



(51) МПК
C07C 67/08 (2006.01)
C07C 67/297 (2006.01)
C07C 69/533 (2006.01)
C07D 319/08 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013107386/04, 08.07.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.07.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.07.2010 US 61/366,018

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2014 Бюл. № 24

(45) Опубликовано: 10.06.2016 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Hirota M. "New Ingenol-Esters Piscicidal Constituents of *Euphorbia cotinifolia* L." *Agric. Biol. Chem.*, 44 (6), p. 1351-1356, 1980. D. Uemura "Isolation and structures of irritant substances obtained from *euphorbia* species (euphorbiaceae)" *Tetrahedron Letters*, 11, pp. 881-884, 1973. BERND SORG et al. "Zur Chemie des Ingenols, II [1] Ester des (см. прод.).

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 20.02.2013

(86) Заявка РСТ:
DK 2011/000081 (08.07.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/010172 (26.01.2012)

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

(72) Автор(ы):

ХЕГБЕРГ Томас (DK),
ГРУЭ-СЕРЕНСЕН Гуннар (DK),
ЛЯН Сифу (DK),
ХОРНЕМАН Анне Мария (DK),
ПЕТЕРСЕН Андерс Кларскоу (DK)

(73) Патентообладатель(и):

ЛЕО ЛЭБОРЕТЕРИЗ ЛИМИТЕД (IE)

2 5 8 6 9 7 5 C 2
5 9 7 5 C 2
2 5 8 6 9 7 5 C 2
U 2 5 8 6 9 7 5 C 2

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГЕНОЛ-3-АНГЕЛАТА

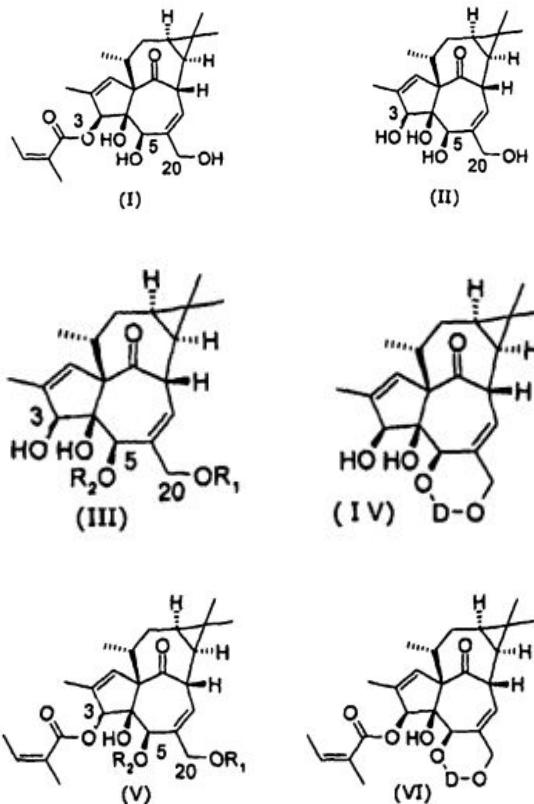
(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способу получения ингенол-3-ангелата (I) из ингенола (II). Кроме того, изобретение относится к промежуточным продуктам, применимым для синтеза ингенол-3-ангелата (I) из ингенола (II), и способам получения указанных промежуточных продуктов. В частности, способ получения ингенол-3-ангелата (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1,1,7,9-

тетраметил-11-оксо-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-октагидро-1Н-2,8a-метаноцикlopента[а]цикlopропа[е]циклогиден-6-илового сложного эфира 2-метил-2(Z)-бутеновой кислоты) формулы (I) из ингенола формулы (II) включает следующие стадии: (a) реакция одной или обеих гидроксильных групп в положениях 5 и 20 ингенола с подходящими гидроксилзащающими агентами, которые могут быть одинаковыми или разными, с

R U 2 5 8 6 9 7 5 C 2

получением соединения общей формулы (III) или (IV), в которых R₁ представляет собой водород или гидроксилзащитную группу и R₂ представляет собой водород или гидроксилзащитную группу, при условии, что R₁ и R₂ одновременно не представляют собой водород, или в которых D представляет собой дигидроксилзащитную группу, (b) этерификация гидроксильной группы в положении 3 соединений (III) или (IV) с получением соединений общей формулы (V) или (VI), в которых R₁, R₂ и D имеют значения, указанные выше, и (c) удаление гидроксилзащитных групп R₁ или R₂, или R₁ или R₂, или D у соединений (V) или (VI) с получением ингенол-3-ангелата формулы (I). Способ позволяют получить конечный продукт с хорошим выходом. 5 н. и 20 з.п. ф-лы, 11 табл., 29 пр.



(56) (продолжение):

Ingenols und des L17.8-Isoingenols" ZEITSCHRIFT FUR NATURFORSCHUNG, TEIL B:ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, vol. 37b, 1982, pages 748-756. OPFERKUCH H J ET AL "Zur Chemie des Ingenols, I Ingenol und einige seiner Derivate", ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG. TEIL B, ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, vol. 36b, 1981, pages 878-887. Giovanni Appendino ET AL "Synthesis of Modified Ingenol Esters", European Journal of Organic Chemistry, 1999, pages 3413-3420. BALOCH I B ET AL "Bio-active compounds from Euphorbia cornigera Boiss", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 8, 2009, pages 3188-3194. KIO A. ABO ET AL "Ingenol esters from the pro-inflammatory fraction of Euphorbia kamerunica", PHYTOCHEMISTRY, vol. 21, no. 3, 1982, pages 725-726. EA 9669 B1, 28.02.2008.

R U 2 5 8 6 9 7 5 C 2



(51) Int. Cl.
C07C 67/08 (2006.01)
C07C 67/297 (2006.01)
C07C 69/533 (2006.01)
C07D 319/08 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013107386/04, 08.07.2011

(24) Effective date for property rights:
08.07.2011

Priority:

(30) Convention priority:
20.07.2010 US 61/366,018

(43) Application published: 27.08.2014 Bull. № 24

(45) Date of publication: 10.06.2016 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 20.02.2013

(86) PCT application:
DK 2011/000081 (08.07.2011)

(87) PCT publication:
WO 2012/010172 (26.01.2012)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнера"

(72) Inventor(s):

KHEGBERG Tomas (DK),
GRUE-SERENSEN Gunnar (DK),
LYAN Sifu (DK),
KHORNEMAN Anne Mariya (DK),
PETERSEN Anders Klarskou (DK)

(73) Proprietor(s):

LEO LEBORETERIZ LIMITED (IE)

RU 2 5 8 6 9 7 5 C 2

(54) METHOD OF PRODUCING INGENOL-3-ANGELATE

(57) Abstract:

