Abo, Fitoterapia, (1988), 244-46, S. Zayed, J. Cancer Res. Clin. Oncol. (2001), 127, 40-47]. Кроме того, малое число ингенол-3-ацилатов было получено полусинтетическим способом (B. Sorg et al., Z. Naturforsch., (1982), 37b, 748-56). Некоторые из этих производных ингенола были описаны и испытаны в качестве сильных раздражающих средств и сильных стимулирующих рост опухолей агентов [B. Sorg et al., Naturforsch., (1982), 37b, 748-56; B. Sorg et al., Carcinogenesis, (1987), 8, 1-4].

Помимо алифатических сложных эфиров ингенола, известны также ароматические сложные эфиры ингенола. Описан миллиамин C, производное ингенол-3-антранилата (Marston, A. Planta Medica, (1983), 47, 141-47). Описан также ингенол-3-бензоат (Sorg, B.; Z Naturforschung, (1982), 37b, 748-56), а также ингенол-3-(2-метиламино)бензоат (Mainieri, F.; Natural Product Communication, (2007), 2(4), 375-379).

Ангеликовая кислота и эфиры ангеликовой кислоты, когда присутствуют в ингенол-3-ангелате, имеют склонность к изомеризации (двойной связи) с образованием эфира тиглиновой кислоты, в частности, при основном значении pH [Beeby, P., Tetrahedron Lett. (1977), 38, 3379-3382, Hoskins, W.M., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1977), 538-544, Bohlmann, F. et al., Chem. Ber. (1970), 103, 561-563]. Кроме того, известно, что ингенол-3-ацилаты являются нестабильными, поскольку они подвергаются перегруппировке, образуя при этом ингенол-5-ацилаты и ингенол-20-ацилаты [Sorg, B. et al., Z. Naturforsch., (1982), 37B, 748-756].

В WO99/08994 описывается выделение соединений из растения *Euphorbia* и их применение при лечении рака и других опухолевых заболеваниях при старческом кератозе или лучевом кератозе. В WO01/93883 описываются производные ингенола, отличающиеся от производных ингенола настоящего изобретения, применяемые для профилактики РКС-связанного состояния или нарушения у субъекта. Заболеваниями, указываемыми в WO01/93883, являются астма, атеросклероз, атопический дерматит, аутоиммунное заболевание, биполярное расстройство, заболевание крови, сердечная гипертрофия, депрессия, диабет, гипертензия, гиперпластический дерматоз, рассеянный склероз, ишемия миокарда, остеоартрит, псориаз, ревматоидный артрит, трансплантация и латентное вирусное заболевание. В WO01/93884 описываются производные ингенола, отличающиеся от производных ингенола настоящего изобретения, и их применение при лечении воспалительных заболеваний, таких как заболевания, являющиеся результатом заражения патогенными микроорганизмами, вирусами, дрожжами, грибами, червями, насекомыми, паукообразными, нематодами, амебами и т.д. В WO01/93885 описываются производные ингенола, отличающиеся от производных ингенола настоящего изобретения и применяемые для иммуностимуляции. В WO08/131491

описываются производные ингенола, отличающиеся от производных ингенола настоящего изобретения и применяемые для лечения инфекционных заболеваний, вызванных HPV-вирусом. В WO06/063382 описываются производные ингенола, отличающиеся от производных ингенола настоящего изобретения и применяемые для
 5 лечения солидных опухолей. В AU 2006201661 описывается способ лечения острого миелоидного лейкоза с применением ингенол-3-ангелата. В WO02/11743 описывается конкретное применение при лечении рака предстательной железы и мочевого пузыря. Производные ингенола описываются в WO07/059584 для применения с целью стимуляции заживления ран. В WO2010/091472 описывается использование ингенолов и производных
 10 в других косметических применениях.

Считается, что ингенол-3-ангелат, имеет двойной способ действия: 1) индуцирование гибели клеток непосредственным цитотоксичным действием или индуцирование апоптоза и 2) иммуностимулирующее действие, вызванное рекрутментом и активацией
 15 нейтрофилов (Rosen, R.H., et al., J. Am. Acad. Derm. (2011), e-published Nov 2011; Ersvaer, E., et al., Toxins, (2010), 2, 174-194). Наномолярные концентрации такого агента вызывают активацию и модуляцию протеинкиназы C (PKC) классических и новых изоформ, особенно значительно формы PKCдельта. Посредством активации PKCдельта агент индуцирует апоптоз у чувствительных клеток. (Hampson, P., et al., Blood, (2005), 106,
 1362-1368; Cozzi, S.J., et al., Cancer Res., (2006), 66, 10083-10091). Быстрое цитотоксическое
 20 действие на раковые клетки наблюдается при высоких микромолярных концентрациях (Ogbourne, S.M., et al., Cancer Res (2004), 64, 2833-2839). Посредством активации различных изоформ PKC агент индуцирует также провоспалительные действия, в том числе высвобождение провоспалительных медиаторов (Challacombe, J.M., et al., J. Immunol. (2006), 177, 8123-8132, активацию эндотелия сосудов (Hampson, P. et al., Cancer Immunol.
 25 Immunother., (2008), 57, 1241-1251); хемоаттракцию нейтрофилов посредством индуцирования интерлейкина 8 в кератиноцитах и развитие определенных противораковых иммунных ответных реакций на CD8+-клетки посредством адьювантных свойств на животных моделях (Le, T.T., et al., Vaccine, (2009), 27, 3053-3062).

30 Соединения, проявляющие двойной способ действия индуцированием гибели клеток непосредственным цитотоксичным действием или индуцированием апоптоза и иммуностимулирующим действием, включающим рекрутмент и активацию нейтрофилов, могут быть применимы для лечения состояний, связанных с гиперплазией или
 35 неоплазией. Соединения, вызывающие гибель клеток первичным и/или вторичным некрозом, и соединения, проявляющие проапоптотическое действие, могут уменьшить нежелательный рост клеток и удалить нежелательные клетки, и, кроме того, стимуляция врожденного иммунного ответа и вспомогательных эффектов может повысить биологическую реакцию против аберрантных или трансформированных клеток.

40 Соединения, индуцирующие гибель клеток первичным и/или вторичным некрозом, могут быть применимы для лечения косметических состояний, так как эти соединения могут уничтожать или удалять нежелательную ткань или клетки.

Существует потребность в получении новых производных ингенола с аналогичной или улучшенной биологической активностью по сравнению с ингенол-3-ангелатом, но проявляющих подходящую стабильность. Кроме того, существует потребность в
 45 получении новых производных ингенола, которые вызывают гибель клеток путем цитотоксичности или апоптоза и/или индуцируют иммуностимулирующее действие.

Настоящее изобретение предоставляет ароматические или карбоциклические производные 3-О-ацилингеннола, применимые для лечения состояний, связанных с

применением ингенол-3-ангелата, или применимые для лечения состояний, которые вызваны индуцированием гибели клеток, посредством цитотоксичности или индуцирования апоптоза и/или иммуностимулирующим действием.

Соединения настоящего изобретения стимулируют окислительный взрыв нейтрофилов, который является частью врожденной иммунной реакции.

Соединения настоящего изобретения стимулируют высвобождение кератиноцитов IL-8, таким образом вызывая иммуностимулирующее действие.

Некоторые соединения настоящего изобретения вызывают быстрый некроз.

Соединения настоящего изобретения проявляют подходящую стабильность.

Некоторые соединения настоящего изобретения проявляют улучшенную стабильность по сравнению с ингенол-3-ангелатом.

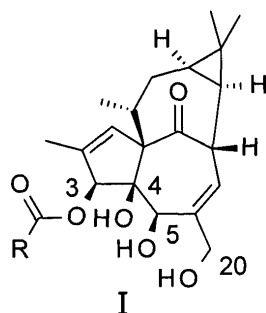
Некоторые соединения настоящего изобретения проявляют улучшенную активность в анализе окислительного взрыва нейтрофилов по сравнению с ингенол-3-ангелатом.

Некоторые соединения настоящего изобретения проявляют улучшенную активность в анализе высвобождения IL-8 по сравнению с ингенол-3-ангелатом.

Некоторые соединения настоящего изобретения проявляют улучшенную активность в анализе некроза по сравнению с ингенол-3-ангелатом.

Сущность изобретения

В варианте осуществления изобретение относится к соединению общей формулы I



где R представляет собой арил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R3;

или R представляет собой (C₃-C₁₃)-циклоалкил, (C₃-C₁₃)-циклоалкенил или (C₇-C₁₃)-циклоалкинил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4;

R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, (C₂-C₄)-алкинил, (C₃-C₇)-циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -SRa или -NRdRe;

R5 представляет собой галоген, циано, гидроксил, (C₁-C₄)-алкил, галоген(C₁-C₄)-алкил

или R5 представляет собой -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

R4 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R4 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, (C₂-C₄)-алкинил, арил, гетероарил, (C₃-C₇)-циклоалкил, гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно

замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R6, или R4 представляет собой -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb,
 5 -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O или -NRaRb;

R6 представляет собой галоген, (C₁-C₄)-алкил, циано, гидроксигалоген(C₁-C₄)-алкил, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb,
 10 -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

Ra и Rb независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, (C₂-C₄)-алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидроксигалоген(C₁-C₄)-алкил, циано(C₁-C₄)-алкил,
 15 причем указанные (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкенил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из R7;

или, когда Ra и Rb присоединены к одному и тому же атому азота, Ra и Rb могут образовывать гетероциклическое кольцо вместе с атомом азота, к которому они
 20 присоединены, причем указанное гетероциклическое кольцо содержит до двух гетероатомов, выбранных из O, N или S, и указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено (C₁-C₄)-алкилом;

Rc представляет (C₁-C₄)-алкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидроксигалоген(C₁-C₄)-алкил, циано(C₁-C₄)-алкил,
 25

Rd и Re независимо друг от друга представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-алкенил, (C₃-C₄)-алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидроксигалоген(C₁-C₄)-алкил или циано(C₁-C₄)-алкил,
 30 алкил, причем указанный (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-алкенил, (C₃-C₄)-алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из R7,

или Rd и Re могут образовывать гетероциклическое кольцо вместе с атомом азота, к которому они присоединены, причем указанное гетероциклическое кольцо содержит до двух гетероатомов, выбранных из O, N или S, и указанное гетероциклическое кольцо
 35 необязательно замещено (C₁-C₄)-алкилом;

R7 представляет собой галоген, (C₁-C₄)-алкил, циано, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси, -NRfCORg, -COORf, -OCORf, -CONRfRg, -OCONRfRg, -NRfCOORg,
 40 -NRfCONRfRg, -NRfSO₂Rg, -SO₂NRfRg, -SO₂Rf, -S(O)Rf;

Rf и Rg независимо представляют собой водород или (C₁-C₄)-алкил;

и его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты и сольваты; при условии, что соединение не является ингенол-3-(2-метиламинобензоатом).
 45

В варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы I, применяемому в качестве лекарственного средства в терапии.

В варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемый стереоизомер,

соль или *in vivo* гидролизуемый сложный эфир вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

В варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, подходящей для местного введения, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемый стереоизомер, соль, или *in vivo* гидролизуемый сложный эфир вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

В варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы I для применения при лечении, предотвращении, уменьшении интенсивности симптомов или профилактике физиологических нарушений или заболеваний, связанных с гиперплазией или неоплазией.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I для приготовления лекарственного средства для лечения, уменьшения интенсивности симптомов или профилактики физиологических нарушений или заболеваний, связанных с гиперплазией или неоплазией.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения, лечения, уменьшения интенсивности симптомов или профилактики физиологических нарушений или заболеваний, связанных с гиперплазией или неоплазией, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I для применения при лечении или уменьшении интенсивности симптомов косметических показаний.

В варианте осуществления изобретение относится к применению соединения формулы I для приготовления лекарственного средства для лечения или уменьшения интенсивности симптомов косметических показаний.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения или уменьшения интенсивности симптомов косметических показаний путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемый стереоизомер, соль или гидролизуемый *in vivo* сложный эфир в сочетании с одним или несколькими другими терапевтически активными агентами.

Подробное описание изобретения

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где Rd и Re независимо представляют собой водород, (C₂-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-алкенил, (C₃-C₄)-алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидроксис(C₁-C₄)-алкил или циано(C₁-C₄)-алкил, причем указанный (C₂-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-алкенил, (C₃-C₄)-алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из R⁷, где R⁷ имеет значения, указанные выше,

или Rd и Re могут образовывать гетероциклическое кольцо вместе с атомом азота, к которому они присоединены, причем указанное гетероциклическое кольцо содержит до двух гетероатомов, выбранных из O, N или S, и указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено (C₁-C₄)-алкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой арил, замещенный двумя или

более заместителями, независимо выбранными из R3, где R3 имеет значения, указанные выше;

или R представляет собой (C₃-C₁₃)-циклоалкил, (C₃-C₁₃)-циклоалкенил или (C₃-C₁₃)-циклоалкинил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4; где R4 имеет значения, указанные выше.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет арил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R3;

или R представляет собой (C₃-C₁₃)-циклоалкил или (C₃-C₁₃)-циклоалкенил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4;

R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, (C₃-C₇)-циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb-, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -SRa;

R5 представляет собой галоген, циано, гидроксил, (C₁-C₄)-алкил, галоген(C₁-C₄)-алкил

или R5 представляет собой -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

R4 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R4 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, арил, гетероарил, (C₃-C₇)-циклоалкил, гетероциклоалкил, каждый из которых является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R6,

или R4 представляет собой -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

R6 представляет собой галоген, (C₁-C₄)-алкил, циано, гидроксил, галоген(C₁-C₄)-алкил, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

Ra и Rb независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидроксил(C₁-C₄)-алкил, циано(C₁-C₄)-алкил;

Rc представляет собой (C₁-C₄)-алкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидроксил(C₁-C₄)-алкил, циано(C₁-C₄)-алкил.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой арил.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой арил, который в орто- или мета-положении замещен относительно карбонильной группы заместителями, выбранными из R3.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил или нафтил.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению

формулы I, где один или несколько R3 независимо выбраны из арила, (C₁-C₄)-алкила, -ORa, -NRaCORb, гидроксила, циано и галогена.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R3 и R4 независимо выбраны из гетероарила или гетероциклоалкила.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R5 и R6 независимо выбраны из -NRaCORb, -CONRaRb, -OCORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой (C₃-C₁₃)-циклоалкил, (C₅-C₁₃)-циклоалкенил или (C₇-C₁₃)-циклоалкинил.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формуле I, где R представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогексенил или норадамантил.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R3 и R4 независимо выбраны из -NRaCORb, -CONRaRb, -OCORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где Rd и Re независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₄)-алкила, арила и арилалкила.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где Rd и Re независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₄)-алкила, арила и арилалкила.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где Rd и Re независимо выбраны из группы, состоящей из (C₁-C₄)-алкила, арила и арилалкила.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении по отношению к карбонильной группе одним или двумя заместителями, независимо выбранными из R3.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении по отношению к карбонильной группе одним заместителем, выбранным из R3.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R3, и где по меньшей мере один R3 находится в орто-положении относительно карбонильной группы.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен двумя или более заместителями, независимо выбранными из R3, и где по меньшей мере один R3 находится в орто-положении относительно карбонильной группы.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы двумя заместителями, независимо выбранными из R3.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении

относительно карбонильной группы одним заместителем, выбранным из R3, и где R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, (C₂-C₄)-алкинил, (C₃-C₇)-циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, каждый из которых необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -SRa.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы двумя заместителями, выбранными независимо из R3, и где R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, (C₂-C₄)-алкинил, (C₃-C₇)-циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -SRa.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы одним заместителем, выбранным из R3, и где R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -ORa или -NRdRe.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы двумя заместителями, независимо выбранными из R3, и где R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил; или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -ORa или -NRdRe.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы одним заместителем, выбранным из R3, и где R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -ORa или -NRdRe, и где Rd и Re независимо представляют собой водород, (C₂-C₄)-алкил, арил или арилалкил, и где Ra представляет собой (C₁-C₄)-алкил или галоген(C₁-C₄)-алкил.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению

формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы двумя заместителями, независимо выбранными из R3, и где R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил; или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -ORa или -NRdRe; и где Rd и Re независимо представляют собой водород, (C₂-C₄)-алкил, арил или арилалкил, и где Ra представляет собой (C₁-C₄)-алкил или галоген(C₁-C₄)-алкил.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы одним заместителем, выбранным из R3, и где R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -ORa.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы двумя заместителями, независимо выбранными из R3, и где R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил; или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -ORa.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил и где R3 представляет собой галоген, циано или гидроксил;

или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -ORa.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R3;

или R представляет собой (C₃-C₁₀)-циклоалкил, который необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбираемыми из R4.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой (C₃-C₁₀)-циклоалкил или (C₃-C₁₃)-циклоалкенил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогексенил или норадамантил, необязательно замещенный одним или

несколькими заместителями, независимо выбранными из R4, где R4 представляет собой галоген или циано или R4 представляет собой (C₁-C₄)-алкил.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой циклопропил, цикlopентил, циклогексил или циклогексенил, причем циклопропил, цикlopентил, циклогексил или циклогексенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4, где R4 представляет собой (C₁-C₄)-алкил.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой (C₃-C₁₀)-циклоалкил или (C₃-C₁₃)-циклоалкенил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4, где R4 выбран из (C₁-C₄)-алкила.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой (C₃-C₁₀)-циклоалкил, который необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет собой арил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R3;

или R представляет собой (C₃-C₁₃)-циклоалкил или (C₃-C₁₃)-циклоалкенил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4;

R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -SRa или -NRdRe;

R5 представляет собой галоген, циано, гидроксильный, (C₁-C₄)-алкил, галоген(C₁-C₄)-алкил или R5 представляет собой -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

R4 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R4 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R6,

или R4 представляет собой -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -ORa, -SRa, =O или -NRaRb;

R6 представляет собой галоген, (C₁-C₄)-алкил, циано, гидроксильный, галоген(C₁-C₄)-алкил, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

Ra и Rb независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидроксильный(C₁-C₄)-алкил, циано(C₁-C₄)-алкил, причем указанный (C₁-C₄)-алкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из R7;

или когда Ra и Rb присоединены к одному и тому же атому азота, Ra и Rb могут образовывать гетероциклическое кольцо вместе с атомом азота, к которому они присоединены, причем указанное гетероциклическое кольцо содержит до двух гетероатомов, выбранных из O, N или S, и указанное гетероциклическое кольцо

необязательно замещено (C₁-C₄)-алкилом;

Rc представляет (C₁-C₄)-алкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидрокси(C₁-C₄)-алкил, циано(C₁-C₄)-алкил,

Rd и Re независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидрокси(C₁-C₄)-алкил или циано(C₁-C₄)-алкил, причем указанный (C₁-C₄)-алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещен одним или

несколькими заместителями, выбранными из R7, или Rd и Re могут образовывать гетероциклическое кольцо вместе с атомом азота, к которому они присоединены, причем указанное гетероциклическое кольцо содержит до двух гетероатомов, выбранных из O, N или S, и указанное гетероциклическое кольцо

необязательно замещено (C₁-C₄)-алкилом;

R7 представляет собой галоген, (C₁-C₄)-алкил, циано, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси, -NRfCORg, -COORf, -OCORf, -CONRfRg, -OCONRfRg, -NRfCOORg, -NRfCONRfRg, -NRfSO₂Rg, -SO₂NRfRg, -SO₂Rf, -S(O)Rf;

Rf и Rg независимо представляют собой водород или (C₁-C₄)-алкил;

и его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, гидраты и сольваты; при условии, что соединение не является ингенол-3-(2-метиламинобензоатом).

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I, где R представляет арил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R3;

или R представляет собой (C₃-C₁₃)-циклоалкил или (C₃-C₁₃)-циклоалкенил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из R4;

R3 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, (C₃-C₇)-циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R5;

или R3 представляет собой -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -SRa;

R5 представляет собой галоген, циано, гидрокси, (C₁-C₄)-алкил, галоген(C₁-C₄)-алкил

или R5 представляет собой -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

R4 представляет собой галоген, циано, гидроксил;

или R4 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, арил, гетероарил, (C₃-C₇)-циклоалкил, гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или

несколькими заместителями, независимо выбранными из R6,

или R4 представляет собой -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

5 R6 представляет собой галоген, (C₁-C₄)-алкил, циано, гидроксигалоген(C₁-C₄)-алкил, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO₂NRaRb, -NRaSO₂Rb, -SO₂NRaRb, -SO₂Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

10 Ra и Rb независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидроксигалоген(C₁-C₄)-алкил, цианогалоген(C₁-C₄)-алкил;

Rc представляет (C₁-C₄)-алкил, галоген(C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси(C₁-C₄)-алкил, гидроксигалоген(C₁-C₄)-алкил, цианогалоген(C₁-C₄)-алкил.