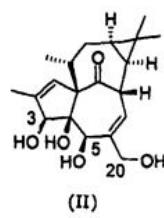
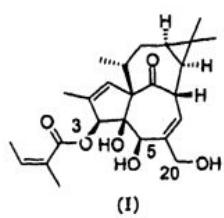
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to method of producing ingenol-3-angelate (I) from ingenol (II). Invention also relates to intermediate products used for synthesis of ingenol-3-angelate (I) from ingenol (II), and methods of producing said intermediate products. Method of producing ingenol-3-angelate (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1,1,7,9-tetramethyl-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-1H-2,8A-methanocyclopente[a]cycloprope[e]cyclodecen-6-yl ester 2-methyl-2(Z)-butenoic acid) of formula (I) from ingenol of formula (II) includes following steps: (a) reaction of one or both of hydroxyl groups in positions 5 and 20 ingenol with suitable hydroxyl protecting agents, which can be identical or different, to obtain compound of general formula (III) or (IV) in which R₁ represents hydrogen or hydroxyl protecting group and R₂ represents hydrogen or hydroxyl protecting group,

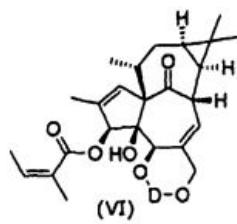
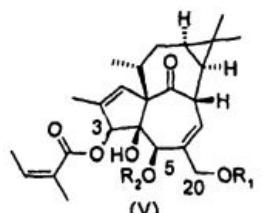
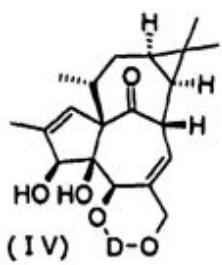
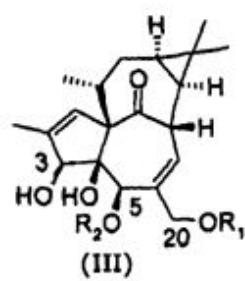
provided that R₁ and R₂ simultaneously represent hydrogen, or in which D is hydroxyl protecting group, (b) esterification hydroxyl group in position 3 compounds (III) or (IV) to obtain compounds of general formula (V) or (VI), in which R₁, R₂ and D have values given above, and (c) removing hydroxyl protecting groups R₁ or R₂, or R₁ or R₂, or the compounds (V) or (VI) to obtain ingenol-3-angelate of formula (I).

EFFECT: method allows to produce end product with good output.

25 cl, 11 tbl, 29 ex



R U 2 5 8 6 9 7 5 C 2



R U 2 5 8 6 9 7 5 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам получения ингенол-3-ангелата (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1,1,7,9-тетраметил-11-оксо-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-октагидро-1H-2,8a-метаноцикlopента[а]цикlopропа[е]

5 циклодиен-6-илового эфира 2-метил-2(Z)-бутеновой кислоты; PEP005, мебутата ингенола) из ингенола. Настоящее изобретение относится далее к новым промежуточным продуктам и способам синтеза промежуточных продуктов, используемых для получения ингенол-3-ангелата.

Уровень техники изобретения

10 Ингенол-3-ангелат (PEP005, мебутат ингенола) является активатором протеинкиназы С в фазе III клинической разработки для лечения старческого кератоза. Данное соединение находится также в фазе II испытаний в качестве кандидата для лекарственного средства для лечения немеланомного рака кожи [Ogbourne, S. M; Anti-cancer Drugs, (2007), 18, 357-62].

15 Соединение ингенол-3-ангелат (PEP005) [Sayed, M.D. et al.; Experientia (1980), 36, 1206-1207] можно выделить из различных видов молочая, и в частности из *Euphorbia peplus* [Hohmann, J. et al.; Planta Med., (2000), 66, 291-294] и *Euphorbia drummondii* экстракцией с последующей хроматографией, как описано в патенте США 7449492. Согласно этой процедуре, экстракция 17 кг свежего *Euphorbia peplus* дает 7 г сырого масла, которое 20 потом нужно очищать ВЭЖХ с получением чистого ингенол-3-ангелата. Способ очистки не является идеально подходящим для получения в больших масштабах, поскольку хлорофилл, который в противном случае может переноситься совместно с инденол-3-ангелатом, следует удалять из экстракта перед конечной стадии очистки. Поэтому выход ингенол-3-ангелата экстракцией из *Euphorbia peplus* с последующей 25 хроматографией является крайне низким. Поэтому может быть желательным альтернативный способ получения ингенол-3-ангелата, который является также подходящим для получения его в больших масштабах.

Ингенол является природным продуктом, который легко извлекается из легко доступных семян *Euphorbia lathyris* [Appendino, G. et al., J. Nat. Prod. (1999), 62, 76-79]. 30 Поскольку часть присутствующих различных сложных эфиров ингенола во время процедуры экстракции гидролизуется и поэтому количество выделенного ингенола увеличивается, это делает ингенол более доступным, чем ингенол-3-ангелат [Appendino, G. et al., J. Nat. Prod. (1999), 62, 76-79; Girin, M.A. et al., J. Chromatogr., (1993), 637, 206-208].

Ингенол или сложные эфиры ингенола можно также обнаружить в других видах 35 *Euphorbia*, например ингенол или сложные эфиры ингенола были также обнаружены в *E. acurensis*, *E. antiquorum*, *E. biglandulosa*, *E. canariensis*, *E. cooperi*, *E. cotinifolia*, *E. deightonii*, *E. desmondi*, *E. drupifera*, *E. ebracteolata*, *E. esula*, *E. helioscopia*, *E. hermentiana*, *E. iberica*, *E. ingens*, *E. jolkini*, *E. kamerunica*, *E. kansui*, *E. leuconeura*, *E. matabensis*, *E. megalantha*, *E. millii*, *E. myrsinites*, *E. nematocypha*, *E. nubica*, *E. palustris*, *E. peplus*, *E. petiolata*, 40 *E. pilosa*, *E. quadrialata*, *E. quinquecostata*, *E. resinifera*, *E. royleana*, *E. seguieriana*, *E. serrata*, *E. sieboldiana*, *E. tirucalli*, *E. triangularis*, *E. trigona*. Кроме того, ингенол является коммерчески доступным, например, от LC Laboratories, 165 New Boston Street, Woburn, MA 01801, USA. Ингенол ранее применяли в качестве отправной точки для полусинтетического получения 3-сложных эфиров ингенола [Sorg, B. et al., Z. Naturforsch., 45 (1982), 37B, 748-756] и производных 3-сложных эфиров ингенола [Appendino et al., Eur. J. Org. Chem. (1999), 3413; Opferkuch et al., Z. Naturforschung, (1981), 36B, 878]. Тем не менее, получение ингенол-3-ангелата и производных ингенол-3-ангелата из ингенола не было описано. Получение ангелатных сложных эфиров не является

непосредственным, поскольку ангеликовая кислота и ангелатные сложные эфиры имеют тенденцию к изомеризации двойной связи с образованием тиглатного сложного эфира, как в присутствии, так и в отсутствие основания [Beeby, P., Tetrahedron Lett. (1977), 38, 3379-3382, Hoskins, W.M., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1977), 538-544, Bohlmann, F. et al., 5 Chem. Ber. (1970), 103, 561-563]. Кроме того, производные ингенола, как известно, разлагаются в присутствии кислоты [Appendino et al., Eur. J. Org. Chem. (1999), 3413]. Кроме того, 3-сложные эфиры ингенола легко перегруппировываются с образованием 5-сложных эфиров ингенола и 20-сложных эфиров ингенола. Это особенно проявляется в случае эфиров карбоновых кислот с короткой цепью [Sorg, B. et al., Z. Naturforsch., 10 (1982), 37B, 748-756]. Способ очистки, описанный ранее для очистки 3-сложных эфиров ингенола, по причине образуемых перегруппировкой побочных продуктов [Sorg, B. et al., Z. Naturforsch., (1982), 37B, 748-756], не является подходящим для крупномасштабного получения ингенол-3-ангелата.

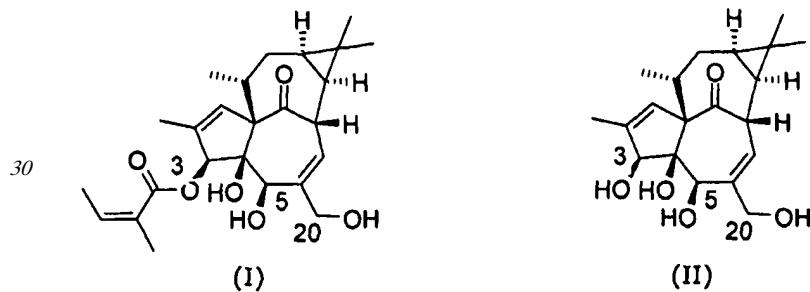
Сущность изобретения

15 Задачей настоящего изобретения является масштабируемый способ синтеза ингенол-3-ангелата (PEP005) исходя из ингенола. Настоящее изобретение предлагает новые способы получения ингенол-3-ангелата из ингенола. Настоящее изобретение относится далее к новым промежуточным продуктам для получения ингенол-3-ангелата.

20 Таким образом, в одном аспекте изобретение относится к способам получения ингенол-3-ангелата (I) из ингенола (II).

25 В другом аспекте изобретение относится к способу получения ингенол-3-ангелата (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1,1,7,9-тетраметил-11-оксо-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-октагидро-1H-2,8a-метаноцикlopента[а]циклогептапентена-6-илового эфира 2-метил-2(Z)-бутеновой кислоты (I) из ингенола (II),

25

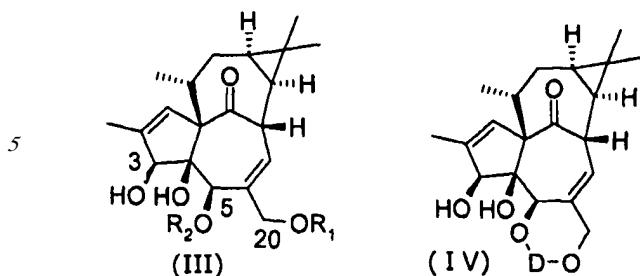


35

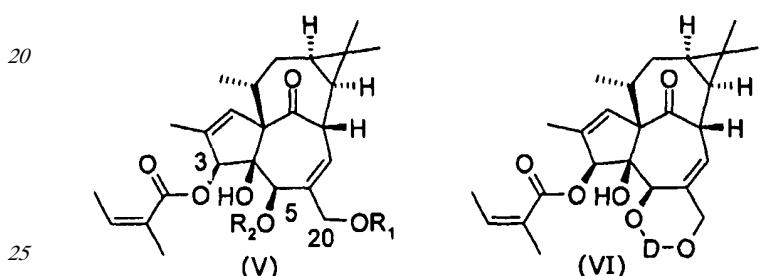
содержащему следующие стадии:

(а) реакция одной или обеих гидроксильных групп в положениях 5 и 20 ингенола с подходящими гидроксилзащающими агентами, одинаковыми или разными, с получением соединения общей формулы (III) или (IV), т.е. защиту одной или обеих гидроксильных групп в положениях 5 и 20 ингенола защитной группой с получением 40 соединения общей формулы (III) или (IV)

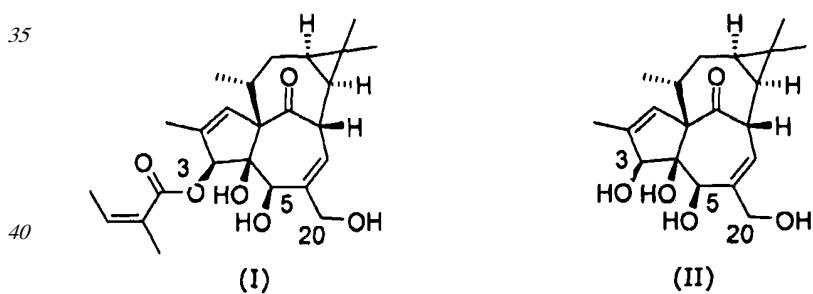
45



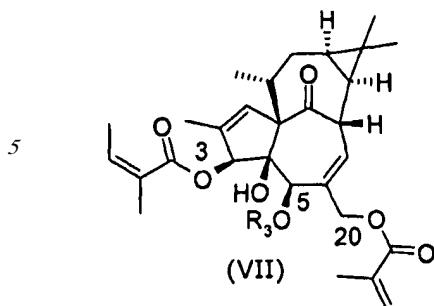
- 10 в которых R₁ представляет собой водород или гидроксилзащитную группу и R₂ представляет собой водород или гидроксилзащитную группу или R₁ представляет собой гидроксилзащитную группу и R₂ представляет собой водород или гидроксилзащитную группу или в которых D представляет собой дигидроксилзащитную группу,
- 15 (b) этерификация соединений (III) или (IV) с получением соединений общей формулы (V) или (VI), т.е. этерификация гидроксильной группы в положении 3 соединений (III) или (IV) с получением соединений общей формулы (V) или (VI)



- в которых R₁, R₂ и D имеют значения, указанные выше, и
- (c) удаление гидроксилзащитных групп R₁, или R₁ или R₂, или D в соединениях (V) или (VI) с получением инденол-3-ангелата (I).
- 30 В другом аспекте изобретение относится к способу получения ингенол-3-ангелата (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1,1,7,9-тетраметил-11-оксо-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-октагидро-1H-2,8a-метаноцикlopента[а]циклогептапентено-6-илового эфира 2-метил-2(Z)-бутеновой кислоты) (I) из ингенола (II)



- содержащему следующие стадии:
- (d) этерификация ингенола (II) с получением соединения формулы (VII)
- 45



10

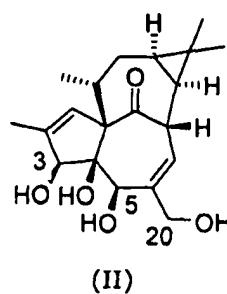
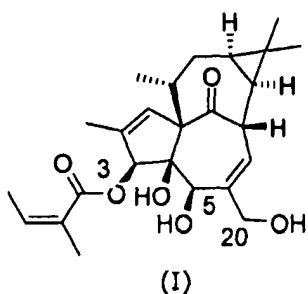
в которой R_3 представляет собой водород или ангелоил, т.е. этерификацию 3- и 20-гидроксильных групп и необязательно этерификацию 5-гидроксильной группы ингенола (II) с получением соединения формулы (VII) и

15 (e) расщепление ангелатного сложного эфира или эфиров в положении 20 или в положениях 5 и 20 соединения (VII) с получением ингенол-3-ангелата (I).