Конкретные примеры соединений формулы I можно выбрать из группы, состоящей

15 из
 ингенол-3-(2-фенилбензоата),
 ингенол-3-(нафталин-1-карбоксилата),
 ингенол-3-(2,4,6-трихлорбензоата),
 ингенол-3-(2,6-дихлорбензоата),
 20 ингенол-3-(2,6-диметоксибензоата),
 ингенол-3-(2,6-диметилбензоата),
 ингенол-3-(2,4-дифторбензоата),
 ингенол-3-(4-метоксибензоата),
 ингенол-3-(2-метоксибензоата),
 25 ингенол-3-(4-фторбензоата),
 ингенол-3-(2-метилбензоата),
 ингенол-3-[1-цианоциклогексанкарбоксилата),
 ингенол-3-(1-метилциклогексанкарбоксилата),
 ингенол-3-(норадамантан-3-карбоксилата),
 30 ингенол-3-(1-метоксикарбонилциклопропилкарбоксилата),
 ингенол-3-(циклогексен-1-карбоксилата),
 ингенол-3-(циклопентанкарбоксилата),
 ингенол-3-(циклобутанкарбоксилата),
 ингенол-3-(циклогексанкарбоксилата),
 35 ингенол-3-(циклопропанкарбоксилата),
 ингенол-3-(2-бромбензоата),
 ингенол-3-(2-феноксибензоата),
 ингенол-3-(2-изопропилбензоата),
 ингенол-3-(2-изопропоксибензоата),
 40 ингенол-3-(2,4,6-триметилбензоата),
 ингенол-3-(2-аллилокси-6-метилбензоата),
 ингенол-3-(2-гидрокси-6-метилбензоата),
 ингенол-3-(2-хлор-6-метилбензоата),
 ингенол-3-(2,4-диметокси-6-метилбензоата),
 45 ингенол-3-(2-аминобензоата),
 ингенол-3-(2-бензиламинобензоата),
 ингенол-3-(2-бензиламино-6-метилбензоата),
 ингенол-3-(2-бензиламино-6-метоксибензоата),
 ингенол-3-(2-амино-6-метоксибензоата),

ингенол-3-(2-амино-6-метилбензоата),
 ингенол-3-(2-фениламинобензоата),
 ингенол-3-(2-ацетиламино-6-метилбензоата),
 ингенол-3-(2-метил-6-(2-метилпропаноиламино)бензоата),
 5 ингенол-3-(2-метил-6-метиламинобензоата),
 ингенол-3-(2-амино-6-хлорбензоата),
 ингенол-3-(2-амино-6-фторбензоата),
 ингенол-3-(2-хлор-6-метиламинобензоата),
 ингенол-3-(2-фтор-6-метиламинобензоата),
 10 ингенол-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропилкарбоксилата) или
 ингенол-3-(2,6,6-триметилциклогексен-1-карбоксилата).

Вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы I, причем указанное соединение представляет собой ингенол-3-(2-амино-6-хлорбензоат).

Вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы I, причем 15 указанное соединение представляет собой ингенол-3-(2,6-диметилбензоат).

Вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы I, причем указанное соединение представляет собой ингенол-3-(2-фтор-6-метиламинобензоат).

Вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы I, причем указанное соединение представляет собой ингенол-3-(2-амино-6-метилбензоат).

20 Вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы I, причем указанное соединение представляет собой ингенол-3-(2-амино-6-фторбензоат).

Вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы I, причем указанное соединение представляет собой ингенол-3-(2-метил-6-метиламинобензоат).

Вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы I, причем 25 указанное соединение представляет собой ингенол-3-(2-хлор-6-метилбензоат).

Вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы I, причем указанное соединение представляет собой ингенол-3-(2-хлор-6-метиламинобензоат).

Вариант осуществления изобретения относится к соединению формулы I, причем указанное соединение представляет собой ингенол-3-(нафталин-1-карбоксилат).

30 В одном или нескольких вариантах осуществления настоящего изобретения соединения общей формулы I имеют молекулярную массу ниже 800 дальтон, такую как ниже 750 дальтон, например, ниже 700 дальтон или ниже 650, 600 или 550 дальтон.

Определения

В данном контексте термин "(C_a-C_b)алкил", где a и b равны целым числам, относится 35 к алкильному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от a до b атомов углерода, например 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-3, 2-4 или 2-5 атомов углерода. Таким образом, когда a равно 1 и b равно 7, например, такой термин включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, изогексил и гептил.

40 Термин "карбоциклический" относится к моно-, би- или трициклическому радикалу, включающему конденсированные, мостиковые и спироциклические радикалы, имеющие вплоть до 13 атомов в кольце, например, до 12, 10 или 8 атомов кольца, например, 3-13, 3-10, 3-8, 3-6, 3-5, 5-10 или 6-9 атомов кольца, все из которых являются атомами углерода, и включающие арил, циклоалкил и циклоалкенил.

45 Термин "циклоалкил" относится к моно-, би- или трициклическому насыщенному циклоалкановому радикалу, содержащему 3-13 атомов углерода, например, 3-10, 3-8, 3-6 или 3-5 атомов углерода, и включающему, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептанил и

адамантил.

Термин "(C_a-C_b)алкенил", где а и b равны целым числам, относится к моно-, ди- или триненасыщенному алкенильному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющему от а до b атомов углерода, например, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3 атома углерода. Так, когда а равно 2 и b равно 7, например, такой термин включает этенил, аллил, пропенил; 1-, 2- или 3-бутенил; 1-, 2-, 3- или 4-пентенил; 1-, 2-, 3-, 4- или 5-гексенил.

Термин "циклоалкенил" относится к моно-, ди- или триненасыщенным неароматическим циклическим углеводородным радикалам, включающим полициклические радикалы и содержащим 3-13 атомов углерода, например, 5-13, 5-10, 5-8 или 5-6 атомов углерода, и включает, например, циклобутенил, циклопентенил или циклогексенил.

Термин "циклоалкинил" относится к неароматическим циклическим углеводородам радикалам, в том числе полициклическим радикалам, содержащим 1-2 тройные С-С-связи и содержащим 7-13 атомов углерода, например, 7-12, 7-10 или 7-9 атомов углерода.

Термин "(C_a-C_b)алкинил", где а и b равны целым числам, относится к углеводородному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющему от а до b атомов углерода, например 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3 атома углерода и содержащему 1-2 С-С-тройные связи. Так, когда а равно 2 и b равно 7, например, этот термин, например, включает этинил, пропинил, бутинил, пентинил или гексинил.

Термин "гетероциклический" относится к карбоциклическому радикалу, указываемому выше, содержащему 1-4 гетероатома, например, 1-3, 1-2 или 2-3 гетероатома, выбранные из О, N или S, и включает гетероарил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкенил.

Термин "гетероциклоалкил" относится к циклоалкильному радикалу, указываемому выше, включающему полициклические радикалы, необязательно конденсированные с карбоциклическими кольцами, и содержащему 1-4 гетероатома, например 1-3, 1-2 или 2-4 гетероатома, выбранные из О, N или S, например, тетрагидрофуранил, пирролидинил, диоксоланил, морфолинил, имидазолидинил, пиперидинил или 5-оксабицикло[2.2.2]октан.

Термин "гетероциклоалкенил" относится к циклоалкенильному радикалу, указываемому выше, включающему полициклические радикалы, необязательно конденсированные с карбоциклическими кольцами, и содержащему 1-4 гетероатома, например, 1-3, 1-2 или 2-4 гетероатома, выбранные из О, N или S, например, дигидропиранил.

Термин "арил" относится к радикалу ароматических карбоциклических колец, содержащих 6-10 атомов углерода, в частности фенилу, и необязательно конденсированным карбоциклическим кольцам, по меньшей мере с одним ароматическим кольцом, причем радикал образован удалением водорода из любого положения карбоциклического кольца. Таким образом, термин включает, например, фенил, нафтил, инденил и инданил.

Термин "гетероарил" относится к радикалам гетероциклических ароматических колец, необязательно конденсированных с карбоциклическими кольцами или гетероциклическими кольцами, содержащими 1-4 гетероатома, например, 1-3, 1-2 или 2-4 гетероатома, выбранные из О, S и N, и 1-12 атомов углерода, в частности 5- или 6-членными кольцами с 1-4 гетероатомами, например, 1-3, 1-2 или 2-4 гетероатомами, или необязательно конденсированными бициклическими кольцами с 1-4 гетероатомами, например, 1-3, 1-2 или 2-4 гетероатомами, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Таким образом, термин включает, например, пиридил, хинолил, изохинолил, индолил, тетразолил, фурил, тиазолил, имидазолил, имидазо[2-а]

пиримидинил, пирролил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, тиенил, пиразинил, пиримидинил, 1,2,3-триазолил, изотиазолил, имидазо[2,1-b]тиазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензофуранил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензооксазолил, индазолил.

5 Предполагается, что термин "галоген" означает заместитель из 7-й основной группы периодической таблицы, предпочтительно фтор, хлор и бром.

Предполагается, что термин "алкокси" обозначает радикал формулы -OR, где R представляет собой алкил, имеющий указанные выше значения, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, бутокси и т.д.

10 Предполагается, что термин "гидроксиалкил" означает первичный, вторичный или третичный радикал формулы -R-OH, где R представляет собой алкил, имеющий указанные выше значения, например, гидроксиметил или гидроксиэтил.

Предполагается, что термин "цианоалкил" означает первичный, вторичный или третичный радикал формулы -R-CN, где R представляет собой алкил, имеющий
15 указанные выше значения, например, цианометил или цианоэтил.

Предполагается, что термин "галогеналкил" означает первичный, вторичный или третичный радикал формулы -RX₍₁₋₃₎, где R представляет собой алкил, имеющий указанные выше значения, и X представляет собой галоген, имеющий указанные выше значения, например, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил или дифторметил.

20 Предполагается, что термин "алкоксиалкил" означает алкильный радикал, имеющий указанные выше значения, который замещен алкоксирадикалом, имеющим указанные выше значения, то есть -R-O-R, где каждый R представляет собой алкил, причем алкилы являются одинаковыми или разными и имеют указанные выше значения, например, метоксиметил, этоксиметил.

25 Предполагается, что термин "гетероарилалкил" означает радикал формулы -R-Het, где R представляет собой алкил, имеющий указанные выше значения, и Het представляет собой гетероарил, имеющий указанные выше значения, такой как (4-пиридил)метил-.

Предполагается, что термин "арилалкил" означает радикал формулы -R-Ar, где R представляет собой алкил, который имеет указанные выше значения, и Ar представляет
30 собой арил, который имеет указанные выше значения, такой как бензил.

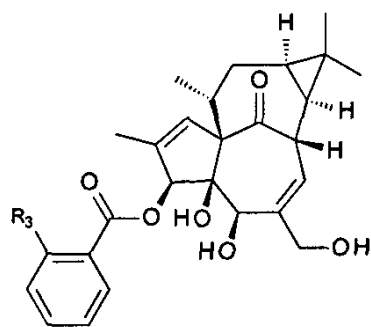
Предполагается, что термин "циклоалкилалкил" означает радикал формулы -R-циклоалкил, где R представляет собой алкил, который имеет указанные выше значения, например, циклогексилметил- или циклопропилметил-.

35 Предполагается, что термин "гетероциклоалкилалкил" означает радикал формулы -R-гетероциклоалкил, где R представляет собой алкил, который имеет указанные выше значения, такой как тетрагидропиран-4-метил.

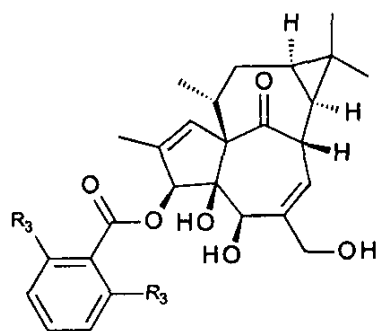
Если не указано иначе, принимают номенклатуру заместителей, которые точно не указаны в данном контексте, посредством названия концевой части функциональной группы с последующим указанием соседней функциональной группы в направлении к
40 месту присоединения. Например, группа "арилалкил" относится к группе (арил)-(алкил)-.

Предполагается, что термин "замещенный", применяемый для любой части контекста, означает замещение совместимыми заместителями.

45 Предполагается, что фраза "R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы одним заместителем" означает соединение структуры, представленной ниже:



Предполагается, что фраза "R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы двумя заместителями" означает соединение структуры, представленной ниже:



Предполагается, что термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соли, полученные взаимодействием соединения формулы I, содержащего основную часть, с подходящей неорганической или органической кислоты, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, азотная, фосфорная, муравьиная, уксусная, 2,2-дихлоруксусная, холин, адипиновая, аскорбиновая, L-аспарагиновая, L-глутаминовая, галактаровая, молочная, малеиновая, L-яблочная, фталевая, лимонная, пропионовая, бензойная, глутаровая, глюконовая, D-глюкуроновая, метансульфоновая, салициловая, янтарная, малоновая, винная, бензолсульфоновая, этан-1,2-дисульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, толуолсульфоновая, сульфаминовая или фумаровая кислота. Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I, содержащие кислотную часть, можно получить также реакцией с подходящим основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид магния, гидроксид кальция, аммиак или подходящие нетоксичные амины, такие как низшие алкиламины, например, триэтиламин, гидрокси(низший алкил)амины, например, 2-гидроксиэтиламин, бис-(2-гидроксиэтил)амин, циклоалкиламины, например дициклогексиламин, или бензиламины, например N,N'-дибензилэтилендиамин и дибензиламин, или L-аргинин или L-лизин.

Предполагается, что в настоящем контексте термин "пролекарство" означает соединения, у которых, например, гидроксильные группы или группы карбоновых кислот защищены в виде групп, которые можно снова превратить в гидроксильные группы или группы карбоновой кислоты, соответственно, *in vivo*, так чтобы обеспечить образование соединений формулы I после введения пациенту. Примерами таких групп являются, например, группы сложных эфиров, например, эфиров карбоновых кислот (из гидроксильных групп и карбоксильных групп кислот) и фосфатных сложных эфиров (из гидроксильных групп), или амидов (из групп карбоновых кислот), или простых эфиров (из гидроксильных групп), например, ацеталей и кеталей.

Настоящее изобретение включает также пролекарства соединений общей формулы

хорионаденому, гиперкальциемию, рак подглоточника, внутриглазную меланому, рак Т-клеточных островков, саркому Капоши, рак почки, гистiocитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейомиосаркому, синдром рака Фромени, рак губы, липосаркому, рак печени, рак легких, лимфедему, лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, 5 рак груди мужчин, злокачественный рабдоидный рак почки, медуллобластому, мезотелиому, метастатический рак, рак ротовой полости, множественную эндокринную неоплазию, грибovidный микоз, миелодиспластические синдромы, миелому, миелопролиферативные заболевания, рак носа, рак носоглотки, нефробластому, нейробластому, нейрофиброматоз, синдром Ниймегена, немелкоклеточный рак легких 10 (nsccl), рак глаз, рак пищевода, рак ротовой полости, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников стомы, рак поджелудочной железы, параназальный рак, рак паращитовидной железы, рак околоушной слюнной железы, рак полового члена, периферические нейроэктодермальные виды рака, рак гипofиза, истинную полицитемию, рак простаты, редкие раковые болезни и связанные с ними нарушения, ретинобластому, 15 рабдомиосаркому, синдром Ротмунда-Томсона, рак, саркому, шванному слюнных желез, синдром Сезари, мелкоклеточный рак легких (scll), рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, раковые болезни спинного мозга, рак желудка, синовиальную саркому, рак яичек, рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, рак переходных клеток (мочевого пузыря), рак переходных клеток (почечной лоханки-/мочеточника), 20 трофобластический рак, рак уретры, рак мочевой системы, рак уроплателя, саркому матки, рак матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемия Вальденстрема и рак Вильмса. Солидный рак, который лечат с применением способов настоящего изобретения, может быть первичным поражением или может быть результатом метастаза первичного рака. Кроме того, если солидный рак является метастазом первичного 25 рака, первичный рак может быть либо первичным солидным раком, как описано выше, или может быть диспергированным первичным раком.

В варианте осуществления настоящего изобретения "рак" является раком кожи. В вариантах осуществления изобретения рак кожи не является меланомным раком кожи, злокачественной меланомой, клеточным раком Меркеля, плоскоклеточным раком, 30 плоскоклеточным раком, базально-клеточным раком, таким как поверхностный базально-клеточный рак или узелковый базально-клеточный рак.

Предполагается, что термин "фототравмированная кожа" в контексте настоящего изобретения включает тонкие линии, морщины и УФ-старение. УФ-старение часто проявляется повышением толщины эпидермиса или эпидермальной атрофией и наиболее 35 заметно солнечным эластозом, накоплением эластиносодержащего материала непосредственно под кожно-эпидермальным соединением. Коллагеновые и эластичные волокна становятся фрагментированными и дезорганизованными. В косметических случаях это можно наблюдать как покраснение и/или утолщение кожи, приводящее по внешнему виду к жесткой коже, хрупкости и неравномерной пигментации, потерю тона 40 и эластичности, а также появление морщин, сухости, веснушек и образование глубоких морщин.

Предполагается, что термин "вирусные инфекции" в контексте настоящего изобретения охватывает HPV-инфекции, приводящие к образованию наростов (бородавок) на теле, например на коже, половых органах и полости рта. HPV относится 45 к вирусу папилломы человека. Другие вирусы выбраны из аденовирусов, паповавирусов, вирусов герпеса (например, простого герпеса), ветряной оспы, вируса Эпштейна-Барра, CMV-вируса, поксвируса (такого как вирус натуральной оспы), вируса коровьей оспы, вирусов гепатита А, гепатита В, гепатита С, риновирусов, вирусов полиомиелита,

краснухи, арбовируса, вирусов бешенства, гриппа А и В, кори, паротита и ВИЧ, HTLV I и II. В варианте осуществления изобретения HPV-инфекция относится к обычным бородавкам или остроконечным кондиломам.

Предполагается, что термин "бактериальные инфекции" в контексте настоящего изобретения охватывает прокариотические и эукариотические бактериальные инфекции и грамположительные и грамотрицательные, и грамвариабельные бактерии, и внутриклеточные бактерии. Примеры бактерий включают *Treponema*, *Borrelia*, *Neisseria*, *Legionella*, *Bordetella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Hemophilus*, риккетсии, хламидии, микоплазмы, стафилококки, стрептококки, палочковидные бактерии, клостридии, коринебактерии, *Propionibacterium*, микобактерии, *Ureaplasma* и *Listeria*. В частности, бактерии следующих видов: *Treponema pallidum* (бледная спирохета), *Borrelia Burgdorferi*, *Neisseria gonorrhoea*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, кишечная палочка, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia Pestis*, *Vibrio cholerae*, *Hemophilus influenza*, *Rickettsia rickettsii*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Propionibacterium acne*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* и *Listeria monocytogenes*. Низший эукариотический организм включает дрожжи и грибы, такие как *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton* и *Microsporum*. Комплексный эукариотический организм включает червей, насекомых, пауков, нематод, амёб, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma cruzi*, *Blattella germanica*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* или *Leishmania*.

Предполагается, что фраза "физиологические нарушения или заболевания, связанные с гиперплазией или неоплазией" в контексте настоящего изобретения охватывает такие нарушения или заболевания, как кожные бородавки, включающие обычные бородавки (*Verruca vulgaris*), подошвенные бородавки (*Verruca plantaris*) и плоские бородавки (*verruca plana*); остроконечные бородавки (*condyloma acuminatum*), пиогенную гранулему, гемангиому, склеродерму; раковые заболевания и предраковые поражения, такие как старческий кератоз, плоскоклеточный рак, включающий внутриэпителиальную форму плоскоклеточного рака (болезнь Боуэна), инвазивный плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак слизистой оболочки, плоскоклеточный рак головы и шеи; базально-клеточный рак, включающий поверхностный базально-клеточный рак и узелковый базально-клеточный рак; рак мочевого пузыря, лентигинозный злокачественный, дисплазию шейки матки, дисплазию вульвы и анальную дисплазию, внутриэпителиальную первичную меланому, рак головы и шеи, кожные метастазы любого рака, саркому Капоши, кератоакантому, опухолевые клетки Меркеля, рак предстательной железы, грибовидный микоз, интраэпителиальную неоплазию, в том числе анальный рак, рак шейки матки, протоков, полости рта, заднего прохода, предстательной железы, полового члена, вагинальную неоплазию и интраэпителиальную неоплазию женских наружных половых органов.

Предполагается, что термин "косметические показания" в контексте настоящего изобретения включает такие показания, как фототравмированная кожа, себорейный кератоз, рубцы, келоиды, меланодермия, пойкилодермия *Civatte*, удаление татуировки, невус, мягкие бородавки.

В контексте настоящего изобретения термин "заживление ран" означает уменьшение или минимизации рубцовой ткани или улучшение косметического или функционального

результата при уменьшении ран и шрамов, где рана является кожной, хронической или, например, связанной с диабетом, и включает порезы и рваные раны, хирургические разрезы, проколы, царапины, раны сжатия, ссадины, раны трения, хронические раны, язвы, раны термического эффекта, химические раны, раны, являющиеся результатом патогенных инфекций, трансплантации/пересадки кожи доноров и участков реципиента, состояний иммунных ответов, ран полости рта, желудка или кишечника, повреждения хряща или кости, ампутации конечностей и поражения роговицы.

Соединения настоящего изобретения предполагается применять при лечении рака, старческого кератоза, себорейного кератоза, вирусных инфекций, бактериальных инфекций, при заживлении ран и при лечении фототравмированной кожи.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении поверхностного базально-клеточного рака (BCC), узелкового BCC, плоскоклеточного рака или внутриэпителиальной формы плоскоклеточного рака (SCCIS).

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении старческого кератоза.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении себорейного кератоза.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении фототравмированной кожи.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении повреждений, вызванных HPV-инфекцией.

В варианте осуществления изобретения повреждениями являются обычные бородавки или остроконечные кондиломы.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении внутриэпителиальной формы плоскоклеточного рака или инвазивного плоскоклеточного рака.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении плоскоклеточного рака кожи, плоскоклеточного рака слизистой оболочки или плоскоклеточного рака головы и шеи.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении поверхностного базально-клеточного рака или узелкового базально-клеточного рака.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении кожных бородавок или остроконечных кондилом.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении обычных бородавок, подошвенных бородавок и плоских бородавок.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении злокачественного лентиго.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии, анальной интраэпителиальной неоплазии или интраэпителиальной неоплазии вульвы.

В варианте осуществления изобретения соединения изобретения предполагается применять при лечении острого миелоидного лейкоза.