В следующем аспекте изобретение относится к способу получения ингенол-3-ангелата (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1,1,7,9-тетраметил-11-оксо-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-октагидро-1H-2,8a-метаноцикlopента[а]цикlopропа[е]циклоцен-6-илового эфира 2-метил-2(Z)-бутеновой кислоты (I) из ингенола (II)

20

25



содержащему стадию

30 (f) селективной этерификации 3-гидроксильной группы соединения (II) с получением ингенол-3-ангелата (I).

В другом аспекте изобретение относится к соединению общей структуры (V), в которой R_1 представляет собой водород или гидроксилзащитную группу и R_2 представляет собой водород или гидроксилзащитную группу;

35 при условии, что R_1 и R_2 одновременно не представляют собой водород,

и при условии, что R_1 и R_2 не представляют собой ацетил;

и при условии, что R_1 и R_2 не представляют собой 2-[(2-аминобензоил)амино]бензоил;

и при условии, что R_1 не представляют собой деканоил;

40 и при условии, что R_1 не представляют собой 3-фенил-2-пропеноил.

В другом аспекте изобретение относится к соединению общей структуры (VI), в которой D представляет собой дигидроксилзащитную группу, при условии, что D не представляет собой изопропилиден.

45 В другом аспекте изобретение относится к соединению общей формулы III, в которой R_1 и R_2 независимо представляют собой водород или простую эфирную, ацетальную, кетальную, простую эфирную силильную группу или сульфенатную группу, являющуюся гидроксилзащитной группой;

при условии, что R_1 и R_2 не представляют собой водород;
 и при условии, что R_1 не представляет собой трифенилметил;
 и при условии, что R_1 не представляет собой трет-бутилдиметилсилил.

5 В другом аспекте изобретение относится к соединению общей формулы IV, в которой D представляет собой дигидроксилзащитную группу;
 при условии, что D не представляет собой изопропилиден.

Подробное описание изобретения

Определения

10 Предполагается, что все термины являются понятными, поскольку они должны быть поняты специалисту в данной области.

Предполагается, что термин "гидроксилзащитающий агент" означает реагент, который при подходящих условиях реагирует с гидроксильной группой с образованием гидроксилзащитной группы.

15 Предполагается, что термин "гидроксилзащитная группа" включает любую группу, которая образует производное гидроксильной группы, которое устойчиво в условиях планируемых реакций, где указанную гидроксилзащитную группу затем необязательно можно селективно удалить. Указанное производное гидроксила можно получить селективной реакцией гидроксилзащитающего агента с гидроксильной группой.

20 Предполагается, что термин "гидроксилзащитающая группа" имеет такое же значение, как и термин "гидроксилзащитная группа".

Простые эфирные производные, такие как аллиловый простой эфир, прениловый простой эфир, п-метоксибензиловый простой эфир, трифенилметиловый простой эфир, 2-триметилсилилэтиловый простой эфир, трет-бутиловый простой эфир, циннамиловый простой эфир, пропаргиловый простой эфир, п-метоксифениловый простой эфир, бензиловый простой эфир, 3,4-диметоксибензиловый простой эфир, 2,6-диметоксибензиловый простой эфир, о-нитробензиловый простой эфир, п-нитробензиловый простой эфир, 4-(триметилсилилметил)бензиловый простой эфир, 2-нафтилметиловый простой эфир, дифенилметиловый простой эфир, (4-метоксифенил)фенилметиловый простой эфир, (4-фенилфенил)фенилметиловый простой эфир, п,п'-динитробензидриловый простой эфир, 5-дибензосубериловый простой эфир, трис-(4-трет-бутилфенил)метиловый простой эфир, (α-нафтил)дифенилметиловый простой эфир, п-метоксифенилдифенилметиловый простой эфир, ди(п-метоксифенил)фенилметиловый простой эфир, три(п-метоксифенил)метиловый простой эфир или 9-(9-фенил)ксантениловый простой эфир являются примерами гидроксилзащитных групп.

35 Гидроксилзащитные группы в виде простых эфирных производных включают также аллоксиалкиловые простые эфиры (ацетали и кетали), такие как 1-этоксиэтиловый простой эфир, 1-метил-1-метоксиэтиловый простой эфир, [(3,4-диметоксибензил)окси]метиловый простой эфир, гвяжолметиловый простой эфир, 2-метоксиэтоксиметиловый простой эфир, 2-(триметилсилил)этоксиметиловый простой эфир, тетрагидропираниловый простой эфир, тетрагидрофураниловый простой эфир, метоксиметиловый простой эфир, бензилоксиметиловый простой эфир, п-метоксибензилоксиметиловый простой эфир, п-нитробензилоксиметиловый простой эфир, о-нитробензилоксиметиловый простой эфир, (4-метоксифенокси)метиловый простой эфир, трет-бутиоксиметиловый простой эфир, 4-пентенилоксиметиловый простой эфир, силоксиметиловый простой эфир, 1-метоксициклогексиловый простой эфир, 4-метокситетрагидропираниловый простой эфир, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-иловый простой эфир, 1-(2-фторфенил)-4-метоксипиперидин-4-

иловый простой эфир, 1-(4-хлорфенил)-4-метоксиперидин-4-иловый простой эфир или 1-метил-1-бензилоксиэтиловый простой эфир.

Гидроксилзащитные группы в виде простых эфирных производных включают также тиоацетали и тиокетали, такие как тетрагидротиопираноловый простой эфир, 4-

5 метокситетрагидротиопираноловый простой эфир, тетрагидротиофураниловый простой эфир или 1,3-бензодитиолан-2-иловый простой эфир.

Гидроксилзащитные группы включают также силиловые простые эфирные производные, такие как триметилсилоловый простой эфир, триэтилсилоловый простой

10 эфир, триизопропилсилоловый простой эфир, трет-бутилдиметилсилоловый простой эфир, диметилизопропилсилоловый простой эфир, диэтилизопропилсилоловый простой эфир, дифенилметилсилоловый простой эфир, трифенилсилоловый простой эфир, диметилгексилсилоловый простой эфир, 2-норборнилдиметилсилоловый простой эфир, трет-бутилдифенилсилоловый простой эфир, (2-гидроксистирил)диметилсилоловый

15 простой эфир, (2-гидроксистирил)дизопропилсилоловый простой эфир, трет-бутилметоксифенилсилоловый простой эфир или трет-бутоксидифенилсилоловый простой эфир.

Гидроксилзащитные группы включают также сложные эфиры гидроксильных групп, такие как ацетатный эфир, хлорацетатный эфир, трифторацетатный эфир,

20 феноксиацетатный эфир, формиатный эфир, бензоилформиатный эфир, дихлорацетатный эфир, трихлорацетатный эфир, метоксиацетатный эфир, п-хлорфеноксиацетатный эфир, фенилацетатный эфир, 3-фенилпропионатный эфир, 4-пентеноатный эфир, 4-оксопентаноатный эфир, пивалоатный эфир, кротонатный эфир, 4-метоксикротонатный эфир, ангелатный эфир, бензоатный эфир или п-фенилбензоатный эфир.

Гидроксилзащитные группы включают также карбонаты гидроксильных групп,

25 такие как метоксиметилкарбонат, 9-флуоренилметилкарбонат, метилкарбонат, этилкарбонат, 2,2,2-трихлорэтилкарбонат, 2-(триметилсилил)этилкарбонат, винилкарбонат, аллилкарбонат или п-нитрофенилкарбонат.

Гидроксилзащитные группы включают также сульфенаты гидроксильных групп, такие как 2,4-динитрофенилсульфенат.

30 Дигидроксилзащитной группой является любая группа, которая образует производное диола, которое является стабильным в условиях предполагаемых реакций, где указанную дигидроксилзащитную группу затем необязательно можно селективно удалить.

Указанное дигидроксилпроизводное можно получить селективной реакцией дигидроксилзащищающего агента с диолом.

35 Кетальные производные, такие как изопропилиденкеталь (ацетонид), циклопентилиденкеталь, циклогексилиденкеталь, циклогептилиденкеталь, кеталь бензофенона, 1-трет-бутилэтилиденкеталь или 1-фенилэтилиденкеталь, 3-пентилиденкеталь, 2,4-диметил-3-пентилиденкеталь, 2,6-диметил-4-гептилиденкеталь, 3,3-диметил-2-бутилиденкеталь; и ацетальные производные, такие как

40 бензилиденакеталь, 2,4-диметоксибензилиденакеталь, 4-нитробензилиденакеталь, 2,4,6-триметилбензилиденакеталь, 2,2-диметил-1-пропилиденакеталь, метиленацеталь, этилиденакеталь, п-метоксибензилиденакеталь, трет-бутилметилиденакеталь, 3-(бензилокси)пропилиденакеталь, ацеталь акролеина, 2-нитробензилиденакеталь, мезитиленакеталь или ацеталь 2-нафтальдегида, являются примерами

45 дигидроксилзащитных групп.

Другие дигидроксилзащитные группы включают циклические ортоэфиры- или ортоэфиры, такие как метоксиметиленацеталь, этоксиметиленацеталь, 2-оксацикlopентилиденортօօֆир или изопропоксиметиленацеталь.

Другие дигидроксилзащитные группы включают бисацетальные производные, такие как бутан-2,3-бисацеталь или циклогексан-1,2-дикацеталь; или диспирокетали, такие как октагидро[2,2']бипиранилкеталь.

Другие дигидроксилзащитные группы включают силилпроизводные, такие как ди-

⁵ трет-бутилсилилен-, диалкилсилилен-, 1,3-(1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанилиден)-, 1,1,3,3-тетра-трет-бутоксидисилоксанилиден-, метилен-бис-(дизопропилсиланоксанилиден)- или 1,1,4,4-тетрафенил-1,4-дисиланилиденпроизводные.

Дигидроксилзащитные группы включают также циклические карбонаты.

¹⁰ Другие дигидроксилзащитные группы включают циклические боронаты, такие как фенилборонат, метилборонат или этилборонат.

Гидроксилзащитные группы и дигидроксилзащитные группы включают также нанесенные на твердую фазу защитные группы. Нанесенные на твердую фазу реагенты, применяемые для введения нанесенных на твердую фазу защитных групп, могут включать, например, связанный с полимером 2-хлортритилюхорид для введения ¹⁵ нанесенной на твердую фазу тритилзащитной группы или ацетилполистирольную смолу или 4-(4-гидроксифенил)бутан-2-он, осажденный на смолу, для получения осажденных на твердую фазу кетальзащитных групп.

Все неограничивающие примеры гидроксилзащитных групп и дигидроксилзащитных групп, включенные в объем данного изобретения, можно, например, найти в публикации ²⁰ "Protective Groups in Organic Synthesis", 4th ed. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007, page 16-366, и в публикации P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd ed. G. Thieme, 2003, которые таким образом включены в качестве ссылок.

Ангеликовая кислота является 2-метил-2(Z)-бутеновой кислотой.

²⁵ Тиглиновая кислота является 2-метил-2(E)-бутеновой кислотой.

Предполагается, что термин "алкил" означает радикал, получаемый, когда один атом водорода удаляют у углеводорода. Указанный алкил содержит 1-20, предпочтительно 1-12, например, 1-6 атомов углерода. Этот термин включает подклассы ³⁰ нормальных алкилов (н-алкилов), вторичных и третичных алкилов, таких как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и изопентил.

Предполагается, что термин "алкенил" означает радикал, получаемый, когда один атом водорода удаляют у углеводорода, содержащего по меньшей мере одну двойную связь C=C. Указанный алкенил содержит 3-12, предпочтительно 3-6 атомов углерода, ³⁵ например, представляет собой аллил.

Предполагается, что термин "алкилгалогенид" означает молекулу общей формулы R-X, где R представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, которая имеет указанное выше значение, и X представляет собой любой галогенный заместитель, такой как хлор, бром или йод.

⁴⁰ Предполагается, что термин "алкенилгалогенид" означает молекулу общей формулы R-X, где R представляет собой необязательно замещенную алкенильную группу, которая имеет указанное выше значение, и X представляет собой любой галогенный заместитель, такой как хлор, бром или йод. Предполагается, что термин "алкокси" означает радикал формулы -OR', в которой R' представляет собой алкил, указываемый выше, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, бутокси и т.д.

⁴⁵ Предполагается, что термин "алкоксиалкил" означает алкильный радикал, который имеет указанное выше значение и который замещен алкоксирадикалом, который имеет указанное выше значение, то есть R'-O-R'-, где каждый R' представляет собой алкил, который имеет указанное выше значение, причем R' могут быть одинаковыми или

разными, например, метоксиметил, этоксиметил.

Предполагается, что термин "алкоксиалкилгалогенид" означает молекулу общей формулы $R'-O-R'-X$, в которой каждый R' представляет собой алкил, который имеет указанное выше значение, причем R' могут быть одинаковыми или разными, и X 5 представляет собой любой галогенный заместитель, такой как хлор, бром или йод, например, метоксиметилхлорид, этоксиметилхлорид.

Предполагается, что термин "алкилкарбонил" означает радикал формулы $-C(O)-R'$, в которой R' представляет собой алкил, который имеет указанное выше значение, например, ацетил.

10 Предполагается, что термин "алкенилкарбонил" означает радикал формулы $-C(O)-R'$, в которой R' представляет собой алкенил, который имеет указанное выше значение, например, ангелоил.

Предполагается, что термин "арил" означает радикал формулы $Ar-$, полученный, когда один атом водорода удаляют у циклического углеродсодержащего соединения 15 с делокализованной $(4n+2)$ - π -электронной системой, n равно целому числу >0 , предпочтительно 1 или 2. Примерами $Ar-$ являются фенил, 2,4,6-трихлорфенил, 4-нитрофенил.