В варианте осуществления изобретения относится к способу лечения рака, старческого кератоза, себорейного кератоза, вирусных инфекций, бактериальных инфекций, заживления ран и лечения фототравмированной кожи путем введения нуждающемуся

в этом субъекту соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения старческого кератоза путем введения нуждающемуся в этом субъекту указанного выше соединения формулы I.

5 В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения себорейного кератоза путем введения нуждающемуся в этом субъекту указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения фототравмированной кожи путем введения нуждающемуся в этом субъекту указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения поражений, вызванных HPV-инфекцией, путем введения нуждающемуся в этом субъекту указанного выше соединения формулы I.

15 В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения обычных бородавок или остроконечных кондилом путем введения нуждающемуся в этом субъекту указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения плоскоклеточного рака кожи, плоскоклеточного рака слизистой оболочки или плоскоклеточного рака головы или шеи путем введения нуждающемуся в этом субъекту указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения обычных бородавок, подошвенных бородавок и плоских бородавок путем введения нуждающемуся в этом субъекту указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения злокачественного лентиги путем введения нуждающемуся в этом субъекту указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, анальной интраэпителиальной неоплазии или интраэпителиальной неоплазии вульвы путем введения нуждающемуся в этом субъекту указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения острого миелоидного лейкоза путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, указанного выше соединения формулы I.

35 В варианте осуществления изобретение относится к применению указанного выше соединения формулы I при приготовлении фармацевтической композиции для лечения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к стимуляции окислительного взрыва нейтрофилов.

В варианте осуществления изобретение относится к применению указанного выше соединения формулы I при приготовлении фармацевтической композиции для лечения 40 или уменьшения интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к стимуляции высвобождения кератиноцита IL-8.

В варианте осуществления изобретение относится к применению указанного выше соединения формулы I при приготовлении фармацевтической композиции для лечения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, 45 восприимчивого к индуцированию некроза.

В варианте осуществления изобретение относится к способу предотвращения, лечения, уменьшения интенсивности симптомов или профилактики физиологических нарушений или заболеваний, восприимчивых к стимуляции окислительного взрыва нейтрофилов,

путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к способу предотвращения, лечения, уменьшения интенсивности симптомов или профилактики физиологических нарушений или заболеваний, восприимчивых к стимуляции высвобождения кератоцита IL-8, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к способу профилактики, лечения, уменьшения интенсивности симптомов или профилактики физиологических нарушений или заболеваний, восприимчивых к индуцированию некроза, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I для применения при лечении или уменьшении интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к стимуляции окислительного взрыва нейтрофилов.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I для применения при лечении или уменьшении интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к стимуляции высвобождения кератиноцитов IL-8.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I для применения при лечении или уменьшении интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к индуцированию некроза.

В варианте осуществления изобретение относится к способу лечения острого миелоидного лейкоза путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, указанного выше соединения формулы I.

В варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы I для применения при лечении, предотвращении, уменьшении интенсивности симптомов или профилактике физиологических нарушений или заболеваний, связанных со старческим кератозом, себорейным кератозом, раком, фототравмированной кожей или повреждениями, вызванными HPV-инфекцией.

В варианте осуществления изобретение относится к применению соединения формулы I для приготовления лекарственного средства для лечения, уменьшения интенсивности симптомов или профилактики физиологических нарушений или заболеваний, связанных со старческим кератозом, себорейным кератозом, раком, фототравмированной кожей или повреждениями, вызванными HPV-инфекцией.

В варианте осуществления изобретение относится к способу предотвращения, лечения, уменьшения интенсивности симптомов или профилактики физиологических нарушений или заболеваний, связанных со старческим кератозом, себорейным кератозом, раком, фототравмированной кожей или повреждениями, вызванными HPV-инфекцией, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I.

Фармацевтические композиции

Для применения в терапии соединения настоящего изобретения обычно находятся в форме фармацевтической композиции. Таким образом, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I вместе с фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем. Наполнитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не должен оказывать вредное воздействие на его реципиент.

Фармацевтические композиции изобретения может быть в дозированной лекарственной форме, такой как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы,

эликсиры, сиропы, эмульсии, ампулы, суппозитории или парентеральные растворы или суспензии, для перорального, парентерального, офтальмического, чрескожного, внутрисуставного, местного, легочного, назального, буккального или ректального введения или любого другого способа, подходящего для введения соединений изобретения и в соответствии с принятыми практиками, такими как практики, описанные в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2000, Lippincott Williams & Wilkins.

Для перорального введения в форме таблетки или капсулы соединение формулы I можно подходящим образом смешать с оральным нетоксичным фармацевтически приемлемым носителем, таким как этанол, глицерин, вода или тому подобное. Кроме того, к смеси при необходимости можно добавить подходящие связывающие вещества, смазывающие вещества, дезинтегрирующие агенты, корригенты и красители. Подходящие связывающие вещества включают, например, лактозу, глюкозу, крахмал, желатин, аравийскую камедь, трагакантовую камедь, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, воски или тому подобное. Смазочные вещества включают, например, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия или тому подобное. Дезинтегрирующие агенты включают, например, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь или тому подобное. Дополнительные наполнители для капсул включают макрополи или липиды.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, активное соединение формулы I смешивают с одним или несколькими наполнителями, такими как наполнители, описанные выше, и другими фармацевтическими разбавителями, такими как вода, чтобы получить твердую предварительно образованную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения формулы I. Понятно, что термин "гомогенный" означает, что соединение формулы I равномерно диспергировано по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на равно эффективные дозированные лекарственные формы, такие как таблетки или капсулы.

В форме стандартной дозы соединение можно вводить один или несколько раз в день с подходящими интервалами времени между ними, всегда зависящими, однако, от состояния пациента, и в соответствии с предписанием, сделанным практикующим врачом. Стандартная доза препарата преимущественно содержит от 0,01 мг до 200 мг, предпочтительно от 0,01 до 20 мг, например, 0,01-5 мг соединения формулы I.

Подходящая доза соединения настоящего изобретения будет зависеть, среди прочего, от возраста и состояния пациента, тяжести заболевания, подвергаемого лечению, и других факторов, хорошо известных практикующему врачу. Соединение можно вводить либо перорально, парентерально, либо местно согласно различным схемам применения лекарственного средства, например, ежедневно или с недельными интервалами. Обычно разовая доза будет в диапазоне от 0,01 до 200 мг/кг массы тела. Соединение можно вводить в виде болюса (т.е. всю суточную дозу можно вводить сразу) или в виде разделенных доз два или более раз в день.

Если лечение включает введение другого терапевтически активного соединения, рекомендуется получить консультации по публикациям Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., J.G. Hardman and L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995 в отношении применимых доз указанных соединений. Введение соединения настоящего изобретения с одним или несколькими другими активными соединениями можно проводить либо одновременно, либо последовательно.

Жидкие препараты либо для перорального, либо для парентерального введения

соединения изобретения включают, например, водные растворы, сиропы, водные или масляные суспензии и эмульсии со съедобными маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло. Подходящие диспергирующие или суспендирующие агенты для водных суспензий включают синтетические или

5 природные камеди, такие как трагакант, альгинат, гуммиарабик, декстран, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, желатин, метилцеллюлоза или поливинилпирролидон.

Для парентерального введения, например для внутримышечной, внутривенной, подкожной или внутривенной инъекции или инфузии, фармацевтическая композиция предпочтительно содержит соединение формулы I, растворенное или

10 солибутилизованное в подходящем фармацевтически приемлемом растворителе. Для парентерального введения композиция изобретения может включать стерильный водный или неводный растворитель, в частности воду, изотонический солевой раствор, изотонический раствор глюкозы, буферный раствор или другой растворитель, обычно используемый для парентерального введения терапевтически активных веществ.

Композицию можно стерилизовать, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр, добавлением стерилизующего агента к композиции, облучением композиций или нагреванием композиции. Альтернативно, соединение изобретения может быть представлено в виде стерильного твердого препарата, например

15 лиофилизованного порошка, который растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед использованием. Композиция, предназначенная для парентерального введения, может дополнительно содержать общепринятые добавки, такие как стабилизаторы, буферы или консерванты, например антиоксиданты, такие как метилгидроксibenzoат или тому подобное.

20

Композиции для ректального введения могут быть в форме суппозитория, включающего активный ингредиент и носитель, такой как масло какао, или в форме

25 клизмы. Композиции, подходящие для внутрисуставного введения, могут быть в форме стерильного водного препарата активного ингредиента, который может быть в микрокристаллической форме, например, в форме водной микрокристаллической суспензии. Липосомные препараты или биоразлагаемые полимерные системы можно

30 также применять как для внутрисуставного, так и офтальмического введения активного ингредиента.

Композиции, подходящие для местного введения, в том числе для офтальмического лечения, включают жидкие или полужидкие препараты, такие как линименты, лосьоны, гели, аппликаторы, эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, такие как кремы,

35 мази или пасты; или растворы или суспензии, такие как капли. Композиции для офтальмического лечения могут предпочтительно дополнительно содержать циклодекстрины. Композиции, пригодные для введения в носовую или ротовую полость или для ингаляции, включают порошок, самодвижущиеся препараты и распыляемые препараты, такие как аэрозоли и пульверизаторы.

Кожа человека, в частности наружный слой, роговой слой эпидермиса, обеспечивает эффективный барьер против проникновения микробных патогенов и токсичных химических веществ. Хотя это свойство кожи обычно является полезным, оно затрудняет

40 кожное введение фармацевтических препаратов, так что большое количество, если не большая часть, активного ингредиента, нанесенного на кожу пациента, страдающего кожным заболеванием, не может проникнуть в жизнеспособные слои кожи, где оно проявляет свою активность.

Проникновению в кожу способствует добавление усилителей проницаемости, которые включают изопропиловый спирт, сульфоксиды, азоны, пирролидины, алканола и

гликоли. В вариантах осуществления изобретения усилители проникновения включают ДМСО, лаурокапрам, 2-пирролидон, деканол и пропиленгликоль. В одном варианте осуществления изобретения усилителем проникновения является изопропиловый спирт.

В вариантах осуществления изобретения терапевтически активное соединение растворяют в подходящем растворителе. Подходящими растворителями являются гликоли, кетоны, ацетаты и простые эфиры. Было показано, что производные ингенола имеют хорошую стабильность в спиртах, таких как бензиловый спирт и изопропиловый спирт. Ранее было показано, что в общем производные ингенола имеют хорошую стабильность при низком значении pH. В вариантах осуществления настоящего изобретения значение pH фармацевтического препарата ниже 7. В вариантах осуществления настоящего изобретения значение pH фармацевтического препарата ниже 6. В вариантах осуществления настоящего изобретения значение pH фармацевтического препарата ниже 4,5. В вариантах осуществления настоящего изобретения значение pH фармацевтического препарата ниже 4,0. В вариантах осуществления настоящего изобретения значение pH фармацевтического препарата ниже 4,5 и не ниже 2,5. В вариантах осуществления настоящего изобретения значение pH фармацевтического препарата ниже 4,0 и не ниже 2,5. Предпочтительный диапазон значений pH можно получить включением в препарат подходящего буфера. В одном варианте осуществления изобретения буфером является ацетатный буфер. В вариантах осуществления изобретения применяют цитратный буфер. В вариантах осуществления изобретения применяют смешанный цитрат-фосфатный буфер.

В одном варианте осуществления композиция представляет собой мазь. Согласно существующей классификации FDA мазь является полутвердой лекарственной формой, которая может содержать воду и летучие вещества в количестве до 20% масс. и которая содержит более 50% масс. углеводов, восков или полиолов в наполнителе. Таким образом, согласно изобретению мазь может быть композицией типа вода-в-масле, в этом случае к липофильным компонентам композиции можно добавить наносуспензию как таковую, так чтобы композиция содержала до 10% масс. или предпочтительно до 5% масс. водной фазы. Альтернативно, композиция может быть неводной мазью, которая содержит примерно менее 2%, предпочтительно менее 1% свободной воды от массы композиции.

Носитель мази может содержать в приемлемом случае парафин, выбранный из парафинов, состоящих из углеводов с длиной цепи C₅₋₆₀ и их смесей. Часто используемым носителем мази является вазелин или белый мягкий парафин, который состоит из углеводов различной длины цепи и с максимальной длиной цепи приблизительно C₄₀₋₄₄, или смесь вазелина и жидкого парафина (состоящего из углеводов с различными длинами цепей с максимумом при C₂₈₋₄₀). Хотя вазелин обеспечивает окклюзию обработанной поверхности кожи, уменьшение трансдермальной потери воды и усиление терапевтического действия активного ингредиента в композиции, он имеет тенденцию придавать ощущение жирной и/или липкой поверхности, которое сохраняется в течение некоторого времени после нанесения, и его нелегко распределить по поверхности. Поэтому может быть предпочтительным использование парафинов, состоящих из углеводов с несколько более короткой длиной цепи, таких как парафины, состоящие из углеводов с длиной цепи максимум C₁₄₋₁₆, C₁₈₋₂₂, C₂₀₋₂₆, или их смеси. Было обнаружено, что такие парафины являются более косметически приемлемыми в том смысле, что они являются менее липкими и/или жирными при нанесении и более легко распределяются по поверхности. Поэтому предполагается,

что это приведет к лучшему соблюдению пациентом терапевтических рекомендаций. Подходящие парафины этого типа производятся Sonneborn и продаются под торговым названием Sonnescone, например Sonnescone CM, Sonnescone DM1, Sonnescone DM2 и Sonnescone HV. Эти парафины дополнительно описаны и охарактеризованы в WO 08/141078, которая включена в контекст посредством ссылки. (Углеводородный состав парафинов определяли методом газовой хроматографии.)

Для придания желаемой вязкости композиции в нее можно соответственно включить липофильный повышающий вязкость ингредиент, такой как воск. Воском может быть минеральный воск, состоящий из смеси углеводородов с высокой молекулярной массой, например, насыщенных C_{35-70} -алканов, такой как микрокристаллический воск. Кроме того, воск может быть растительным или животным воском, например, может состоять из сложных эфиров C_{14-32} -жирных кислот и C_{14-32} -жирных спиртов, таким как пчелиный воск. Количество повышающего вязкость ингредиента может варьировать в зависимости от способности такого ингредиента придавать вязкость, но обычно его содержание может быть в интервале приблизительно 1-20% масс. композиции. Когда повышающим вязкость ингредиентом является микрокристаллический воск, он обычно присутствует в количестве в диапазоне приблизительно 5-15% масс., например, приблизительно 10% масс. композиции.

Для поддержания хорошей физической стабильности композиции, в частности, чтобы избежать разделения в ней водной и липидной фаз, может быть целесообразно включение эмульгатора для эмульсии типа вода-в-масле с величиной HLB (водно-липофильный баланс) 3-8. Примерами таких эмульгаторов являются полиоксиэтилен- C_{8-22} алкиловые эфиры, например полиоксиэтиленстеариловый эфир, полиоксиэтиленцетиловый эфир, полиоксиэтиленолеиловый эфир или полиоксиэтиленлауриловый эфир. Количество эмульгатора обычно находится в диапазоне 2-10% масс./масс. композиции. В другом варианте осуществления композиция представляет собой крем, который может содержать компоненты, аналогичные компонентам мази, но который обычно представляет собой эмульсию типа масло-в-воде, содержащую значительное количество воды.

Композиция может также содержать другие компоненты, обычно используемые в кожных препаратах, например антиоксиданты (например, альфа-токоферол), консерванты, такие как бензиловый спирт, эдетат натрия, пигменты, смягчающие кожу агенты, заживляющие кожу агенты и агенты кондиционирования кожи, такие как мочевины, аллантоин или бисаболол, ср. CTFA Cosmetic Ingredients Handbook, 2nd Ed., 1992. В одном варианте осуществления изобретения консервантом является бензиловый спирт.

В варианте осуществления композиция является гелем. Подходящие желатинирующие агенты включают водорастворимые, полученные из целлюлозы полимеры, такие как гидроксиалкилцеллюлозные полимеры. В вариантах осуществления изобретения такими полимерами являются гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза. Другими желатинирующими агентами являются такие целлюлозы, как карбоксиметилцеллюлоза, метилгидроксипропилцеллюлоза и метилцеллюлоза, карбомер, такой как карбопол и каррагинан. В вариантах осуществления изобретения желатинирующий агент получен из целлюлозы. В вариантах осуществления изобретения целлюлозой является гидроксиалкилцеллюлоза, такая как гидроксипропилцеллюлоза.

В варианте осуществления изобретения композиция содержит активное соединение,

усилитель проникновения, консервант, желатинирующий агент и буфер при pH менее 4 и не менее 2,5. Для местного введения соединение формулы I обычно присутствует в количестве от 0,001 до 20% масс. композиции, например от 0,01% до приблизительно 10%. В вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение присутствует в количестве 0,05-1%. В варианте осуществления настоящего изобретения активное соединение присутствует в количестве 0,01-0,5%. В варианте осуществления настоящего изобретения активное соединение присутствует при концентрации приблизительно 0,1%. В варианте осуществления изобретения композиция содержит 0,005-0,1% активного соединения, 20-40% изопропилового спирта, 0,5-10% бензилового спирта, 0,5-5% гидроксиэтилцеллюлозы и цитратный буфер до 100%.

Препарат производных ингенола в виде геля для местного применения описан в WO07/068963, которая включена в качестве ссылки.

Способы получения

Соединения формулы I можно, например, получить с применением реакций и методик, приведенных ниже, вместе со способами, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, применяемыми специалистами в данной области. Предпочтительные способы включают, но без ограничения способы, описанные ниже. Реакции проводят в растворителях, подходящих для реагентов и веществ, применяемых и подходящих для осуществления превращений. Кроме того, в синтетических способах, описанных ниже, как должно быть понятно, все предложенные условия реакций, включающие выбор растворителя, атмосферу реакции, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедур обработки, выбирают так, чтобы они были стандартными для данной реакции и могли быть легко определены специалистом в данной области техники. Не все соединения, относящиеся к данному классу, могут быть совместимы с некоторыми из условий реакции, требуемых в некоторых из описанных способов. Такие ограничения для заместителей, которые являются совместимыми с условиями реакции, будут легко очевидны специалистам в данной области техники, можно также применять альтернативные способы. Соединения настоящего изобретения или любой промежуточный продукт при необходимости можно очистить с использованием стандартных способов, хорошо известных специалисту синтетической органической химии, например способами, описанными в публикации W. Armarego "Purification of Laboratory Chemicals", Butterworth-Heinemann, 6th ed. 2009. Исходные вещества являются либо известными соединениями, коммерчески доступными, либо их можно получить обычными синтетическими способами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Соединения изобретения можно, например, получить согласно следующим неограничивающим общим способам и примерам.

Схема 1

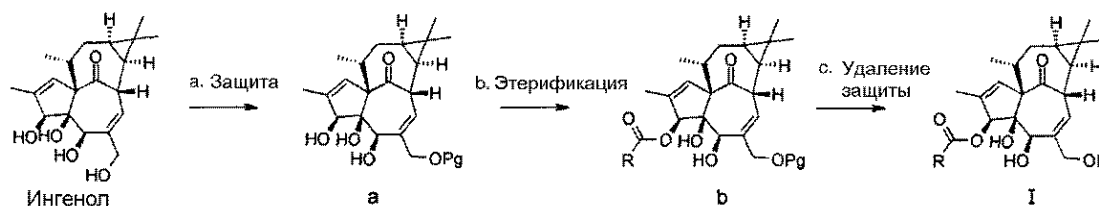
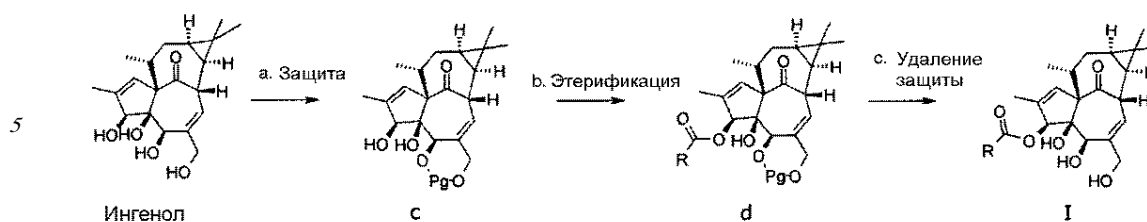


Схема 2



Соединения общей формулы I можно, например, синтезировать согласно схеме 1 или 2 реакцией ингенола с гидроксилзащитающим агентом или дигидроксилзащитающим агентом с получением защищенных производных ингенола а или с согласно способам, описанным, но не ограниченным публикацией "Protective Groups in Organic Synthesis", 4th ed. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007 или P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd ed. G. Thieme, 2003 и в ссылках публикации.

Например, соединение а, где защитная группа (Pg) представляет собой трифенилметил, можно синтезировать реакцией ингенола с трифенилметилсодержащим реагентом, таким как фторборат трифенилметилпиридиния или трифенилметилхлорид, в подходящем растворителе, таком как пиридин, N,N-диметилформамид или дихлорметан, в присутствии или в отсутствие основания (например, Opferkuch et al., Z. Naturforschung, (1981), 36B, 878). Соединение а, где защитная группа (Pg) представляет собой силил, например, можно синтезировать реакцией ингенола с силилхлоридом, таким как трет-бутилдиметилсилилхлорид, трет-бутилдифенилсилилхлорид или триизопропилсилилхлорид, в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, пиридин, дихлорметан, тетрагидрофуран или ацетонитрил, в присутствии подходящего основания, такого как имидазол, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин или 4-(N,N-диметиламино)пиридин (см., например, Sorg, B. et al., Z. Naturforsch., (1982), 37B, 1640-47) или реакцией соединения (II) с силилтрифлатом, таким как трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин.