Предполагается, что термин "арилалкил" означает радикал формулы $Ar-R''-$, где $Ar-R''$ представляет собой алкильный радикал, который имеет указанное выше значение, 20 замещенный ароматическим радикалом, например, бензил.

Предполагается, что термин "галогенангидрид кислоты" означает молекулу общей формулы $R'-C(O)-X$ или $Ar-C(O)-X$, в которой R' представляет собой необязательно замещенный алкил или алкенил, который имеет указанное выше значение, Ar 25 представляет собой необязательно замещенный арил, который имеет указанное выше значение, и X представляет собой галоген, такой как хлор, бром или йод, указываемый в контексте. Примерами галогенангидридов кислот являются ацетилхлорид, хлорацетилхлорид, феноксиацетилхлорид, бензоилхлорид, 2,4,6-трихлорбензоилхлорид, 4-нитробензоилхлорид или ангелоилхлорид.

Предполагается, что термин "ангидрид кислоты" означает молекулу общей формулы 30 $R'-C(O)-O-C(O)-R'$ или $Ar-C(O)-O-C(O)-Ar$, в которой R' представляет собой необязательно замещенный алкил или алкенил, который имеет указанное выше значение, и Ar представляет собой необязательно замещенный арил, который имеет указанное выше значение. Примерами ангидридов кислот являются уксусный ангидрид, ангеликовый ангидрид, бензойный ангидрид или 2,4,6-трихлорбензойный ангидрид.

35 Предполагается, что термин «смешанный ангидрид» означает молекулу общей формулы $R-C(O)-O-C(O)-R''$ или $Ar-C(O)-O-C(O)-R'$, в которой R - и R'' - являются разными и R' и R'' представляют собой необязательно замещенный алкил или алкенил, который имеет указанное выше значение, и Ar представляет собой необязательно замещенный арил, который имеет указанное выше значение. Примерами «смешанных ангидридов» 40 являются ангелоил-2,4,6-трихлорбензойный ангидрид или ангелоил-4-нитробензойный ангидрид.

Предполагается, что термин "алкоксикарбонил" означает радикал формулы $R'-O-C(O)-$, в которой R' представляет собой алкил, который имеет указанное выше значение, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-пропоксикарбонил, 45 изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и т.д.

Предполагается, что термин "арилсульфенил" обозначает радикал формулы $Ar-S(O) -$, в которой $Ar-$ имеет указанные выше значение, например, 2,4-динитрофенилсульфенил.

Предполагается, что термин "диол" означает молекулу, содержащую две или более

гидроксильных групп, в которой две гидроксильные группы не присоединены к одному и тому же атому углерода. Обычно диолзащитные группы применяют для защиты 1,2-диолов и/или 1,3-диолов. Примерами "диолов" являются ингенол или ингенол-3-ангелат.

Предполагается, что термин "активированное производное кислоты" означает

5 производное кислоты, которое при выбранных условиях реакции будут реагировать легче, чем соответствующая кислота, со спиртом с образованием сложного эфира.

Примерами "активированных производных кислот" являются галогенангидриды кислот, ангидриды кислот, «смешанные ангидриды», метилангелат или винилангелат.

Предполагается, что термин "реагент сочетания" означает реагент, который будет

10 способствовать образованию эфира из кислоты и спирта посредством связывания воды. Примерами "реагентов связывания" являются дициклогексилкарбодиимид (DCC), иодид 1-метил-2-хлорпиридиния, НВТУ (О-бензотриазол-1-ил)гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметилурона, DMTMM (хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-

15 метилморфолиния), НАТУ (гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урона), EDCI (гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'- этилкарбодиимида).

Предполагается, что термин «активатор» означает реагент, который будет способствовать образованию эфира из кислоты или активированного производного кислоты и спирта путем удаления кислоты из реакционной смеси. Примерами

20 "активаторов" являются триэтиламин, N,N-дизопропилэтиламин, пиридин или лутидин.

Предполагается, что термин «катализатор» означает соединение, которое при субстехиометрическом или стехиометрическом количестве или при избытке будет ускорять реакцию без его расходования. Примером катализатора является DMAP (4-(N,N-диметиламино)пиридин) или 1-гидроксибензотриазол.

25 Предполагается, что термин «ферментативный катализ» означает катализ химических реакций специализированными белками, называемыми ферментами. Примерами ферментов являются липазы, эстеразы, протеазы или кутиназы.

Предполагается, что термин "эстераза" означает фермент, который способен катализировать расщепление сложного эфира на кислоту и спирт.

30 Предполагается, что термин "липаза" означает фермент, который способен катализировать гидролиз липидов. Липазы часто способны гидролизовать сложные эфиры, которые не являются липидами. Примером липазы является липаза В *Candida antarctica*.

Предполагается, что термин "ангелат" означает эфир ангеликовой кислоты.

35 Предполагается, что термин «этерификация» означает реакцию, в которой гидроксильная группа соединяется с подходящим реагентом, т.е. соединяется с карбоновой кислотой или производным карбоновой кислоты при подходящих условиях реакции, с образованием сложного эфира.

40 Предполагается, что термин "гидроксилзащитная группа в виде простого эфира" означает гидроксилзащитную группу, в которой гидроксильная группа, которая должна быть защищена, является частью простой эфирной группы.

Предполагается, что термин "гидроксилзащитная группа в виде сложного эфира" означает гидроксилзащитную группу, в которой гидроксильная группа, которая должна быть защищена, является частью сложной эфирной группы.

45 Предполагается, что термин "гидроксилзащитная группа в виде ацетала" означает гидроксилзащитную группу, в которой гидроксильная группа, которая должна быть защищена, является частью ацетальной группы.

Предполагается, что термин "гидроксилзащитная группа в виде кетала" означает

гидроксилзащитную группу, в которой гидроксильная группа, которая должна быть защищена, является частью кетальной группы.

Предполагается, что термин "гидроксилзащитная группа в виде простого силилового эфира" означает гидроксилзащитную группу, в которой гидроксильная группа, которая должна быть защищена, является частью группы простого силилового эфира.

Предполагается, что термин "гидроксилзащитная группа в виде сульфената" означает гидроксилзащитную группу, в которой гидроксильная группа, которая должна быть защищена, является частью сульфенатной группы.

Предполагается, что термин "гидроксилзащитная группа в виде бороната" означает

10 гидроксилзащитную группу, в которой гидроксильная группа, которая должна быть защищена, является частью боронатной группы.

Предполагается, что термин "гидроксилзащитная группа в виде карбоната" означает гидроксилзащитную группу, в которой гидроксильная группа, которая должна быть защищена, является частью карбонатной группы.