Соединение а, где Pg представляет собой 2-тетрагидропиранил, например, можно синтезировать реакцией ингенола с дигидропираном в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или ацетонитрил, в присутствии подходящей кислоты, такой как п-толуолсульфокислота. Соединение с, где защитная группа (Pg) представляет собой ацеталь, такой как бензилиденацеталь, можно, например, получить реакцией ингенола с бензальдегидом или диметилацеталем бензальдегида в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или N,N-диметилформамид, в присутствии подходящей кислоты такой как п-толуолсульфокислота. Соединение с, где защитная группа (Pg) представляет собой кеталь, такой как изопропилиденкеталь, например, можно синтезировать реакцией ингенола с кетоном, таким как ацетон, или диметоксикеталем, таким как 2,2-диметоксипропан, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или N,N-диметилформамид, в присутствии подходящей кислоты, такой как п-толуолсульфоновая кислота (см., например, B. Sorg, Z. Naturforsch. (1982), 37b, 748-756). Ацетон и 2,2-диметоксипропан могут также действовать в качестве растворителей.

Как показано на схемах 1 и 2, защищенные производные ингенола а или с можно этерифицировать с получением соединений общей формулы b или d согласно методам этерификации гидроксильных групп, описанным, но не ограниченным публикацией "Esterification", J. Otera, Wiley-VCH, 2003 и в ссылках в ней. Соединение b или d можно, например, синтезировать реакцией соединения а или с с активированным производным кислоты, таким как галогенангидрид кислоты, такой как хлорангидрид кислоты.

Этерификацию реакцией с хлорангидридом кислоты можно проводить в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или толуол, без активатора, или ее можно проводить в присутствии основания, такого как пиридин, триэтиламин или 4-(N,N-диметиламино)пиридин (см., например, B. Sorg, Z. Naturforsch., (1982), 37b, 748-756).

5 Соединение b или d можно, например, синтезировать реакцией соединения a или c с активированным производным кислоты, таким как ангидрид кислоты. Этерификацию реакцией с ангидридом кислоты можно проводить без катализатора (см., например, Opferkuch et al., Z. Naturforschung, (1981), 36B, 878) или в присутствии кислотного катализатора, в качестве которого применяют такую кислоту, как хлорная кислота
10 или кислота Льюиса, такая как трифлат скандия(III) или трифлат висмута(III), или в присутствии основания, такого как гидрокарбонат натрия или триэтиламин.

Соединение b или d можно, например, синтезировать взаимодействием соединения a или c с активированным производным кислоты, таким как смешанный ангидрид кислоты, такой как трихлорбензойная кислота. Этерификацию путем реакции со
15 смешанным ангидридом можно проводить в подходящем растворителе без катализатора или в присутствии кислотного катализатора с использованием такой кислоты, как перхлорная кислота или кислота Льюиса, такая как трифлат скандия(III) или трифлат висмута(III), или в присутствии основания, такого как гидрокарбонат натрия или триэтиламин. Соединение b или d можно, например, синтезировать взаимодействием
20 соединения a или c с кислотой в присутствии реагента сочетания, такого как карбодиимид, такой как дициклогексилкарбодиимид или N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид, в присутствии или в отсутствие основания, такого как 4-(N,N-диметиламино)пиридин, и без катализаторов или с катализаторами, такими как 4-(N,N-диметиламино)пиридин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан (см.,
25 например, Appendino et al., Eur. J. Org. Chem. (1999), 3413). На стадии этерификации можно также применять реагенты сочетания на твердых носителях [Nam, N.-H., Journal of Combinatorial Chemistry, (2003), 5, 479-545 или "Esterification", J. Otera, Wiley-VCH, 2003].

Соединение b или d можно, например, синтезировать взаимодействием соединения a или c с активированным производным кислоты, таким как циклический ангидрид,
30 такой как 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион. Этерификацию реакцией с циклическим ангидридом можно проводить в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, без катализатора или в присутствии основания, такого как 4-(N,N-диметиламино)пиридин, гидрокарбонат натрия или триэтиламин.

Соединение b или d можно модифицировать в группе R перед снятием защиты для
35 получения соединения общей формулы I. Примером такой модификации является восстановительное алкилирование ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-аминобензоата) с образованием N-алкилзамещенного ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-аминобензоата). Восстановительное алкилирование можно проводить в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии уксусной кислоты и натрий-три(ацетокси)
40 боргидрида. Промежуточные соединения b или d можно применять в последующей реакции снятия защиты без очистки для получения соединений общей формулы I.

Соединения формулы I можно получить селективным удалением защитных групп Pg у соединений общей структуры b или d согласно методам для удаления защитных групп у гидроксил- или дигидроксилзащищенных групп, которые описаны в публикации
45 "Protective Groups in Organic Synthesis", 4th ed. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007 или в P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd ed. G. Thieme, 2003 и ссылках в них, но не ограничиваются этими описанными методами.

Соединения общей формулы I можно, например, получить из соединений общей

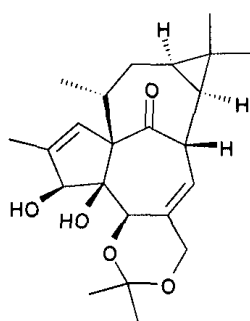
формулы d, где Pg представляет собой ацеталь, такой как бензилиденацеталь, или кеталь, такой как изопропилиденкеталь, отщеплением защитной группы в присутствии подходящей кислоты, такой как водный хлорид водорода, уксусная кислота, трифторуксусная кислота или п-толуолсульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как метанол или водный тетрагидрофуран. Соединения общей формулы I можно, например, получить из соединений общей формулы b, где Pg представляет собой алкоксиалкил, такой как 2-тетрагидропиранил, отщеплением ацетальной части, например, путем катализируемого кислотой отщепления в присутствии подходящей кислоты, такой как п-толуолсульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как метанол. Соединения общей формулы I можно, например, получить из соединений общей формулы b, где Pg представляет собой силил, такой как трет-бутилдиметилсилан, путем взаимодействия соединения b с подходящей кислотой, такой как хлорид водорода, в подходящем растворителе, таком как метанол, или реакцией с источником фторида, таким как фторид тетра-н-бутиламмония или тетрафторсилан, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или ацетонитрил. Соединения общей формулы I можно, например, получить из соединений общей формулы b, где Pg представляет собой трифенилметил, путем взаимодействия соединения b с подходящей кислотой, такой как муравьиная кислота или трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как простой эфир, метанол или дихлорметан.

Соединения формул b, d или I указанной выше схемы 1 или 2, можно, например, синтезировать ферментативной этерификацией путем реакции соединения a, с или ингенола с донором ацилов, таким как ангидрид кислоты, сложный эфир, такой как виниловый сложный эфир или тиоэфир, в присутствии фермента, такого как липаза или эстераза.

ПРИМЕРЫ

Общие положения

Все применяемые исходные вещества являются коммерчески доступными, если не описано иначе. Для спектров ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) указываются величины химических сдвигов (δ) (в м.д.); тетраметилсилан ($\delta=0,00$) является стандартом. Указываются величины определенного дублета (д), триплета (т), квартета (кв.) или мультитета (м). Химические сдвиги взаимозаменяемых протонов (часто уширенные синглеты (ушир. с)) иногда трудно обнаружить в спектре. Все применяемые органические растворители были безводными, если не указано иначе. Флэш-хроматографию проводили на силикагеле. Подходящие смеси этилацетата и гептана применяли в качестве элюентов, если не указано иначе. Соединения детектировали на пластинках ТСХ с проявлением водным раствором перманганата калия.



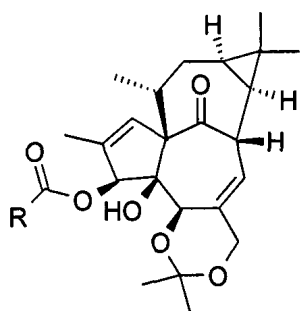
Ингенол-5,20-ацетонид

Ингенол (1,00 г, 2,30 ммоль) растворяли в растворе моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты в ацетоне (0,47 мг/мл, 22,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин. К этому раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (0,2 мл). Полученную смесь

концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в насыщенном растворе соли и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат 19:1 → гептан/этилацетат 1:0), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (616 мг, 69%). (См. также Opferkuch, H. J. et al., Z. Naturforsch., (1981), 86b, 878-887).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,91 (кв, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,79 (м, 1H), 4,25 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,20-4,07 (м, 3H), 3,93 (с, 1H), 3,51 (с, 1H), 2,57-2,41 (м, 2H), 2,25 (ддд, $J=15,7, 8,4, 2,9$ Гц, 1H), 1,85 (д, $J=1,5$ Гц, 3H), 1,77 (дт, $J=15,8, 5,9$ Гц, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00-0,87 (м, 4H), 0,70 (тд, $J=8,4, 6,4$ Гц, 1H).

Общие процедуры получения соединений общей формулы II



II

Процедура а

Смесь карбоновой кислоты (0,100 ммоль) дициклогексилкарбодиимида (0,100 ммоль), 4-(N,N-диметиламино)пиридина (0,0025 ммоль) и ингенол-5,20-ацетонида (0,050 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в дихлорметане в течение 20-24 час. Эту смесь смешивали с этилацетатом, фильтровали и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (гептан → гептан/этилацетат 7:3), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Процедура b

Смесь ацилхлорида (0,0625 ммоль), диизопропилэтиламина (0,075 ммоль), 4-(N,N-диметиламино)пиридина (0,070 ммоль) и ингенол-5,20-ацетонида (0,050 ммоль) перемешивали при 55°C в тетрагидрофуране в течение 6-20 час. Эту смесь смешивали с этилацетатом, фильтровали и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (гептан → гептан/этилацетат 7:3), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Процедура с

Смесь карбоновой кислоты (0,100 ммоль), дициклогексилкарбодиимида (0,100 ммоль), 4-(N,N-диметиламино)пиридина (0,025 ммоль) и ингенол-5,20-ацетонида (0,050 ммоль) перемешивали в микроволновой печи при 150°C в ацетонитриле в течение 5 мин. Эту смесь смешивали с этилацетатом, фильтровали и промывали насыщенным водным

раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (гептан → гептан/этилацетат 7:3), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

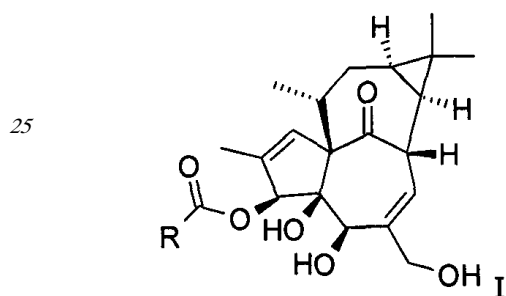
5 Процедура d

Смесь ацилхлорида (0,125 ммоль), диизопропилэтиламина (0,250 ммоль), 4-(N,N-диметиламино)пиридина (0,025 ммоль) и ингенол-5,20-ацетонида (0,050 ммоль) перемешивали в микроволновой печи при 150°C в ацетонитриле в течение 20 мин. Смесь смешивали с этилацетатом, фильтровали и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (гептан → гептан/этилацетат, 7:3), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

10 Процедура f

Смесь ингенол-5,20-ацетонида (0,10 ммоль), 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (0,25 ммоль) и 4-(N,N-диметиламино)пиридина (0,05 ммоль) в ацетонитриле перемешивали в микроволновом реакторе при 160°C в течение 8 мин. Смесь фильтровали, промывали 1 мл дихлорметана и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан → гептан/этилацетат, 7:3), получая при этом указанное в заголовке соединение.

20 Общая процедура получения соединений общей формулы I



Процедура e

Ингенол-5,20-ацетонид-3-ацилат (0,10 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (0,47 мл) в атмосфере аргона. Добавляли водный раствор HCl (4 М, 4,7 мкл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20-27 часов. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат 5:1 → гептан/этилацетат 3:7), получая при этом указанное в заголовке соединение.

Процедура g

Смесь ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-аминобензоата) (0,02 ммоль), альдегида (0,03 ммоль), уксусной кислоты (0,03 ммоль) и натрий-три(ацетокси)борогидрида (0,03 ммоль) в дихлорметане перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме и добавляли тетрагидрофуран (300 мкл) с последующим добавлением водного раствора HCl (4 М, 30 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 час. Добавляли гептан (300 мкл) и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (гептан → гептан/этилацетат 7:3), получая при этом указанное в заголовке соединение.

Процедура h

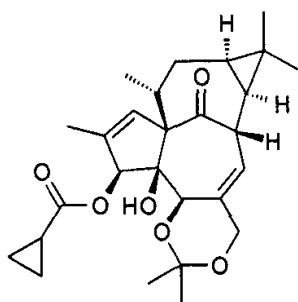
Смесь ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-амино-6-метилбензоата) (0,038 ммоль) хлорангидрида кислоты (0,058 ммоль) и карбоната калия (0,076 ммоль) в ацетонитриле

перемешивали при комнатной температуре течение 3 час. Добавляли две капли воды и дихлорметан (1 мл) и смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан → гептан/этилацетат, 6:4), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

Процедура получения 1-метил-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона

Процедура 1

Смесь 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (0,25 ммоль) и карбоната калия (0,30 ммоль) в диметилформамиде охлаждали до 0°C на ледяной бане. По каплям добавляли диметилсульфат (0,33 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 час при 0°C. Добавляли две капли воды и 1 мл дихлорметана и полученную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, получая при этом 1-метил-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион.



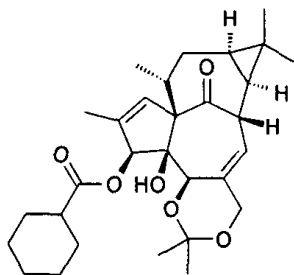
Получение соединения 401

Инденол-5,20-ацетонид-3-(циклопропанкарбоксилат) (соединение 401)

Соединение 401 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: циклопропанкарбоновая кислота.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,04-6,03 (м, 1H), 5,78-5,76 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,23-4,10 (м, 3H), 3,99 (с, 1H), 3,14 (с, 1H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 1,82-1,61 (м, 5H), 1,44 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,04-0,85 (м, 5H), 0,73-0,66 (м, 1H).



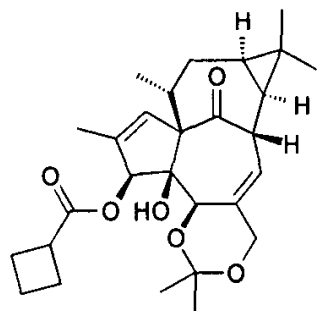
Получение соединения 402

Инденол-5,20-ацетонид-3-(циклогексанкарбоксилат) (соединение 402)

Соединение 402 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: циклогексанкарбоновая кислота.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,04-6,03 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,23-4,10 (м, 3H), 3,99 (с, 1H), 3,09 (с, 1H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,42-2,22 (м, 2H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,80-1,61 (м, 7H), 1,45 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,53-1,21 (м, 5H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,93-0,87 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).

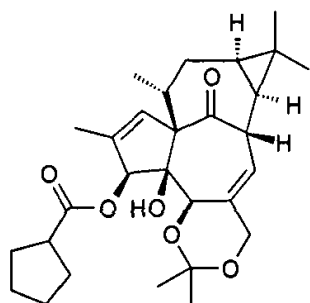


Получение соединения 403

Инденол-5,20-ацетонид-3-(циклобутанкарбоксилат) (соединение 403)

Соединение 403 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: циклобутанкарбоновая кислота.

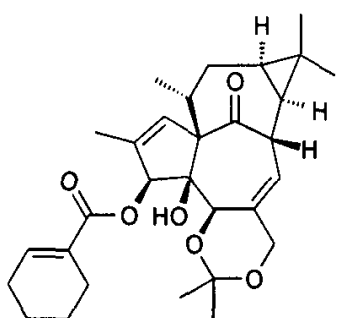


Получение соединения 404

Инденол-5,20-ацетонид-3-(циклопентанкарбоксилат) (соединение 404)

Соединение 404 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: циклопентанкарбоновая кислота



Получение соединения 405

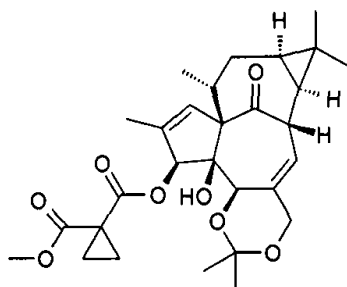
Инденол-5,20-ацетонид-3-(циклогексен-1-карбоксилат) (соединение 405)

Соединение 405 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: циклогексен-1-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,00-6,98 (м, 1H), 6,04-6,03 (м, 1H), 5,78-5,76 (м, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,23-4,11 (м, 3H), 4,01 (с, 1H), 3,19 (с, 1H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 5H), 1,82-1,60 (м, 8H), 1,45 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,94-0,88 (м,

1H), 0,73-0,65 (м, 1H).

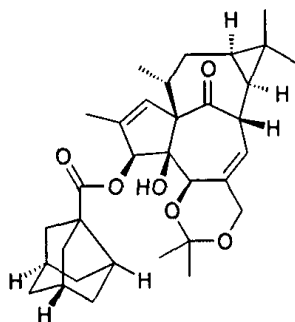


Получение соединения 406

Инденол-5,20-ацетонид-3-(1-метоксикарбонилциклопропилкарбоксилат) (соединение 406)

Соединение 406 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: 1-метоксикарбонилциклопропанкарбоновая кислота.

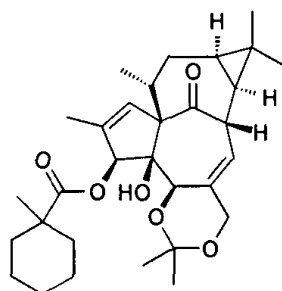


Получение соединения 407

Инденол-5,20-ацетонид-3-(норадамантан-3-карбоксилат) (соединение 407)

Соединение 407 получали согласно процедуре b.

Исходное вещество: хлорангидрид норадамантан-3-карбоновой кислоты.



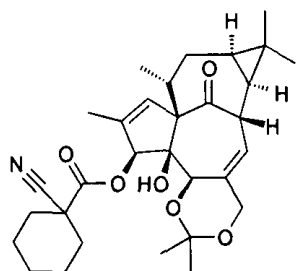
Получение соединения 408

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(1-метилциклогексанкарбоксилат) (соединение 408)

Соединение 408 получали согласно процедуре b.

Исходное вещество: хлорангидрид 1-метилциклогексанкарбоновой кислоты.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,04-6,03 (м, 1H), 5,78-5,76 (м, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,24-4,10 (м, 3H), 4,01 (с, 1H), 3,09 (с, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 2H), 1,78-1,69 (м 4H), 1,60-1,20 (м, 8H), 1,45 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,93-0,86 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



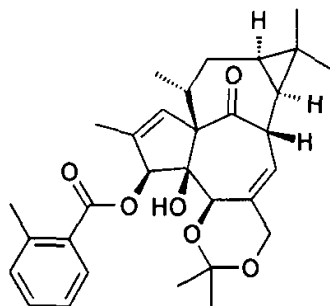
Получение соединения 409

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(1-цианоциклогексанкарбоксилат) (соединение 409)

Соединение 409 получали согласно процедуре с.

Исходное вещество: 1-цианоциклогексанкарбоновая кислота.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,12 (м, 1H), 5,80-5,78 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,25-4,09 (м, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,09 (с, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,30-2,10 (м, 3H), 1,88-1,60 (м, 12H), 1,45 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,31-1,21 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,93-0,85 (м, 1H), 0,74-0,65 (м, 1H).

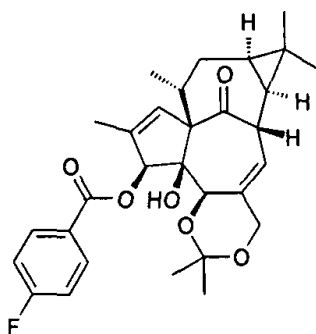


Получение соединения 410

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-метилбензоат) (соединение 410)

Соединение 410 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: 2-метилбензойная кислота.



Получение соединения 411

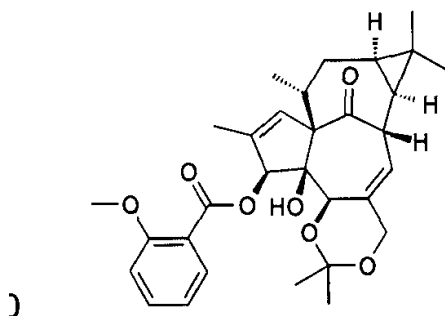
Ингенол-5,20-ацетонид-3-(4-фторбензоат) (соединение 411)

Соединение 411 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: 4-фторбензойная кислота.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,08-8,01 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,11-6,13 (м, 1H), 5,81-5,79 (м, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,27-4,08 (м, 4H), 3,23 (с, 1H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,31-2,17 (м, 1H),

1,82-1,73 (м, 4H), 1,49 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (д, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,95-0,88 (м, 1H), 0,74-0,65 (м, 1H).

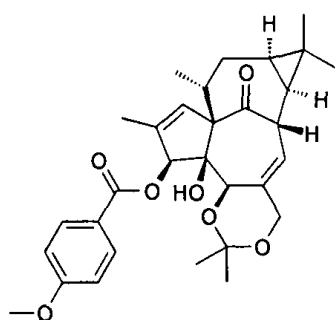


Получение соединения 412

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-метоксибензоат) (соединение 412)

Соединение 412 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: 2-метоксибензойная кислота.

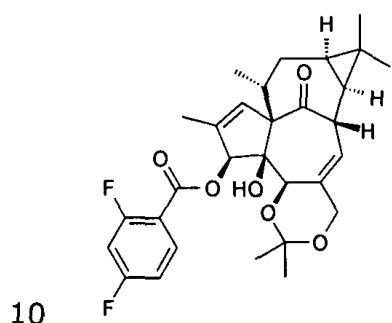


Получение соединения 413

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(4-метоксибензоат) (соединение 413)

Соединение 413 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: 4-метоксибензойная кислота.