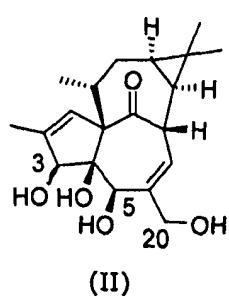
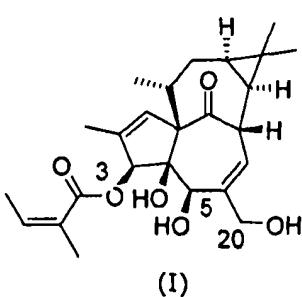
15 Варианты осуществления

В одном варианте осуществления изобретение относится к способам получения ингенол-3-ангелата (I) из ингенола (II), у которого одна или несколько гидроксильных групп защищены гидроксилзащитными группами или дигидроксилзащитными группами.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу получения

20 ингенол-3-ангелата (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1,1,7,9-тетраметил-11-оксо-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-октагидро-1H-2,8a-метаноцикlopента [a]цикlopропа[е]циклоцен-6-илового эфира 2-метил-2(Z)-бутеновой кислоты) (I) из ингенола (II),

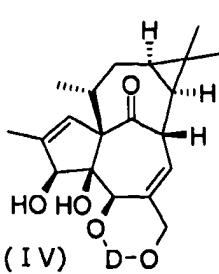
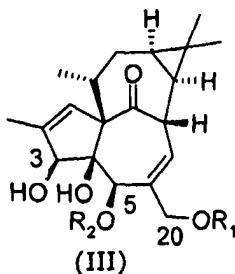
25



содержащему следующие стадии:

35 (а) защита одной или обеих гидроксильных групп в положениях 5 и 20 ингенола защитной группой с получением соединения общей формулы (III) или (IV)

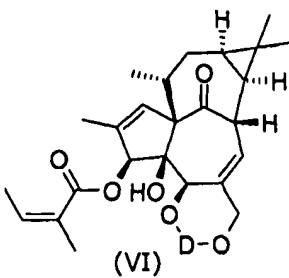
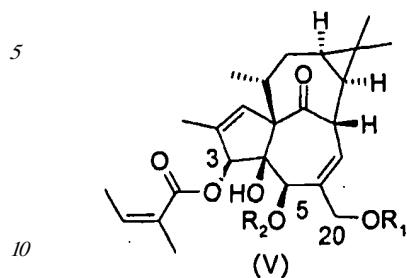
40



45

в которой R₁ представляет собой гидроксилзащитную группу и R₂ представляет собой водород или гидроксилзащитную группу или в которой D представляет собой дигидроксилзащитную группу,

(b) этерификация соединений (III) или (IV) с получением соединений общей формулы (V) или (VI)

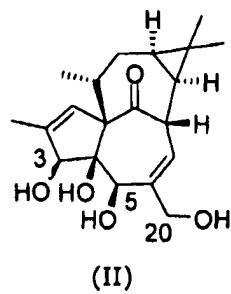
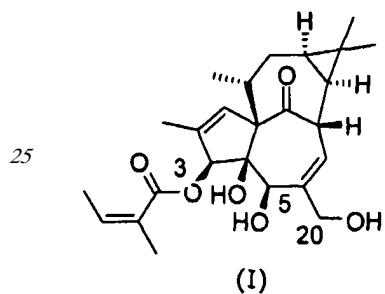


в которых R_1 , R_2 и D имеют значения, описанные выше, и

(c) удаление гидроксилзащитных групп R_1 или R_1 или R_2 , или D у соединений (V) или (VI) с получением ингенол-3-ангелата (I).

15 В другом варианте осуществления изобретение относится к способу получения ингенол-3-ангелата (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1,1,7,9-тетраметил-11-оксо-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-октагидро-1H-2,8a-метаноцикlopента [a]цикlopропа[е]циклоцен-6-илового эфира 2-метил-2(Z)-бутеновой кислоты) (I) из ингенола (II)

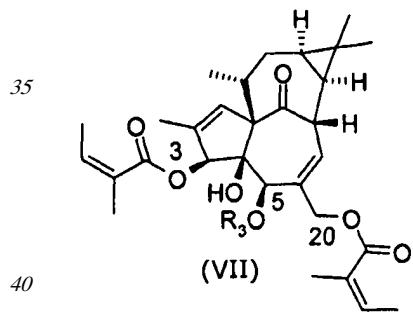
20



30

содержащему следующие стадии:

(d) этерификация ингенола (II) с получением соединения формулы (VII)

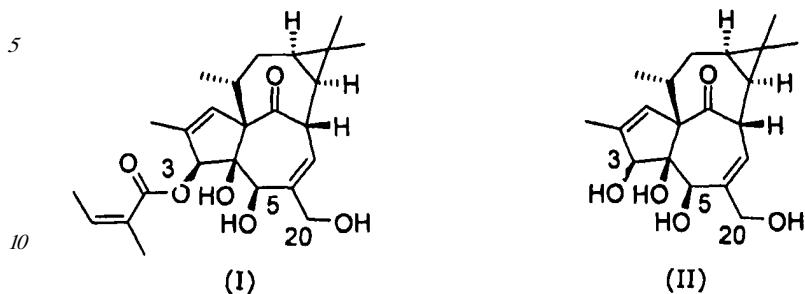


в которой R_3 представляет собой водород или ангелоил, и

(e) расщепление ангелатного эфира(ов) в положении 20 или в положениях 5 и 20 соединения (VII) с получением ингенол-3-ангелата (I).

45 В другом варианте осуществления изобретение относится к способу получения ингенол-3-ангелата (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1,1,7,9-тетраметил-11-оксо-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-октагидро-1H-2,8a-метаноцикlopента

[a]циклоген-6-илового эфира 2-метил-2(*Z*)-бутеновой кислоты) (I) из ингенола (II)



содержащему следующие стадии:

(f) селективная этерификация 3-гидроксильной группы соединения (II) с получением ингенол-3-ангелата (I).

15 В одном варианте осуществления R_1 может представлять собой водород или R_1 может представлять собой простую эфирную, ацетальную, кетальную, силильную простую эфирную, сложноэфирную, карбонатную или сульфенатную группу, являющуюся гидроксилзащитной группой, и R_2 может представлять собой водород

20 или простую эфирную, ацетальную, кетальную, силильную простую эфирную, сложноэфирную, карбонатную или сульфенатную группу, являющуюся гидроксилзащитной группой.

Например, R₁ может быть выбран из группы, состоящей из водорода, [(3,4-диметоксибензил)окси]метила, гвяяколметила, 2-метоксисетоксиметила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, 1-этоксиэтила, 1-метил-1-метоксииэтила, аллила, пренила, п-метоксибензила, трифенилметила, 2-(триметилсилил)этоксиметила, триэтилсилила, триизопропилсилила, трет-бутилдиметилсилила, диметилизопропилсилила, диэтилизопропилсилила, трет-бутилдифенилсилила, трифенилсилила, ацетила, хлорацетила, феноксиацетила или ангелоила.

30 R_2 может быть, например, выбран из группы, состоящей из водорода или [(3,4-диметоксибензил)окси]метила, гвяяколметила, 2-метоксиэтоксиметила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, 1-этоксиэтила, 1-метил-1-метоксиэтила, аллила, пренила, π -метоксибензила, трифенилметила, 2-(триметилсилил)этоксиметила, триэтилсилила, триизопропилсилила, трет-бутилдиметилсилила, диметилизопропилсилила, диэтилизопропилсилила, трет-бутилдифенилсилила, трифенилсилила, ацетила, хлорацетила, феноксиацетила или ангелоила.