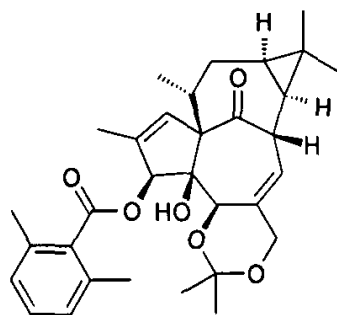
Preparation 414:

Получение соединения 414

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2,4-дифторбензоат) (соединение 414)

Соединение 414 получали согласно процедуре а.

Исходное вещество: 2,4-дифторбензойная кислота.



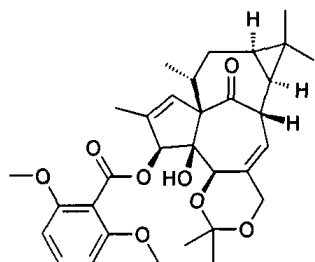
Получение соединения 415

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2,6-диметилбензоат) (соединение 415)

Соединение 415 получали согласно процедуре d.

Исходное вещество: 2,6-диметилбензоилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,22-7,17 (м, 1H), 7,05-7,02 (д, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,82-5,81 (м, 2H), 4,28-4,09 (м, 4H), 3,39 (с, 1H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,36 (с, 6H), 2,32-2,21 (м, 1H), 1,84 (д, 3H), 1,75-1,66 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,92 (д, 3H), 0,90-0,85 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



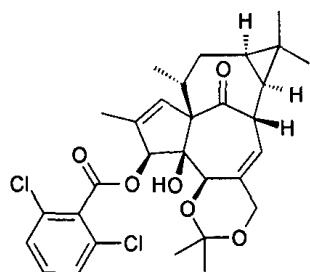
Получение соединения 416

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2,6-диметоксибензоат) (соединение 416)

Соединение 416 получали согласно процедуре d.

Исходное вещество: 2,6-диметоксибензоилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,34 (т, 1H), 6,60 (д, 2H), 6,11 (с, 1H), 6,04-6,04 (м, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 4,32-4,09 (м, 4H), 3,99 (с, 1H), 3,85 (с, 6H), 2,53-2,44 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,82 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99-0,89 (м, 4H), 0,74-0,66 (м, 1H).



Получение соединения 417

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2,6-дихлорбензоат) (соединение 417)

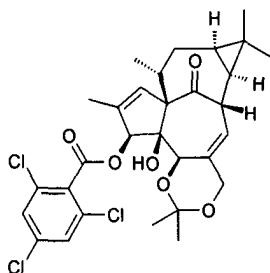
Соединение 417 получали согласно процедуре d.

Исходное вещество: 2,6-дихлорбензоилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,36-7,26 (м, 3H), 6,09 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,81-5,80 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 3H), 4,05 (с, 1H), 3,34 (с, 1H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 1,87 (д, 3H), 1,77-1,69 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,95-0,85 (м, 4H), 0,72-0,64 (м, 1H).

5

10



Получение соединения 418

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2,4,6-трихлорбензоат) (соединение 418)

15

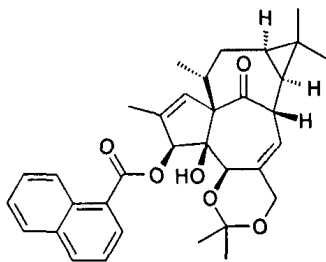
Соединение 418 получали согласно процедуре d.

Исходное вещество: 2,4,6-трихлорбензоилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,36 (с, 2H), 6,10-6,09 (м, 1H), 5,90 (м, 2H), 4,27-4,15 (м, 3H), 4,05 (с, 1H), 3,30 (с, 1H), 2,58-2,53 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,85 (д, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,94-0,85 (м, 4H), 0,72-0,64 (м, 1H).

20

25



Получение соединения 419

30

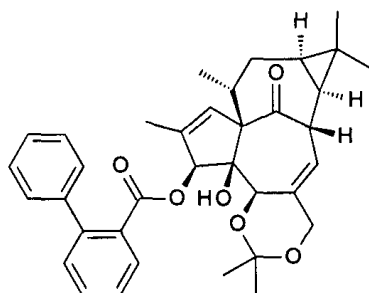
Ингенол-5,20-ацетонид-3-(нафталин-1-карбоксилат) (соединение 419)

Соединение 419 получали согласно процедуре с.

Исходное вещество: нафталин-1-карбоновая кислота.

35

40



Получение соединения 420

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-фенилбензоат) (соединение 420)

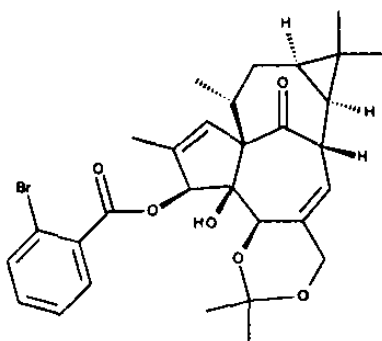
45

Соединение 420 получали согласно процедуре с.

Исходное вещество: 2-фенилбензойная кислота.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (дд, 1H), 7,53 (дт, 1H), 7,45-7,31 (м, 7H), 5,95 (м, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,21-4,09 (м, 3H), 3,95 (с, 1H), 2,96 (с, 1H), 2,32-2,27 (м, 1H),

2,23-2,13 (м, 1H), 1,72-1,64 (м, 4H), 1,41 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,91-0,84 (м, 4H), 0,70-0,62 (м, 1H).



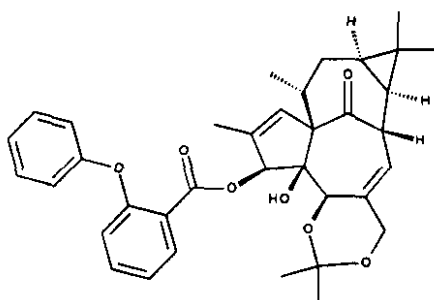
Получение соединения 421

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-бромбензоат) (соединение 421)

Соединение 421 получали согласно процедуре b, но со следующими изменениями: растворитель: дихлорметан; температура: 45°C (закрытая ампула); время: 3 час.

Исходное вещество: 2-бромбензоилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,78 (м, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 6,11-6,10 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,82-5,80 (м, 1H), 4,27-4,13 (м, 3H), 4,07 (с, 1H), 3,33 (с, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,34-2,24 (м, 1H), 1,85 (д, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,95-0,85 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



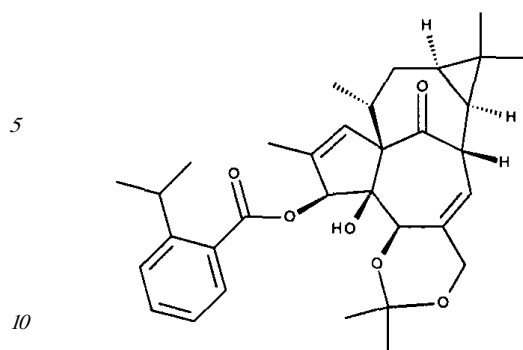
Получение соединения 422

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-феноксибензоат) (соединение 422)

Соединение 422 получали согласно процедуре с.

Исходное вещество: 2-феноксибензойная кислота.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (дд, 1H), 7,45-7,33 (м, 3H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 2H), 6,85-6,82 (д, 1H), 6,03 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,73-5,71 (м, 1H), 4,24-3,99 (м, 4H), 3,92 (с, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 1,91-1,85 (м, 1H), 1,80 (д, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,30-1,23 (м, 1H), 1,00 (с, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,88-0,80 (м, 4H), 0,60-0,52 (м, 1H).

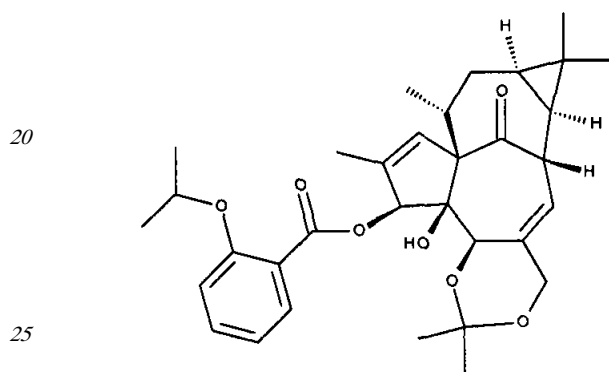


Получение соединения 423

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-изопропилбензоат) (соединение 423)

Соединение 423 получали согласно процедуре с.

Исходное вещество: 2-изопропилбензойная кислота.

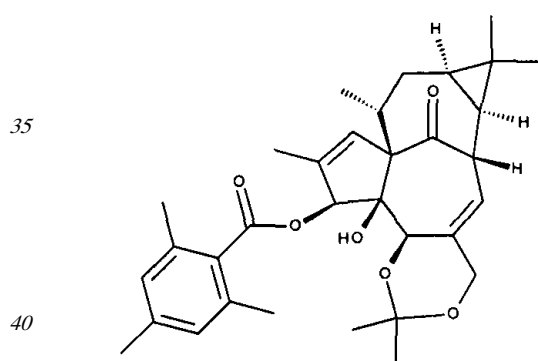


Получение соединения 424

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-изопропоксибензоат) (соединение 424)

Соединение 424 получали согласно процедуре с.

Исходное вещество: 2-изопропоксибензойная кислота.



Получение соединения 425

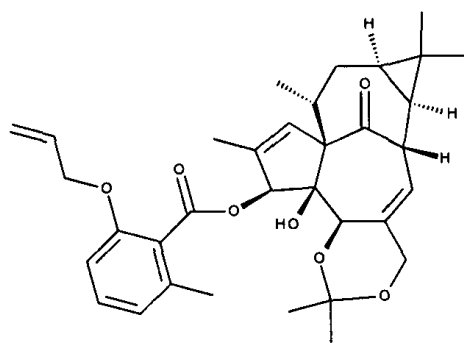
Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2,4,6-триметилбензоат) (соединение 425)

Соединение 425 получали согласно процедуре d.

Исходное вещество: 2,4,6-триметилбензоилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,86 (с, 2H), 6,07 (м, 1H), 5,80 (м, 2H), 4,27-4,08 (м, 4H), 3,37 (с, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,74-

1,64 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,93-0,85 (м, 4H), 0,71-0,63 (м, 1H).

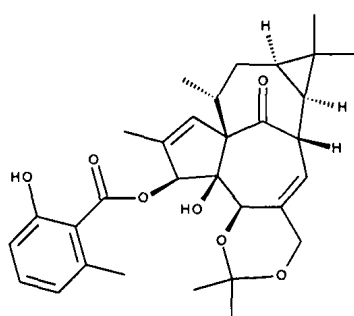


Получение соединения 426

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-аллилокси-6-метилбензоат) (соединение 426)

Соединение 426 получали согласно процедуре d, но с применением микроволновой печи при 100°C в хлороформе в течение 60 мин.

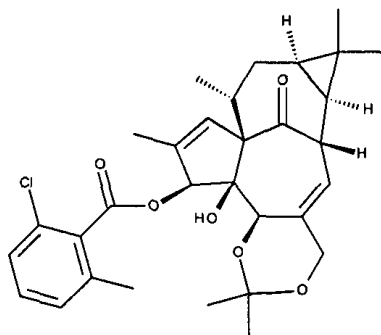
Исходное вещество: 2-аллилокси-6-метилбензоилхлорид, полученный из 2-аллилокси-6-метилбензойной кислоты кипячением с обратным холодильником в избытке тионилхлорида в течение 1 час с последующим выпариванием растворителя и летучих компонентов в вакууме.



Получение соединения 427

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-гидрокси-6-метилбензоат) (соединение 427)

Диэтиламин (0,1 мл) добавляли к дегазированному раствору соединения 426 (260 мг) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (20 мг) в диоксане (5 мл). После перемешивания в течение 1 час при к.т. смесь концентрировали и очищали хроматографией, как описано в процедуре a-d.



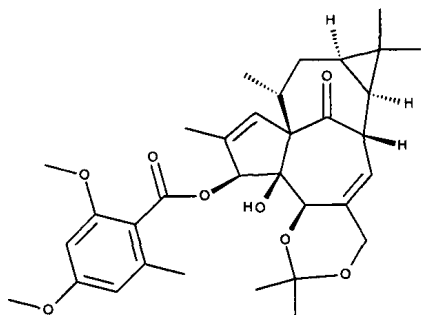
Получение соединения 428

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-хлор-6-метилбензоат) (соединение 428)

Соединение 428 получали согласно процедуре d со следующим изменением: время: 40 мин.

Исходное вещество: 2-хлор-6-метилбензоилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,24-7,19 (м, 2H), 7,15-7,10 (м, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,82-5,80 (м, 2H), 4,27-4,08 (м, 4H), 3,41 (с, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,32-2,21 (м, 1H), 1,86 (д, 3H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,94-0,86 (м, 4H), 0,72-0,64 (м, 1H).



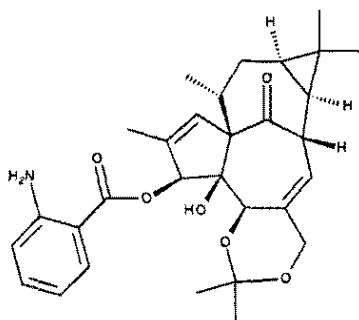
Получение соединения 429

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2,4-диметокси-6-метилбензоат) (соединение 429)

Соединение 429 получали согласно процедуре d со следующим изменением: время: 40 мин.

Исходное вещество: 2,4-диметокси-6-метилбензоилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,38 (д, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,05-6,04 (м, 2H), 5,77-5,75 (м, 1H), 4,37 (д, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,18-4,10 (м, 2H), 4,00 (ушир.с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,51-2,46 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98-0,91 (м, 4H), 0,74-0,66 (м, 1H).

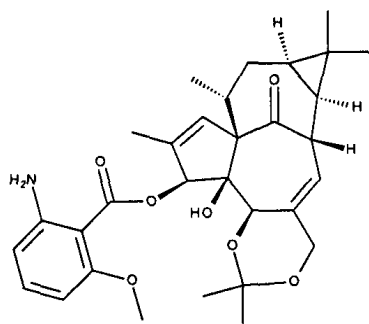


Получение соединения 430

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-аминобензоат) (соединение 430)

Соединение 430 получали согласно процедуре f.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,81 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 6,69-6,64 (м, 2H), 6,10-6,09 (м, 1H), 5,80-5,73 (м, 4H), 4,26-4,12 (м, 3H), 4,06 (ушир.с, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,72-2,63 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 4H), 1,48 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,04-1,02 (м, 6H), 0,95-0,86 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).

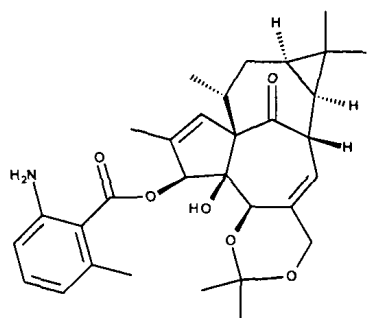


Получение соединения 434

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-амино-6-метоксибензоат) (соединение 434)

Соединение 434 получали согласно процедуре f, заменяя 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион 5-метокси-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дионом.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,16 (т, 1H), 6,32 (дд, 1H), 6,24 (дд, 1H), 6,05 (м, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,77-5,75 (м, 1H), 5,39 (ушир.с, 2H), 4,83 (д, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 4,19-4,09 (м, 2H), 3,99 (ушир.с, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,59-2,53 (м, 1H), 2,34-2,25 (м, 1H), 1,85 (д, 3H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,00-0,90 (м, 4H), 0,76-0,68 (м, 1H).

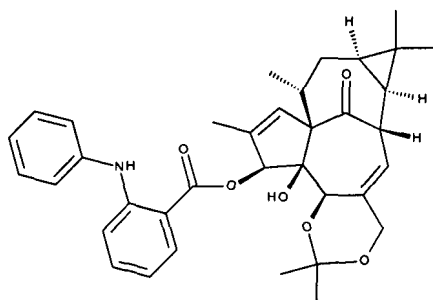


Получение соединения 435

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-амино-6-метилбензоат) (соединение 435)

Соединение 435 получали согласно процедуре f, заменяя 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион 5-метил-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дионом.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,07 (т, 1H), 6,55-6,51 (м, 2H), 6,07 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,83-5,82 (м, 1H), 5,04 (ушир.с, 2H), 4,30-4,10 (м, 4H), 3,49 (с, 1H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,27-2,18 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (д, 3H), 0,94-0,87 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).

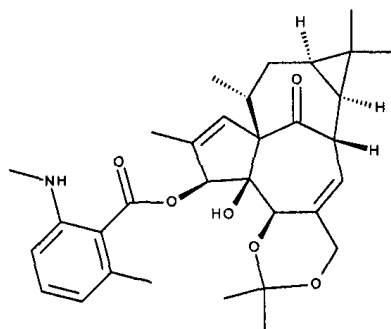


Получение соединения 436

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-фениламинобензоат) (соединение 436)

Соединение 436 получали согласно методике с.

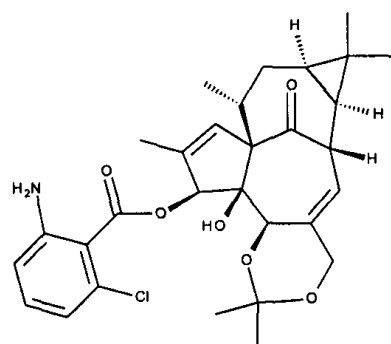
Исходное вещество: 2-фениламинобензойная кислота.



Получение соединения 439

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-метил-6-метиламинобензоат) (соединение 439)

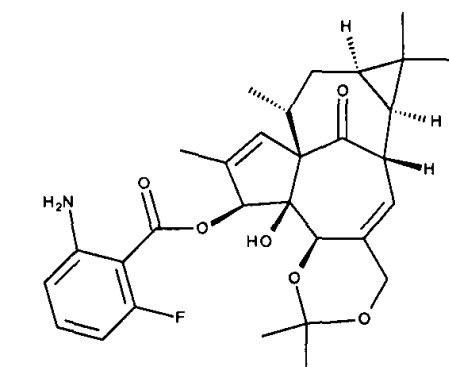
Соединение 439 получали согласно процедуре f, заменяя 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион на 5-метил-1-метил-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион. 5-Метил-1-метил-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион получали согласно процедуре i, заменяя 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион на 5-метил-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион.



Получение соединения 440

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-амино-6-хлорбензоат) (соединение 440)

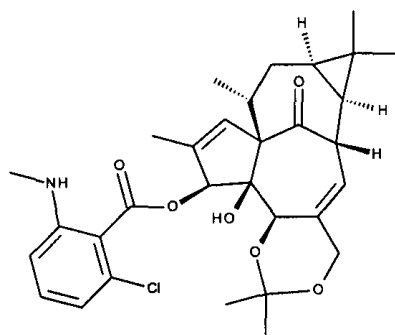
Соединение 440 получали согласно процедуре f, но с заменой 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона на 5-хлор-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион.



Получение соединения 441

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-амино-6-фторбензоат) (соединение 441)

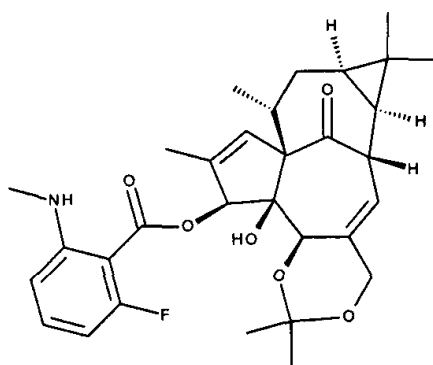
Соединение 441 получали согласно процедуре f, но с заменой 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона на 5-фтор-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион.



Получение соединения 442

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-хлор-6-метиламинобензоат) (соединение 442)

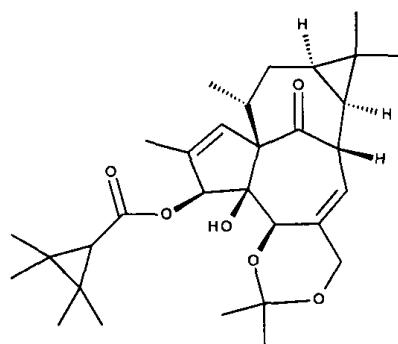
Соединение 442 получали согласно процедуре f, но с заменой 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона на 5-хлор-1-метил-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион. Это соединение получали согласно процедуре i, заменяя 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион на 5-хлор-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион.



Получение соединения 443

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-фтор-6-метиламинобензоат) (соединение 443)

Соединение 443 получали согласно процедуре f, но с заменой 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона на 5-фтор-1-метил-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион. Это соединение получали согласно процедуре i, заменяя 3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион на 5-фтор-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион.

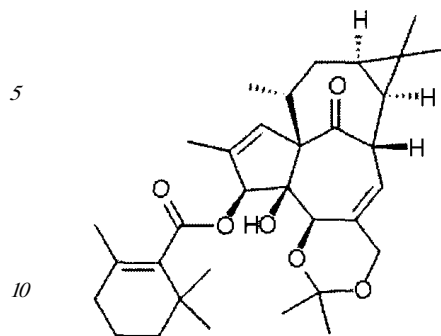


Получение соединения 444

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропилкарбоксилат) (соединение 444)

Соединение 443 получали согласно процедуре с.

Исходное соединение: 2,2,3,3-тетраметилциклопропилкарбоновая кислота.



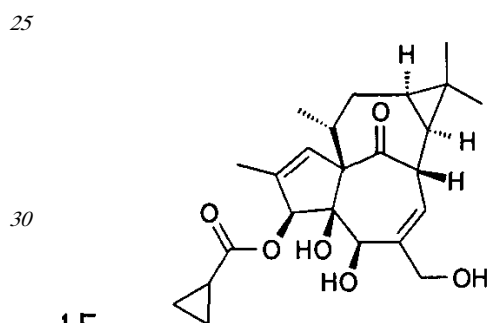
Получение соединения 445

Ингенол-5,20-ацетонид-3-(2,6,6-триметилциклогексен-1-карбоксилат (соединение 445)

Соединение 445 получали согласно процедуре d, но со временем реакции 45 мин.

Исходное вещество: 2,6,6-триметилциклогексен-1-карбонилхлорид, полученный из 2,6,6-триметилциклогексен-1-карбоновой кислоты реакцией с 1,25 экв. оксалилхлорида в дихлорметане и каплей диметилформаида при комнатной температуре в течение 30 мин с последующим выпариванием летучих веществ в вакууме.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,05-6,03 (м, 1H), 5,80-5,77 (м, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,25-4,12 (м, 3H), 4,04-4,03 (м, 1H), 3,32 (с, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,99 (т, 2H), 1,80 (д, 3H), 1,77-1,62 (м, 6H), 1,48-1,40 (м, 8H), 1,13 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,96 (д, 3H), 0,93-0,87 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



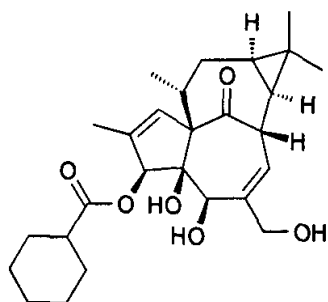
Пример 301

Ингенол-3-(циклопропанкарбоксилат) (соединение 301)

Соединение 301 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 401.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,05-6,02 (м, 2H), 5,47 (с, 1H), 4,19-4,09 (м, 3H), 4,00 (с, 1H), 3,49 (с, 1H), 2,9-2,4 (ушир.с, 2H), 2,55-2,49 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 1,83-1,65 (м, 5H), 1,10 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,09-0,88 (м, 8H), 0,74-0,65 (м, 1H).



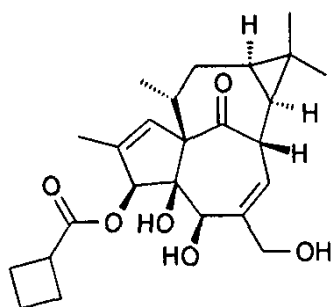
Пример 302

Ингенол-3-(циклогексанкарбоксилат) (соединение 302)

Соединение 302 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 402.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,05-6,01 (м, 2H), 5,45 (с, 1H), 4,16-4,09 (м, 3H), 4,02 (с, 1H), 3,43 (ушир.с, 1H), 2,9-2,2 (ушир.с, 2H), 2,52-2,47 (м, 1H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 1,97-1,90 (м, 2H), 1,81-1,65 (м, 7H), 1,54-1,42 (м, 2H), 1,38-1,22 (м, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



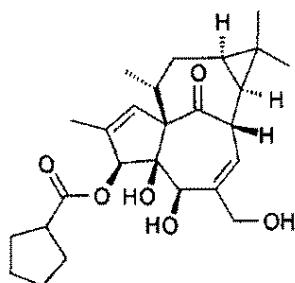
Пример 303

Ингенол-3-(циклобутанкарбоксилат) (соединение 303)

Соединение 303 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 403.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,05-6,02 (м, 2H), 5,45 (с, 1H), 4,19-4,09 (м, 3H), 4,03 (с, 1H), 3,47 (ушир.с, 1H), 3,28-3,17 (м, 1H), 2,8-2,2 (ушир.с, 2H), 2,52-2,47 (м, 1H), 2,38-2,19 (м, 5H), 2,05-1,91 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 4H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (д, 3H), 0,95-0,89 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



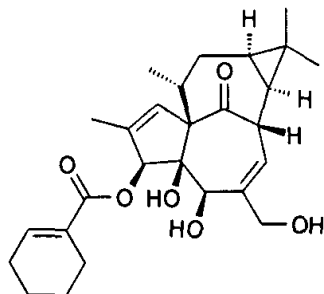
Пример 304

Ингенол-3-(циклопентанкарбоксилат) (соединение 304)

Соединение 305 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 404.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,05-6,02 (м, 2H), 5,45 (с, 1H), 4,19-4,09 (м, 3H), 4,02 (с, 1H), 3,45 (ушир.с, 1H), 3-2 (ушир.с, диффузия, 2H), 2,89-2,78 (м, 1H), 2,54-2,49 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H), 1,95-1,56 (м, 12H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,97-0,88 (м, 1H), 0,73-0,66 (м, 1H).



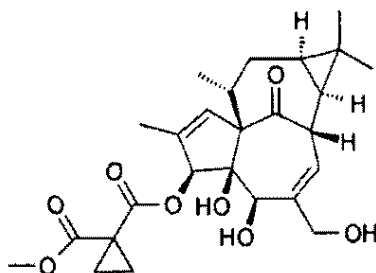
Пример 305

Ингенол-3-(циклогексен-1-карбоксилат) (соединение 305)

Соединение 306 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 405.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,05-7,03 (м, 1H), 6,05-6,02 (м, 2H), 5,52 (с, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,16-4,09 (м, 3H), 4,04 (д, 1H), 3,49 (с, 1H), 2,56-2,49 (м, 2H), 2,29-2,21 (м, 5H), 1,85-1,62 (м, 8H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,98-0,88 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



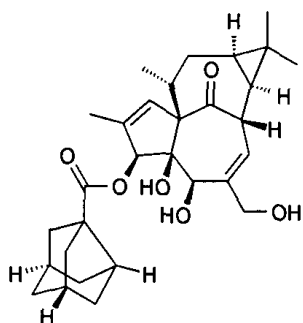
Пример 306

Ингенол-3-(1-метоксикарбонилциклопропилкарбоксилат) (соединение 306)

Соединение 306 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 406.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,09-6,07 (м, 1H), 6,05-6,03 (м, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,31 (д, 1H), 4,20-4,11 (м, 3H), 4,89 (д, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,32 (д, 1H), 2,42-2,27 (м, 3H), 1,85-1,77 (м, 6H), 1,47-1,35 (м, 2H), 1,14 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,99-0,92 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



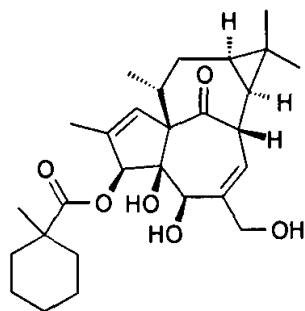
Пример 307

Ингенол-3-(норадамантан-3-карбоксилат) (соединение 307)

Соединение 307 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 407.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,06-6,05 (м, 1H), 6,01-6,00 (м, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,21-4,19 (д, 1H), 4,16-4,09 (м, 3H), 4,05-4,03 (д, 1H), 3,41 (с, 1H), 2,75-2,71 (т, 1H), 2,54-2,49 (м, 1H), 2,32-2,19 (м, 3H), 2,11-2,07 (м, 2H), 1,89-1,71 (м, 7H), 1,67-1,60 (м, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00-0,90 (4H), 0,73-0,66 (м, 1H).



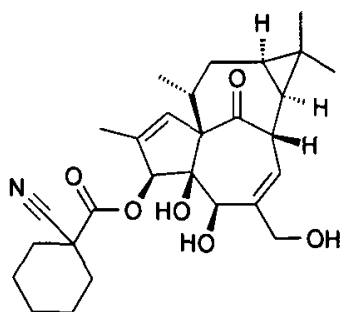
Пример 308

Ингенол-3-(1-метилциклогексанкарбоксилат) (соединение 308)

Соединение 308 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 408.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,06-6,05 (м, 1H), 6,02 (м, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,30 (ушир.с, 1H), 4,15-4,10 (м, 3H), 4,05-4,04 (д, 1H), 3,43 (с, 1H), 2,53-2,43 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 2H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,60-1,20 (м, 8H), 1,21 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,96-0,91 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



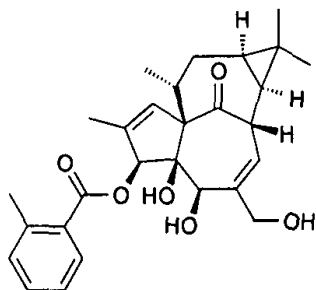
Пример 309

Ингенол-3-(1-цианоциклогексанкарбоксилат) (соединение 309)

Соединение 309 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 409.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,11 (м, 1H), 6,05 (д, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,19-4,13 (м, 3H), 4,04 (д, 1H), 3,54 (с, 1H), 2,61-2,56 (м, 1H), 2,30-2,11 (м, 4H), 1,91-1,60 (м, 11H), 1,27 (ушир.с, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,95-0,89 (м, 1H), 0,74-0,67 (м, 1H).



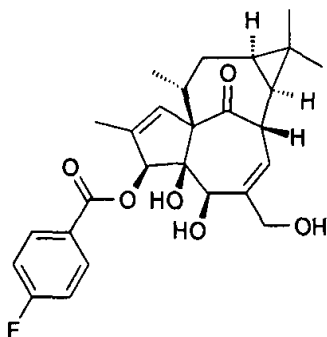
Пример 310

Ингенол-3-(2-метилбензоат) (соединение 310)

Соединение 310 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 410.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,93-7,90 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 6,11-6,09 (м, 1H), 6,07-6,06 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,20-4,09 (м, 4H), 3,61 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,85 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,27 (ушир.с, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 1,00-0,85 (м, 2H), 0,74-0,65 (м, 1H).



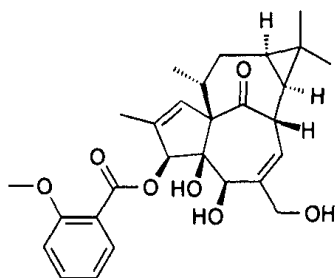
Пример 311

Ингенол-3-(4-фторбензоат) (соединение 311)

Соединение 311 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 411.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,09-8,03 (м, 2H), 7,18-7,11 (м, 2H), 6,12-6,10 (м, 1H), 6,06-6,05 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,23-4,11 (м, 4H), 3,60 (с, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,32-2,21 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,27 (ушир.с, 1H), 1,05-1,02 (м, 9H), 0,95-0,85 (м, 2H), 0,74-0,65 (м, 1H).



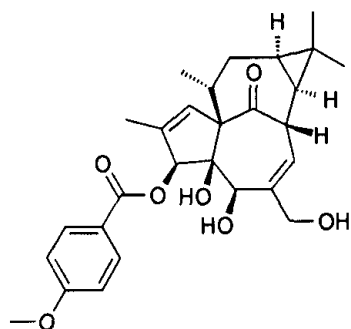
Пример 312

Ингенол-3-(2-метоксибензоат) (соединение 312)

Соединение 312 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 412.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,87 (дд, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,08-6,05 (м, 2H), 5,94 (с, 1H), 4,97 (д, 1H), 4,19-4,13 (м, 3H), 3,95 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,52-2,49 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H), 1,87 (д, 3H), 1,84-1,77 (м, 1H), 1,27 (ушир.с, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,02-0,89 (м, 5H), 0,77-0,69 (м, 1H).



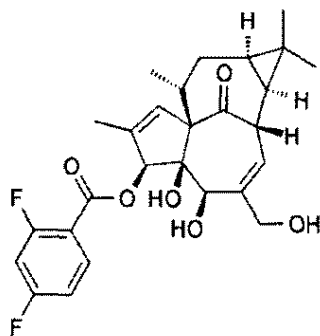
Пример 313

Ингенол-3-(4-метоксибензоат) (соединение 313)

Соединение 313 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 413.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,02-7,97 (м, 2H), 6,98-6,93 (м, 2H), 6,09-6,08 (м, 1H), 6,04-6,03 (м, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,17-4,10 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,57 (с, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,27 (ушир.с, 1H), 1,04-1,02 (м, 9H), 0,98-0,89 (м, 2H), 0,73-0,65 (м, 1H).



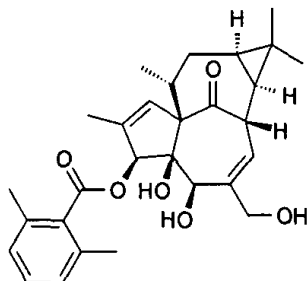
Пример 314

Ингенол-3-(2,4-дифторбензоат) (соединение 314)

Соединение 314 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 414.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,05-7,99 (м, 1H), 7,02-6,87 (м, 2H), 6,11-6,10 (м, 1H), 6,07-6,05 (м, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,23-4,11 (м, 3H), 4,06 (с, 1H), 3,71 (с, 1H), 2,61-2,56 (м, 1H), 2,32-2,22 (м, 1H), 1,85 (д, 3H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,27 (ушир.с, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,99-0,89 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



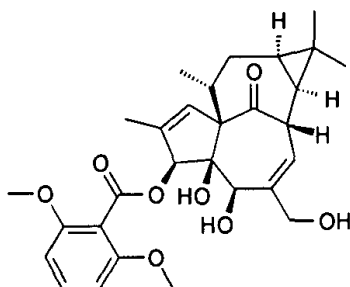
Пример 315

Ингенол-3-(2,6-диметилбензоат) (соединение 315)

Соединение 315 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 415.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,24-7,19 (м, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,09-6,08 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 4,34 (ушир.с, 1H), 4,23-4,12 (м, 4H), 3,74 (с, 1H), 2,51-2,43 (м, 1H), 2,37 (с, 6H), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,85 (ушир.с, 3H), 1,75-1,68 (м, 1H), 1,59 (с, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,95-0,89 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



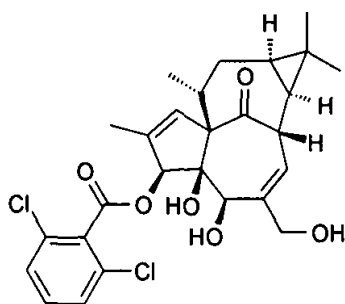
Пример 316

Ингенол-3-(2,6-диметоксибензоат) (соединение 316)

Соединение 316 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 416.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,36 (т, 1H), 6,63 (д, 2H), 6,13 (с, 1H), 6,06-6,04 (м, 2H), 4,76 (д, 1H), 4,17-4,11 (м, 3H), 3,97-3,94 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,20 (д, 1H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,84 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,60 (с, 1H), 1,13 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,03-0,94 (м, 1H), 0,94 (д, 3H), 0,74-0,65 (м, 1H).



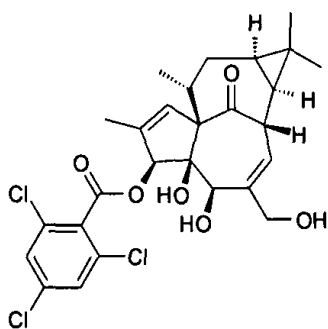
Пример 317

Ингенол-3-(2,6-дихлорбензоат) (Соединение 317)

Соединение 317 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 417.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,29 (м, 3H), 6,10-6,05 (м, 2H), 5,99 (с, 1H), 4,21-4,13 (м, 3H), 4,07-4,00 (м, 2H), 3,66 (с, 1H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 2H), 1,88 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97-0,85 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



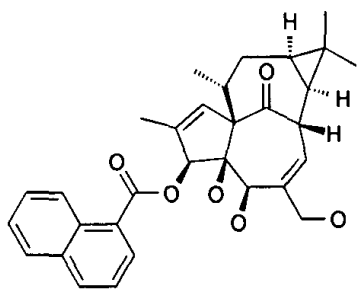
Пример 318

Ингенол-3-(2,4,6-трихлорбензоат) (соединение 318)

Соединение 318 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 418.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (с, 2H), 6,11-6,10 (м, 1H), 6,07 (д, 1H), 4,26-4,13 (м, 3H), 4,10-4,05 (м, 2H), 3,62 (с, 1H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,16-2,12 (м, 1H), 1,88 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,56 (с, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97-0,85 (м, 4H), 0,73-0,85 (м, 1H).



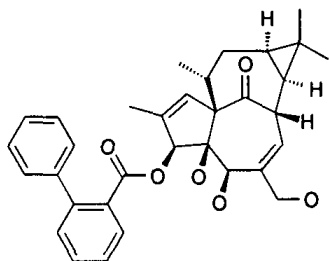
Пример 319

Ингенол-3-(нафталин-1-карбоксилат) (соединение 319)

Соединение 319 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 419.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,95 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,64-7,50 (м, 3H), 6,13-6,14 (м, 1H), 6,05 (д, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,59 (ушир.с, 1H), 4,23-4,16 (м, 3H), 3,73 (с, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,52 (ушир.с, 1H), 2,36-2,27 (м, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,27 (ушир.с, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,03 (д, 3H), 0,97-0,86 (м, 1H), 0,74-0,67 (м, 1H).



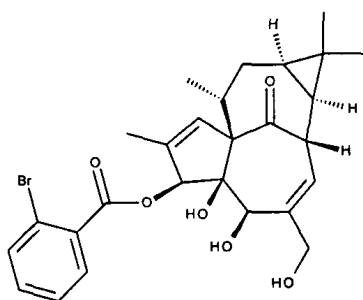
Пример 320

Ингеол-3-(2-фенилбензоат) (соединение 320)

Соединение 320 получали согласно методике е.

Исходное вещество: соединение 420.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (дд, 1H), 7,56 (дт, 1H), 7,49-7,35 (м, 7H), 5,99 (д, 1H), 5,92 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,10-4,06 (м, 2H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,52 (д, 1H), 2,70 (с, 1H), 2,31-2,27 (м, 1H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,70 (д, 3H), 1,66-1,57 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,91-0,81 (м, 5H), 0,69-0,60 (м, 1H).



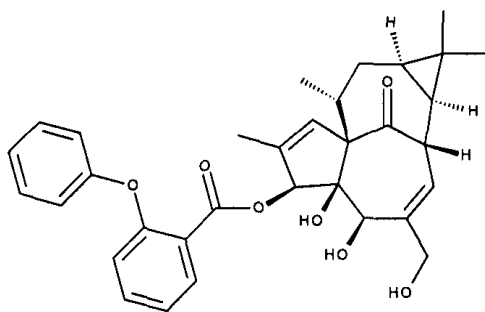
Пример 321

Ингеол-3-(2-бромбензоат) (соединение 321)

Соединение 321 получали согласно процедуре е, но с изменением температуры реакции до 37°C.

Исходное вещество: соединение 421.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,82 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,44-7,33 (м, 2H), 6,11-6,10 (м, 1H), 6,08-6,06 (м, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,23-4,14 (м, 4H), 4,10-4,08 (м, 1H), 3,75 (с, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,38-2,23 (м, 2H), 1,86 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,95-0,86 (м, 1H), 0,74-0,65 (м, 1H).



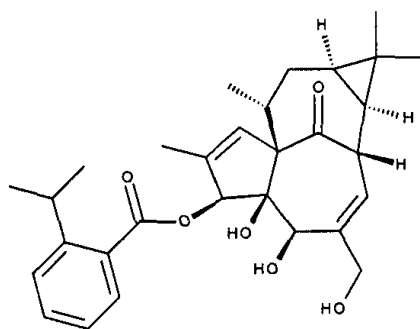
Пример 322

Ингенол-3-(2-феноксибензоат) (соединение 322)

Соединение 322 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 422.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,01-7,99 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 3H), 7,25-7,14 (м, 2H), 7,10-7,07 (м, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,05-6,04 (м, 1H), 6,00-5,99 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,15-4,09 (м, 2H), 4,00-3,92 (м, 2H), 3,25-3,28 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 2H), 1,87 (с, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,22-1,14 (м, 1H), 1,00 (с, 3H), 0,89-0,83 (м, 7H), 0,58-0,50 (м, 1H).



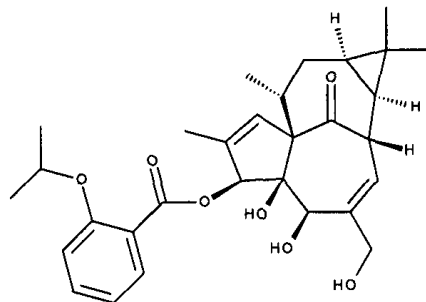
Пример 323

Ингенол-3-(2-изопропилбензоат) (соединение 323)

Соединение 323 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 423.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,74-7,71 (м, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 6,10-6,05 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,22-4,12 (м, 4H), 3,75 (септет, 1H), 3,65 (с, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,40-2,25 (м, 2H), 1,84 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,26 (2д, 6H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,95-0,86 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



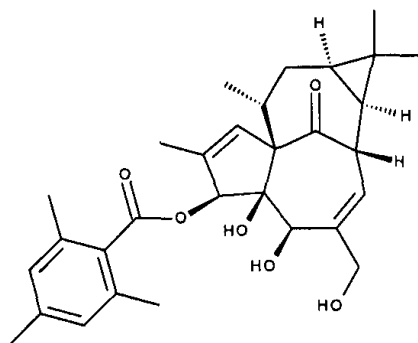
Пример 324

Ингенол-3-(2-изопропоксибензоат) (соединение 324)

Соединение 324 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 424.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (дд, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,04-6,99 (м, 2H), 6,07-6,04 (м, 2H), 5,92 (с, 1H), 4,70 (септет, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,18-4,09 (м, 3H), 3,96 (д, 1H), 3,30 (д, 1H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,35-2,26 (м, 2H), 1,86 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,44 (д, 3H), 1,35 (д, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,01-0,94 (м, 4H), 0,75-0,67 (м, 1H).



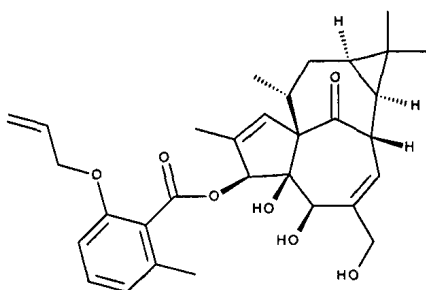
Пример 325

Ингенол-3-(2,4,6-триметилбензоат) (соединение 325)

Соединение 325 получали процедуре е.

Исходное вещество: соединение 425.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,88 (с, 2H), 6,07-6,08 (м, 2H), 5,79 (с, 1H), 6,37 (д, 1H), 4,22-4,10 (м, 4H), 3,73 (с, 1H), 2,54-2,39 (м, 2H), 2,33 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 2,28-2,21 (м, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,75-1,66 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96-0,88 (м, 4H), 0,72-0,64 (м, 1H).



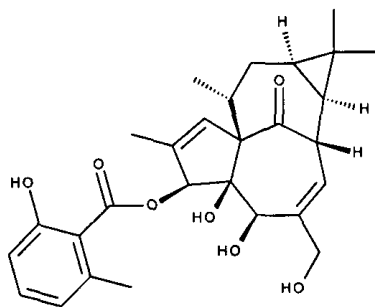
Пример 326

Ингенол-3-(2-аллилокси-6-метилбензоат) (соединение 326)

Соединение 326 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 426.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,27 (т, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,09-5,94 (м, 3H), 5,39-5,29 (м, 3H), 4,65-4,63 (м, 2H), 4,43 (д, 1H), 4,19-4,07 (м, 3H), 3,96 (м, 1H), 3,30 (д, 1H), 2,37-2,32 (м, 5H), 2,25-2,16 (м, 1H), 1,84 (д, 3H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,99-0,91 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).

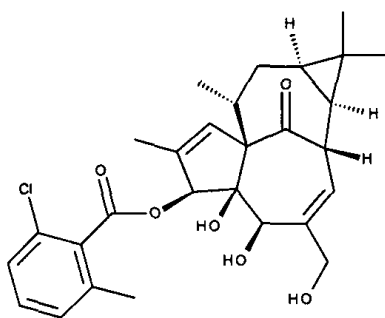


Пример 327

Ингенол-3-(2-гидрокси-6-метилбензоат) (соединение 327)

Соединение 427 (30 мг) растворяли в метаноле (1,0 мл) и добавляли две капли конц. HCl. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 час и добавляли толуол (5 мл). Раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией, как описано в процедуре е, получая при этом указанное в заголовке соединение.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,70 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,14 (м, 1H), 6,09 (д, 1H), 5,85 (с, 1H), 4,25-4,11 (м, 4H), 3,89 (с, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,5-2,2 (ушир.с, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 1,86 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,96-0,89 (м, 2H), 0,74-0,66 (м, 1H).



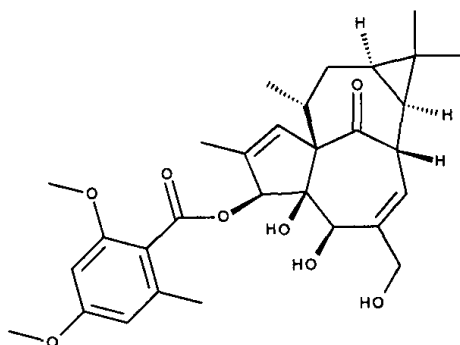
Пример 328

Ингенол-3-(2-хлор-6-метилбензоат) (соединение 328)

Соединение 328 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 428.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,26-7,23 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 1H), 6,09-6,07 (м, 2H), 5,91 (с, 1H), 4,20-4,08 (м, 5H), 3,78 (с, 1H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,40-2,35 (м, 4H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,88 (д, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97-0,90 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



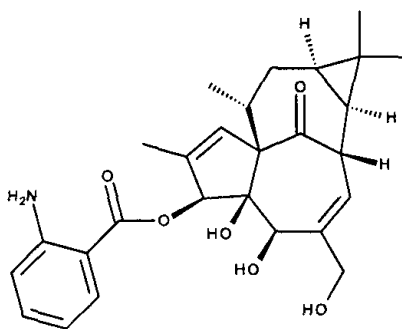
Пример 329

Ингенол-3-(2,4-диметокси-6-метилбензоат) (соединение 329)

Соединение 329 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 429.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,41 (д, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,08 (с, 1H), 6,06-6,04 (м, 2H), 4,93 (д, 1H), 4,17-4,11 (м, 3H), 3,95 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,24 (д, 1H), 2,40-2,23 (м, 6H), 1,82 (с, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,14 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,00-0,93 (м, 4H), 0,75-0,67 (м, 1H).



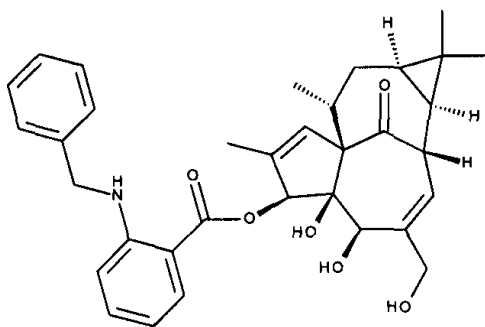
Пример 330

Ингенол-3-(2-аминобензоат) (соединение 330)

Соединение 330 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 430.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,80 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 6,70-6,65 (м, 2H), 6,10-6,09 (м, 1H), 6,06 (д, 1H), 5,76 (ушир.с, 2H), 5,52 (с, 1H), 4,34 (ушир.с, 1H), 4,19-4,11 (м, 4H), 3,57 (с, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 2H), 1,83 (д, 3H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05-1,02 (м, 6H), 0,95-0,86 (м, 1H), 0,74-0,67 (м, 1H).



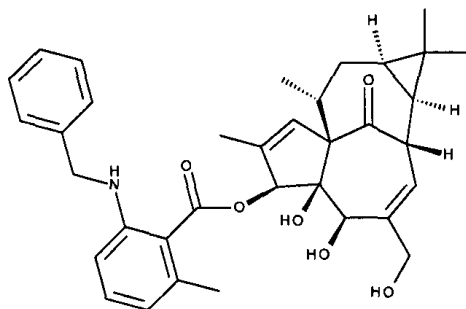
Пример 331

Ингенол-3-(2-бензиламинобензоат) (соединение 331)

Соединение 331 получали согласно процедуре g.

Исходное альдегидное вещество: бензальдегид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (т, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,38-7,24 (м, 6H), 6,67-6,60 (м, 2H), 6,01-6,05 (м, 2H), 5,73 (с, 1H), 4,46 (д, 2H), 4,32 (ушир.с, 1H), 4,19-4,10 (м, 4H), 3,58 (с, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,33-2,22 (м, 2H), 1,83 (д, 3H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05-1,02 (м, 6H), 0,98-0,85 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



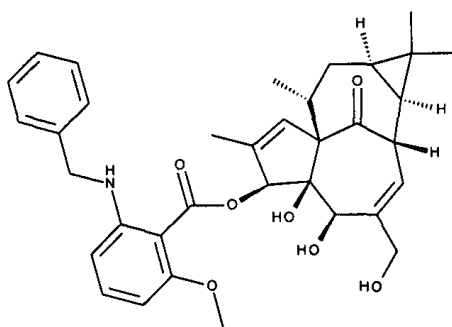
Пример 332

Ингенол-3-(2-бензиламино-6-метилбензоат) (соединение 332)

Соединение 332 получали согласно процедуре g, но с заменой ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-аминобензоата) на ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-амино-6-метилбензоат).

Исходное альдегидное вещество: бензальдегид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,32-7,22 (м, 6H), 7,09 (дд, 1H), 6,91 (ушир.с, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,08-6,06 (м, 2H), 5,82 (с, 1H), 4,53 (ушир.с, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,18-4,13 (м, 4H), 3,85 (с, 1H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,25-2,16 (м, 1H), 1,81 (с, 3H), 1,63-1,58 (м, 1H), 1,03 (с, 6H), 0,93-0,85 (м, 4H), 0,68-0,60 (м, 1H).



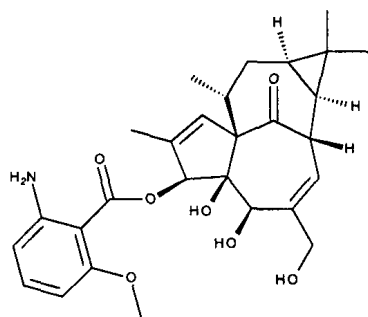
Пример 333

Ингенол-3-(2-бензиламино-6-метоксибензоат) (соединение 333)

Соединение 333 получали согласно процедуре g, но с заменой ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-аминобензоата) на ингенол-5,20-ацетонид-3-(2-амино-6-метоксибензоат).

Исходное альдегидное вещество: бензальдегид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,47 (т, 1H), 7,36-7,17 (м, 6H), 6,31 (д, 1H), 6,25 (д, 1H), 6,07-6,05 (м, 2H), 5,99 (с, 1H), 5,31 (д, 1H), 4,43 (д, 2H), 4,18-4,12 (м, 3H), 3,94 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,16 (д, 1H), 2,50-2,45 (м, 1H), 2,38-2,27 (м, 2H), 1,85 (д, 3H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,90-0,85 (м, 1H), 0,77-0,69 (м, 1H).



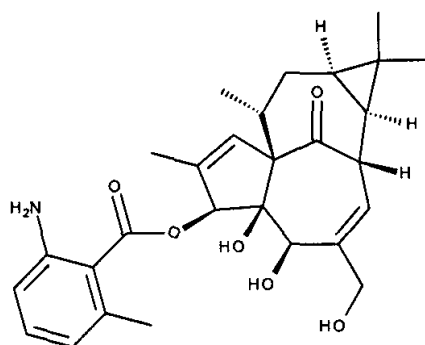
Пример 334

Ингенол-3-(2-амино-6-метоксибензоат) (соединение 334)

Соединение 334 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 434.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,18 (т, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,26 (дд, 1H), 6,07-6,05 (м, 2H), 5,98 (с, 1H), 5,37 (ушир.с, 2H), 5,29 (д, 1H), 4,16-4,11 (м, 3H), 3,94 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,14 (д, 1H), 2,50-2,42 (м, 1H), 2,38-2,25 (м, 2H), 1,86 (д, 3H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 0,96 (д, 3H), 0,90-0,85 (м, 1H), 0,77-0,71 (м, 1H).



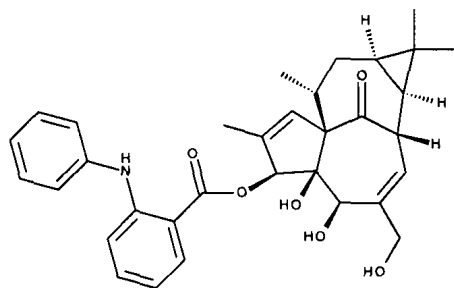
Пример 335

Ингенол-3-(2-амино-6-метилбензоат) (соединение 335)

Соединение 335 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 435.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,09 (т, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 6,08-6,07 (м, 2H), 5,82 (с, 1H), 5,00 (ушир.с, 3H), 4,20-4,12 (м, 4H), 2,62-2,54 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,29-2,20 (м, 1H), 2,00 (с, 1H), 1,81 (с, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,70 (ушир.с, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98-0,90 (м, 4H), 0,74-0,65 (м, 1H).



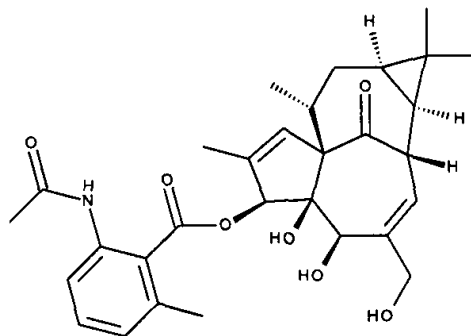
Пример 336

Ингенол-3-(2-фениламинобензоат) (соединение 336)

Соединение 336 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 436.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,37 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,37-7,31 (м, 3H), 7,25-7,23 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,78-6,73 (м, 1H), 6,12 (м, 1H), 6,07 (д, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,44 (д, 1H), 4,21-4,11 (м, 4H), 3,63 (с, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 2H), 1,85 (д, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,57 (с, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05-1,03 (м, 6H), 0,98-0,85 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



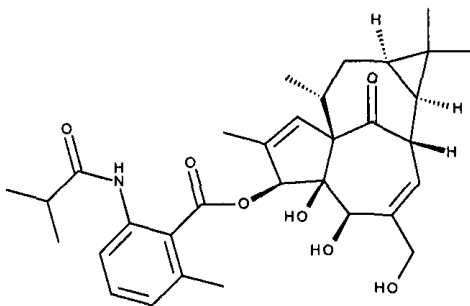
Пример 337

Ингенол-3-(2-ацетиламино-6-метилбензоат) (соединение 337)

Соединение 337 получали согласно процедуре h.

Исходное вещество: ацетилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (ушир.с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,11-6,09 (м, 2H), 5,92 (с, 1H), 4,67 (ушир.с, 1H), 4,22-4,12 (м, 5H), 2,55-2,47 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,33-2,16 (м, 5H), 1,84 (д, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98-0,85 (м, 4H), 0,75-0,67 (м, 1H).



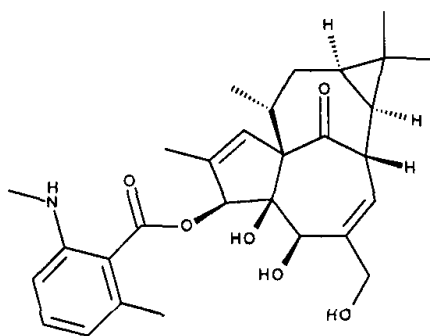
Пример 338

Ингенол-3-(2-метил-6-(2-метилпропаноиламино)бензоат) (соединение 338)

Соединение 338 получали согласно процедуре h.

Исходное вещество: 2-метилпропаноилхлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (ушир.с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,13-7,12 (м, 1H), 6,09 (д, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,39 (ушир.с, 1H), 4,20 (м, 5H), 2,60-2,49 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,32-2,21 (м, 2H), 1,86 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,23 (д, 3H), 1,21 (д, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,91-0,86 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



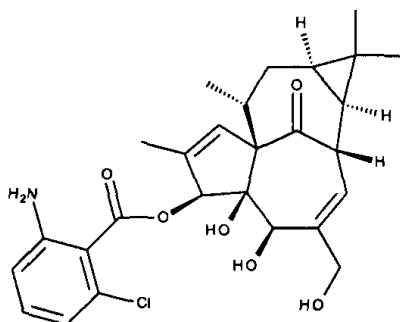
Пример 339

Ингенол-3-(2-метил-6-метиламинобензоат) (соединение 339)

Соединение 339 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 439.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,20 (дд, 1H), 6,53-6,40 (м, 3H), 6,08-6,07 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 4,66 (ушир.с, 1H), 4,23-4,11 (м, 4H), 3,96 (ушир.с, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,60-2,45 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,34-2,25 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



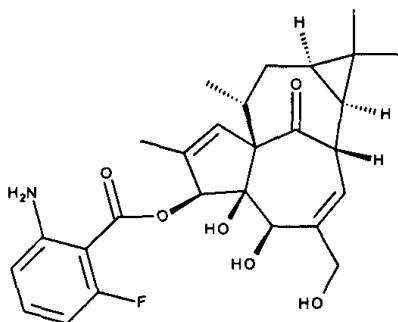
Пример 340

Ингенол-3-(2-амино-6-хлорбензоат) (соединение 340)

Соединение 340 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 440.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,10 (т, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,08-6,07 (м, 2H), 5,95 (с, 1H), 5,04 (м, 2H), 4,23-4,09 (м, 5H), 5,61-5,56 (м, 1H), 2,45 (ушир.с, 1H), 2,26-2,17 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,63 (ушир.с, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98-0,90 (м, 4H), 0,75-0,67 (м, 1H).



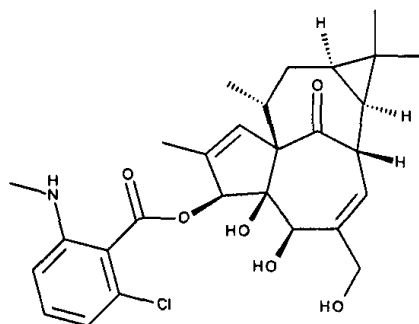
Пример 341

Ингенол-3-(2-амино-6-фторбензоат) (соединение 341)

Соединение 341 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 441.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,23-7,15 (м, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,38 (дд, 1H), 6,09-6,06 (м, 2H), 5,88 (с, 1H), 5,80 (ушир.с, 2H), 4,22-4,11 (м, 3H), 4,01 (с, 1H), 3,90 (ушир.с, 1H), 3,60 (ушир.с, 1H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H), 1,86 (д, 3H), 1,84-1,77 (м, 1H), 1,65 (ушир.с, 1H), 1,11 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,00-0,90 (м, 4H), 0,76-0,69 (м, 1H).



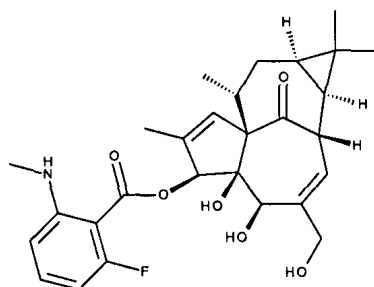
Пример 342

Ингенол-3-(2-хлор-6-метиламинобензоат) (соединение 342)

Соединение 342 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 442.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,22 (т, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,21 (ушир.с, 1H), 6,09-6,07 (м, 2H), 5,93 (с, 1H), 4,33 (ушир.с, 1H), 4,23-4,10 (м, 4H), 2,83 (с, 3H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,43 (ушир.с, 1H), 2,32-2,22 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 4H), 1,65 (ушир.с, 1H), 1,11 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,99-0,90 (м, 4H), 0,75-0,67 (м, 1H).



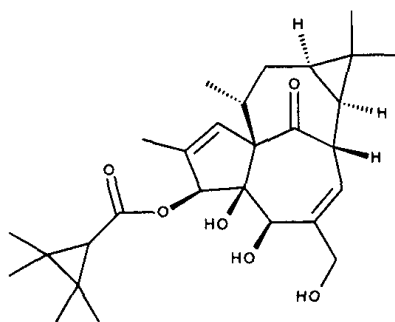
Пример 343

Ингенол-3-(2-фтор-6-метиламинобензоат) (соединение 343)

Соединение 343 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 443.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,65-7,61 (м, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,37-6,30 (м, 1H), 6,08-6,06 (м, 2H), 5,87 (с, 1H), 4,19-4,13 (м, 2H), 4,00 (д, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,58 (с, 1H), 2,90 (д, 3H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,30-2,22 (м, 2H), 1,85 (д, 3H), 1,84-1,77 (м, 1H), 1,62 (с, 1H), 1,11 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,99-0,90 (м, 4H), 0,76-0,69 (м, 1H).

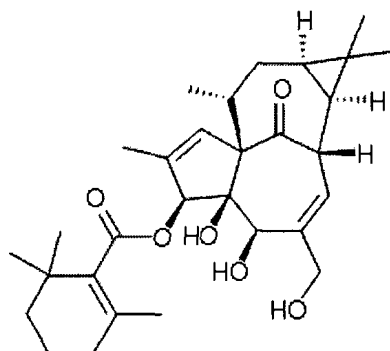


Пример 344

Ингенол-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропилкарбоксилат) (соединение 344)

Соединение 344 получали согласно процедуре примера 327, но заменяя соединение 427 на соединение 444.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,05-6,04 (м, 1H), 6,00 (м, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,15-4,09 (м, 3H), 4,00 (с, 1H), 3,41 (с, 1H), 2,56-2,47 (м, 1H), 2,42-2,23 (м, 2H), 1,98-1,85 (ушир.с, 1H), 1,82-1,58 (м, 5H), 1,26-1,25 (м, 6H), 1,22 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,99-0,86 (м, 4H), 0,74-0,66 (м, 1H).



Пример 345

Ингенол-3-(2,6,6-триметилциклогексен-1-карбоксилат) (соединение 345)

Соединение 345 получали согласно процедуре е.

Исходное вещество: соединение 445.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,06-6,03 (м, 2H), 5,57 (с, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,20-4,06 (м, 4H), 3,69 (с, 1H), 2,68 (ушир.с, 1H), 2,56-2,51 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,00 (т, 2H), 1,81 (д, 3H), 1,78-1,63 (м, 6H), 1,49-1,45 (м, 2H), 1,13 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,97-0,89 (м, 4H), 0,72-0,65 (м, 1H).

Пример 1

Анализ окислительного взрыва нейтрофилов

PMN (полиморфно-ядерные лейкоциты) выделяли и очищали из свежей лейкоцитарной пленки последовательным осаждением, центрифугированием в градиенте плотности и лизисом загрязняющих эритроцитов. Лейкоцитарные пленки инкубировали с 2% метоцела в течение 30-45 мин для дифференциального осаждения эритроцитов.

Обогащенный лейкоцитами супернатант переносили в пробирки для лимфопрепаратов для удаления моноклеарных клеток центрифугированием в градиенте плотности (400xg, 30 мин). Осадок ресуспендировали и любые оставшиеся эритроциты лизировали с применением 0,2% раствора NaCl в течение 30 сек перед восстановлением

изотоничности добавлением 1,2% NaCl. Эту стадию повторяли до тех пор, пока осадок клеток не оказывался относительно свободным от эритроцитов. Клетки ресуспендировали в DPBS (физиологический раствор, забуференный фосфатом Дульбекко) (без Ca^{2+} , Mg^{2+}) и концентрацию доводили до $1,4 \times 10^6$ клеток/мл в HBSS (сбалансированном солевом растворе Хэнкса) (с Ca^{2+} , Mg^{2+}), содержащем 0,1% BSA (бычьего сывороточного альбумина) и 5 мМ глюкозу непосредственно перед началом анализа. Титрованный эталон и испытуемые соединения предварительно смешивали с HE (гидроэтидином) (до конечной концентрации анализа 10 мкМ) перед добавлением к 96-луночным планшетах, содержащим $2,5 \times 10^5$ клеток. После 40 мин инкубации при комнатной температуре изменения в респираторном бурсте оценивали измерением флуоресценции при 579 нм (возбуждение: 485 нм) при помощи аппарата для прочтения планшетов Envision.

Кривые титрования испытуемых соединений подгоняли к 4-параметрической сигмоидальной кривой после нормализации действия испытуемого соединения относительно действия позитивного контроля (5×10^{-7} М PEP0005). Rel EC₅₀ означает концентрацию испытуемого соединения, продуцирующего действие, которое является средним между подогаанным верхним и нижним действием. Abs EC₅₀ является концентрацией испытуемого соединения, которая вызывает реакцию, соответствующую 50% максимального действия, связанного с позитивным контролем (5×10^{-7} М PEP0005).

Пример 2

Анализ высвобождения цитокинов HeKa (IL-8)

Первичные эпидермальные кератиноциты человека, HeKa, высевали (10000 клеток/лунка) в 96-луночных планшетах за день до анализа. Испытуемые соединения разводили в ДМСО (диметилсульфоксиде) и далее разводили в среде для проведения анализа и переносили пипеткой в лунки 96-луночных планшетов, содержащие клетки HeKa. Планшеты инкубировали в течение 6 час при 37°C в увлажненном воздухе с 5% CO₂. Планшеты кратковременно центрифугировали для осаждения клеток при 4°C, супернатант удаляли и анализировали с использованием анализа цитокинов по 4-пятнам с применением мезо-шкалы обнаружения (MSD) (провоспалительный ультрачувствительный набор II, MSD, MD, USA). В анализе MSD применяли формат сэндвич-иммуноанализа, где антитела захвата покрывали в массиве определенного паттерна на дне лунок 4-Spot-Multi-MSD-планшета. Стандартные образцы также инкубировали в MULTI-SPOT-планшетах, и цитокин (IL-8) связывался с его соответствующим пятном захвата антитела. Уровень цитокинов количественно определяли на визуализаторе SECTORTM с применением цитокинспецифической детекции антитела, меченного MSD SULFO-TAGTM-реагентом.

Кривые титрования испытуемого соединения подгоняли к 4-параметрической сигмоидальной кривой после нормализации действия испытуемого соединения относительно действия позитивного контроля ($1,5 \times 10^{-7}$ М PEP0005). Rel EC₅₀ означает концентрацию испытуемого соединения, продуцирующего действие, которое является средним между подогаанным верхним и нижним действием. Abs EC₅₀ является концентрацией испытуемого соединения, которая вызывает реакцию, соответствующую 50% максимального действия, связанного с позитивным контролем ($1,5 \times 10^{-7}$ М PEP0005).

Пример 3

Анализ некроза

Клетки HeLa (ATCC CCL-002) выращивали в минимальной эссенциальной среде (каталог Invitrogen № 42360), содержащей 10% фетальную телячью сыворотку, 100 МЕ/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. 4000-6000 клеток высевали в 96-луночных черных планшетах ViewPlates с прозрачным дном (Perkin Elmer) в 100 мкл среды и инкубировали на протяжении ночи. Соединения растворяли и предварительно разводили в ДМСО в 96-луночных полипропиленовых планшетах (Greiner) при диапазоне концентраций от 15 мкМ до 600 мкМ. Во время эксперимента планшеты с клетками помещали на блоки нагревания при 37°C, среду удаляли и 40 мкл свежей, предварительно нагретой среды добавляли на каждую лунку. Клетки инкубировали в течение 15 мин перед добавлением соединений. Параллельно 3 мкл соединений разводили 197 мкл питательной среды на устройстве для пипетирования Tecan freedom-EVO с применением скорости пипетирования 250 мкл/сек для гарантирования эффективного перемешивания высококонцентрированных растворов соединений с водной фазой. Эти предварительно разбавленные смеси планшетов затем уравнивали при нагревании на блоках нагревания при 37°C в течение 10 мин. 80 мкл предварительно разведенного соединения переносили вручную в соответствующие лунки, содержащие клетки HeLa с получением концентрации соединения от 10 мкМ до 400 мкМ. Контрольными условиями были 1% ДМСО в питательной среде (100% жизнеспособности) и 400 мкМ мебутат ингеннола в питательной среде (0% жизнеспособности). Планшеты инкубировали на блоках нагревания при 37°C в течение 30 мин. В конце инкубирования к каждой лунке добавляли 10 мкл реагента PrestoBlue (Invitrogen), планшеты герметизировали черным уплотнителем с последующей инкубацией при 37°C в течение 10 мин при осторожном встряхивании (150 об./мин). Затем планшеты выдерживали при комнатной температуре в течение 20-30 мин. Планшеты сразу считывали на флуоресцентном аппарате для прочтения планшетов Envision (Perkin Elmer) с возбуждением при 535 нм и излучением при 630 нм. Кривые титрования испытуемых соединений подгоняли к сигмоидальной кривой с четырьмя параметрами после нормализации действия испытуемого соединения относительно действия позитивного контроля (4×10^{-4} М РЕР0005/мебутат ингеннола). AbsEC₅₀ означает концентрацию испытуемого соединения, продуцирующую 50% действия.

Соединения настоящего изобретения испытывали в анализе окислительного взрыва нейтрофилов согласно описанию в примере 1, в анализе высвобождения цитокинов HeKa согласно описанию в примере 2 и в анализе некроза согласно описанию в примере 3.

Диапазоны величин Rel EC₅₀ окислительного взрыва нейтрофилов:

* указывает, что величины Rel EC₅₀ ≥ 100 нМ

** указывает, что величины Rel EC₅₀ ≥ 20 нМ и < 100 нМ

*** указывает, что величины Rel EC₅₀ < 20 нМ

Диапазоны величин Rel EC₅₀ (IL-8) высвобождения цитокинов HeKa

* указывает, что величины Rel EC₅₀ ≥ 100 нМ

** указывает, что величины Rel EC₅₀ ≥ 20 нМ и < 100 нМ

*** указывает, что величины Rel EC₅₀ < 20 нМ

Диапазоны величин EC₅₀ некроза HeLa

* указывает, что величины EC₅₀ ≥ 350 мкМ

** указывает, что величины $EC_{50} \geq 150$ мкМ и < 350 мкМ

*** указывает, что величины $EC_{50} < 150$ мкМ

	Название и номер соединения	Диапазон Rel EC_{50} окислительных взрывов нейтрофилов	Диапазон Rel EC_{50} вы-свобождения цитокинов HeKa (IL-8)	Диапазон EC_{50} некроза HeLa
5	Ингенол-3-(циклопропанкарбоксилат) (соединение 301)	**	*	-
	Ингенол-3-(циклогексанкарбоксилат) (соединение 302)	***	**	**
	Ингенол-3-(циклобутанкарбокси-лат) (соединение 303)	***	*	-
	Ингенол-3-(циклопентанкарбоксилат) (соединение 304)	***	**	-
10	Ингенол-3-(циклогексен-1-карбоксилат) (соединение 305)	***	***	-
	Ингенол-3-(1-метоксикарбонилциклопропилкарбоксилат) (соединение 306)	**	*	*
	Ингенол-3-(норадамантан-3-карбокси-лат) (соединение 307)	***	***	**
	Ингенол-3-(1-метилциклогексанкарбокси-лат) (соединение 308)	***	***	***
	Ингенол-3-(1-цианоциклогексанкарбокси-лат) (соединение 309)	***	-	-
15	Ингенол-3-(2-метилбензоат) (соединение 310)	***	***	-
	Ингенол-3-(4-фторбензоат) (соединение 311)	***	***	***
	Ингенол-3-(2-метоксибензоат) (соединение 312)	***	**	***
	Ингенол-3-(4-метоксибензоат) (соединение 313)	***	***	***
	Ингенол-3-(2,4-дифторбензоат) (соединение 314)	***	***	***
	Ингенол-3-(2,6-диметилбензоат) (соединение 315)	***	**	***
	Ингенол-3-(2,6-диметоксибензоат) (соединение 316)	**	**	**
20	Ингенол-3-(2,6-дихлорбензоат) (соединение 317)	**	***	-
	Ингенол-3-(2,4,6-трихлорбензоат) (соединение 318)	**	***	-
	Ингенол-3-(нафталин-1-карбоксилат) (соединение 319)	***	***	***
	Ингенол-3-(2-фенилбензоат) (соединение 320)	***	***	***
	Ингенол-3-(2-бромбензоат) (соединение 321)	***	***	***
	Ингенол-3-(2-феноксибензоат) (соединение 322)	***	***	***
25	Ингенол-3-(2-изопропилбензоат) (соединение 323)	***	***	***
	Ингенол-3-(2-изопропоксибензоат) (соединение 324)	***	***	***
	Ингенол-3-(2,4,5-триметилбензоат) (соединение 325)	***	***	***
	Ингенол-3-(2-аллилокси-6-метилбензоат) (соединение 326)	***	-	***
	Ингенол-3-(2-гидрокси-6-метилбензоат) (соединение 327)	***	-	**
	Ингенол-3-(2-хлор-6-метилбензоат) (соединение 328)	***	-	***
30	Ингенол-3-(2,4-диметокси-6-метилбензоат) (соединение 329)	***	-	***
	Ингенол-3-(2-аминобензоат) (соединение 330)	***	***	**
	Ингенол-3-(2-бензиламинобензоат) (соединение 331)	***	***	***
	Ингенол-3-(2-бензиламино-6-метилбензоат) (соединение 332)	**	***	***
	Ингенол-3-(2-бензиламино-6-метоксибензоат) (соединение 333)	**	***	***
	Ингенол-3-(2-амино-6-метоксибензоат) (соединение 334)	**	**	-
35	Ингенол-3-(2-амино-6-метилбензоат) (соединение 335)	***	***	***
	Ингенол-3-(2-фениламинобензоат) (соединение 336)	***	***	***
	Ингенол-3-(2-ацетиламино-6-метилбензоат) (соединение 337)	*	*	-
	Ингенол-3-(2-метил-6-(2-метилпропаноиламино)бензоат) (соединение 338)	*	*	-
	Ингенол-3-(2-метил-6-метиламинобензоат) (соединение 339)	**	***	***
40	Ингенол-3-(2-амино-6-хлорбензоат) (соединение 340)	***	**	***
	Ингенол-3-(2-амино-6-фторбензоат) (соединение 341)	***	***	***
	Ингенол-3-(2-хлор-6-метиламинобензоат) (соединение 342)	**	***	***
	Ингенол-3-(2-фтор-6-метиламинобензоат) (соединение 343)	***	***	***
	Ингенол-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропилкарбоксилат) (соединение 344)	***	***	-
45	Ингенол-3-(2,6,6-триметилциклогексен-1-карбоксилат) (соединение 345)	***	***	***
	Ингенол-3-ангелат	***	***	**

Пример 4

Анализ химической стабильности при комнатной температуре, pH буфера 7,4

Исходный раствор получали разбавлением 50 мкл ~10 мМ раствора соединения в ДМСО 1,15 мл ацетонитрила (аналитическая чистота). К 0,75 мл исходного раствора добавляли 2,25 мл фосфатного буфера (0,067 М) с рН 7,4. После фильтрования (фильтр Millipore: Millex-LCR (SLCR013NL)) раствор помещали в автоматический пробоотборник ВЭЖХ (комнатная температура). Раствор вводили неоднократно в течение периода 16 часов.

Система ВЭЖХ:

Неподвижная фаза: Chromolith Performance RP18 (4,6×100 мм, 2 мкм)

Подвижная фаза: А: 25 мМ фосфатный буфер, В: ацетонитрил

На основании уменьшения площади сигнала соединения (УФ-детектирование, подходящая длина волны) оценивали выход соединения со временем.

Анализ данных

Детектирование: УФ: 235 нм

Абсолютная площадь под кривой при t=0 час равна 100% выходу.

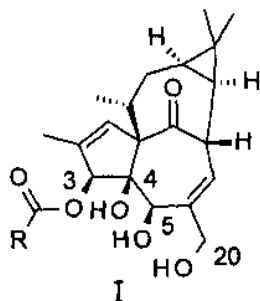
Вычисление отдельных величин выхода при измеренных временных точках: выделение [%] при t_x : [площадь под кривой (t_x)/площадь под кривой (t_0)]*100

Некоторые соединения настоящего изобретения испытывали при помощи анализа химической стабильности при комнатной температуре, рН буфера 7,4. Результаты испытанных соединений настоящего изобретения, проявляющих улучшенную химическую стабильность в этом анализе, по сравнению с ингенол-3-ангелатом, приведены ниже в таблице.

Название и номер соединения	Выход [%] при 16 час, комнатная температура, рН буфера 7,4
Ингенол-3-(2-хлор-6-метилбензоат) (соединение 328)	95
Ингенол-3-(2-амино-6-хлорбензоат) (соединение 340)	93
Ингенол-3-(2-амино-6-метилбензоат) (соединение 335)	95
Ингенол-3-(2-фтор-6-метиламинобензоат) (соединение 343)	74
Ингенол-3-(2-амино-6-фторбензоат) (соединение 341)	66
Ингенол-3-(2,6-диметилбензоат) (соединение 315)	95
Ингенол-3-(2,4-диметил-6-метилбензоат) (соединение 329)	95
Ингенол-3-(2-хлор-6-метиламинобензоат) (соединение 342)	95
Ингенол-3-ангелат	61

Формула изобретения

1. Соединение общей формулы I



где R представляет собой C₆-10арил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R₃;

или R представляет собой (C₃-C₉)-циклоалкил или (C₆)-циклоалкенил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R₄;

R3 представляет собой галоген, гидроксил;
или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₆)-арил или

R3 представляет собой -NRaCORb, -ORa или -NRdRe;

R4 представляет собой циано;

или R4 представляет собой (C₁-C₄)-алкил,

или R4 представляет собой -COORc;

Ra и Rb независимо представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₂-C₄)-алкенил, (C₆)-арил;

Rc представляет собой (C₁-C₄)-алкил,

Rd и Re независимо друг от друга представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₆)арил, (C₆)арил(C₁-C₄)-алкил;

и его фармацевтически приемлемые соли;

при условии, что соединение не является ингенол-3-(2-метиламинобензоатом).

2. Соединение по п. 1, где Rd и Re независимо представляют собой водород, (C₂-C₄)-алкил, (C₆)-арил.

3. Соединение по п. 1, где R представляет собой (C₆₋₁₀)-арил, замещенный двумя или более заместителями, независимо выбранными из R3, где R3 имеет значения, указанные в п. 1;

или R представляет собой (C₃-C₉)-циклоалкил, (C₆)-циклоалкенил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4; где R4 имеет значения, указанные в п. 1.

4. Соединение по п. 1, где R представляет (C₆₋₁₀)-арил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R3;

или R представляет собой (C₃-C₉)-циклоалкил или (C₆)-циклоалкенил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4;

R3 представляет собой галоген или гидроксил;

или R3 представляет собой (C₁-C₄)-алкил, (C₆)арил;

или R3 представляет собой -NRaCORb, -ORa;

R4 представляет собой циано;

или R4 представляет собой (C₁-C₄)-алкил,

или R4 представляет собой -COORc;

Ra и Rb независимо представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил;

Rc представляет собой (C₁-C₄)-алкил.

5. Соединение по пп. 1-4, где R представляет собой (C₆₋₁₀)арил.

6. Соединение по п. 5, где R представляет собой фенил, который замещен в орто-положении относительно карбонильной группы одним или двумя заместителями, независимо выбранными из R3.

7. Соединение по п. 5, где R представляет собой фенил или нафтил.

8. Соединение по пп. 1-4, где R3 независимо выбран из одного или более (C₆)арилов, (C₁-C₄)-алкилов, -ORa, -NRaCORb, гидроксидов.

9. Соединение по пп. 1-4, где R представляет собой (C₃-C₉)-циклоалкил, (C₆)-циклоалкенил.

10. Соединение по п. 9, где R представляет собой циклопропил, циклобутил,

циклопентил, циклогексил, циклогексенил, причем указанный циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R4, где R4 представляет собой циано или R4 представляет собой (C₁-C₄)-алкил.

- 5 11. Соединение по пп. 1-4, где R3 представляет собой NRaCORb.
12. Соединение по п. 1 или 3, где Rd и Re независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₄)-алкила, (C₆)арила и (C₆)арил (C₁-C₄)алкила.
13. Соединение по п. 1 или 2, где Rd и Re независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C₂-C₄)-алкила, (C₆)арила и (C₆)арил(C₁-C₄)алкила.
- 10 14. Соединение по п. 1, представляющее собой
ингенол-3-(2-фенилбензоат),
ингенол-3-(нафталин-1-карбоксилат),
ингенол-3-(2,4,6-трихлорбензоат),
ингенол-3-(2,6-дихлорбензоат),
15 ингенол-3-(2,6-диметоксибензоат),
ингенол-3-(2,6-диметилбензоат),
ингенол-3-(2,4-дифторбензоат),
ингенол-3-(4-метоксибензоат),
ингенол-3-(2-метоксибензоат),
20 ингенол-3-(4-фторбензоат),
ингенол-3-(2-метилбензоат),
ингенол-3-(1-цианоциклогексанкарбоксилат),
ингенол-3-(1-метилциклогексанкарбоксилат),
ингенол-3-(норадамантан-3-карбоксилат),
25 ингенол-3-(1-метоксикарбонилциклопропилкарбоксилат),
ингенол-3-(циклогексен-1-карбоксилат),
ингенол-3-(циклопентанкарбоксилат),
ингенол-3-(циклобутанкарбоксилат),
ингенол-3-(циклогексанкарбоксилат),
30 ингенол-3-(циклопропанкарбоксилат),
ингенол-3-(2-бромбензоат),
ингенол-3-(2-феноксibenзоат),
ингенол-3-(2-изопропилбензоат),
ингенол-3-(2-изопропоксибензоат),
35 ингенол-3-(2,4,6-триметилбензоат),
ингенол-3-(2-аллилокси-6-метилбензоат),
ингенол-3-(2-гидрокси-6-метилбензоат),
ингенол-3-(2-хлор-6-метилбензоат),
ингенол-3-(2,4-диметокси-6-метилбензоат),
40 ингенол-3-(2-аминобензоат),
ингенол-3-(2-бензиламинобензоат),
ингенол-3-(2-бензиламино-6-метилбензоат),
ингенол-3-(2-бензиламино-6-метоксибензоат),
ингенол-3-(2-амино-6-метоксибензоат),
45 ингенол-3-(2-амино-6-метилбензоат),
ингенол-3-(2-фениламинобензоат),
ингенол-3-(2-ацетиламино-6-метилбензоат),

ингенол-3-(2-метил-6-(2-метилпропаноиламино)бензоат),
ингенол-3-(2-метил-6-метиламинобензоат),
ингенол-3-(2-амино-6-хлорбензоат),
ингенол-3-(2-амино-6-фторбензоат),
ингенол-3-(2-хлор-6-метиламинобензоат),
ингенол-3-(2-фтор-6-метиламинобензоат),
ингенол-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропилкарбоксилат) или
ингенол-3-(2,6,6-триметилциклогексен-1-карбоксилат)
и их фармацевтически приемлемые соли.

15. Соединение по любому из пп. 1-4 для применения в качестве лекарственного средства при терапии для предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания или состояния, восприимчивого к стимуляции окислительного взрыва нейтрофилов, восприимчивого к стимуляции высвобождения IL-8 кератиноцитов или восприимчивого к индуцированию некроза.

16. Применение соединения по любому из пп. 1-4 для приготовления фармацевтической композиции для лечения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к стимуляции окислительного взрыва нейтрофилов.

17. Применение соединения по любому из пп. 1-4 для приготовления фармацевтической композиции для лечения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к стимуляции высвобождения IL-8 кератиноцитов.

18. Применение соединения по любому из пп. 1-4 для приготовления фармацевтической композиции для лечения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к индуцированию некроза.

19. Способ предотвращения, лечения, уменьшения интенсивности симптомов или профилактики физиологических нарушений или заболеваний, восприимчивых к стимуляции окислительного взрыва нейтрофилов, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-4.

20. Способ предотвращения, лечения, уменьшения интенсивности симптомов или профилактики физиологических нарушений или заболеваний, восприимчивых к стимуляции высвобождения IL-8 кератиноцитов, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-4.

21. Способ предотвращения, лечения, уменьшения интенсивности симптомов или профилактики физиологических нарушений или заболеваний, восприимчивых к индуцированию некроза, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-4.

22. Соединение по любому из пп. 1-4 для применения при лечении или уменьшении интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к стимуляции окислительного взрыва нейтрофилов.

23. Соединение по любому из пп. 1-4 для применения при лечении или уменьшении интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к стимуляции высвобождения IL-8 кератиноцитов.

24. Соединение по любому из пп. 1-4 для применения при лечении или уменьшении интенсивности симптомов заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к индуцированию некроза.

25. Фармацевтическая композиция для предотвращения, лечения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания или состояния, восприимчивого к стимуляции

высвобождения П-8 кератиноцитов, восприимчивого к стимуляции окислительного взрыва нейтрофилов или восприимчивого к индуцированию некроза, содержащая соединение по любому из пп. 1-14, или его фармацевтически приемлемый стереоизомер, или соль вместе с фармацевтически приемлемым наполнителем или эксципиентом.

5 26. Фармацевтическая композиция по п. 25, где композиция является подходящей для местного введения.

10

15

20

25

30

35

40

45