В другом варианте осуществления D может представлять собой ацетальную, кетальную, диацетальную, дикетальную, ортоэфирную, силильную, боронатную или карбонатную группу, являющуюся дигидроксилзащитной группой.

40 Например, D может быть выбран из группы, состоящей из изопропилидена, циклопентилидена, циклогексилидена, п-метоксибензилидена, метоксиметилена, 2-оксациклопентилидена, 2,3-диметоксибутан-2,3-диила, 1,2-диметоксициклогексан-1,2-диила, октагидро[2,2']бипиран-2,2'-диила, ди-трет-бутилсилена, 1,3-(1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанидена), фенилбороната, 3-пентилидена, 2,4-диметил-3-пентилидена, 2,6-диметил-4-гептилидена, 3,3-диметил-2-бутилидена, 1-фенил-1-этилидена, бензилидена, 2,4-диметоксибензилидена, 4-нитробензилидена, 2,4,6-триметилбензилидена, 2,2-диметил-1-пропилидена, этоксиметилена или изопропоксиметилена.

В конкретном варианте осуществления R₁ представляет собой гидроксилзащитную

группу и R_2 представляет собой водород.

В другом конкретном варианте осуществления R_3 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу, в котором стадия (b) содержит реакцию соединения (III) или (IV), где R_1 , R_2 и D имеют значения, указанные выше, с ангеликовой кислотой в присутствии реагента сочетания или фермента.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу, в котором стадия (b) содержит реакцию соединения (III) или (IV), у которого R_1 , R_2 и D имеют значения, указанные выше, с ангеликовой кислотой в присутствии реагента сочетания.

В варианте осуществления реагент конденсации выбран из группы, состоящей из DCC, HATU, EDCI или иодида 2-хлор-1-метилпиридиния.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу, в котором стадия (b) содержит реакцию соединения (III) или (IV), у которого R_1 , R_2 и D имеют значения, указанные выше, с активированным производным ангеликовой кислоты.

В варианте осуществления активированное производное ангеликовой кислоты выбрано из группы, состоящей из метилангелата, ангелоилхлорида, ангидрида ангеликовой кислоты, [(Z)-2-метилбут-2-еноил]-2,4,6-трихлорбензоата или ангелоил-4-нитробензоилангидрида.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу, в котором стадия (b) содержит реакцию соединения (III) или (IV), у которого R_1 , R_2 и D имеют значения, указанные выше, с галогенангидридом ангеликовой кислоты или с ангидридом ангеликовой кислоты, или со смешанным ангидридом ангеликовой кислоты.

В варианте осуществления галогенангидридом ангеликовой кислоты является ангелоилхлорид.

В варианте осуществления смешанным ангидридом ангеликовой кислоты является [(Z)-2-метилбут-2-еноил]-2,4,6-трихлорбензоат или ангелоил-4-нитробензоилангидрид.

В варианте осуществления изобретение относится к соединению общей формулы (V), в которой R_1 представляет собой водород или простую эфирную, ацетальную, кетальную, силильную простую эфирную, сложноэфирную, карбонатную или сульфенатную группу, являющуюся гидроксилзащитной группой, и R_2 представляет собой водород или простую эфирную, ацетальную, кетальную, силильную простую эфирную, сложноэфирную, карбонатную или сульфенатную группу, являющуюся гидроксилзащитной группой.

В варианте осуществления изобретение относится к соединению общей формулы (V), в которой R_1 и R_2 независимо представляют собой водород или [(3,4-диметоксибензил)окси]метил, гвяяколметил, 2-метоксистоксиметил, тетрагидропирианил, тетрагидрофуранил, 1-этоксиэтил, 1-метил-1-метоксиэтил, аллил, пренил, п-метоксибензил, трифенилметил, 2-(trimетилсилил)этоксиметил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, диметилизопропилсилил, диэтилизопропилсилил, трет-бутилдифенилсилил, трифенилсилил, хлорацетил или феноксиацетил.

В варианте осуществления изобретение относится к соединению общей формулы (V), в которой R_1 представляет собой гидроксилзащитную группу и R_2 представляет собой водород.

В варианте осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из 3-ангелата ингенол-20-(трет-бутилдиметилсилилового) эфира.

В варианте осуществления изобретение относится к соединению общей формулы (VI), в которой D представляет собой ацетальную, кетальную, диацетальную, дикетальную, ортоэфирную, сильную, боронатную или карбонатную дигидроксилзащитную группу.

- 5 В варианте осуществления изобретение относится к соединению общей формулы (VI), в которой D представляет циклопентилиден, циклогексилиден, п-метоксибензилиден, метоксиметилен, 2-оксациклопентилиден, 2,3-диметоксибутан-2,3-диил, 1,2-диметоксициклогексан-1,2-диил, октагидро[2,2']бипиран-2,2'-диил, ди-трет-бутилсилан, 1,3-(1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанилиден), фенилборонат, 3-пентилиден, 2,4-диметил-1-этилиден, 3-пентилиден, 2,6-диметил-4-гептилиден, 3,3-диметил-2-бутилиден, 1-фенил-1-этилиден, бензилиден, 2,4-диметоксибензилиден, 4-нитробензилиден, 2,4,6-триметилбензилиден, 2,2-диметил-1-пропилиден, этоксиметилен или изопропоксимилен.
- 10 Варианте осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из

- 15 3-ангелата ингенол-5,20-(ди(трет-бутил)силанового) эфира.

В варианте осуществления изобретение относится к соединению общей формулы (IV), в которой D представляет собой ацетальную, кетальную, диацетальную, дикетальную, ортоэфирную, сильную, боронатную или карбонатную группу, являющуюся дигидроксилзащитной группой.

- 20 Варианте осуществления изобретения относится к соединению общей формулы (IV), в которой D представляет циклопентилиден, циклогексилиден, п-метоксибензилиден, метоксиметилен, 2-оксациклопентилиден, 2,3-диметоксибутан-2,3-диил, 1,2-диметоксициклогексан-1,2-диил, октагидро[2,2']дипиран-2,2'-диил, ди-трет-бутилсилан, 1,3-(1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанилиден), фенилборонат, 3-пентилиден, 2,4-диметил-3-пентилиден, 2,6-диметил-4-гептилиден, 3,3-диметил-2-бутилиден, 1-фенил-1-этилиден, бензилиден, 2,4-диметоксибензилиден, 4-нитробензилиден, 2,4,6-триметилбензилиден, 2,2-диметил-1-пропилиден, этоксиметилен или изопропоксимилен.
- 25 Варианте осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из

- 30 ингенол-5,20-(3-пентилиден)кеталаля,
ингенол-5,20-(2,4-диметил-3-пентилиден)кеталаля,
ингенол-5,20-(2,6-диметил-4-гептилиден)кеталаля,
ингенол-5,20-циклопентилиденкеталаля,

- 35 ингенол-5,20-циклогексилиденкеталаля,
ингенол-5,20-(3,3-диметил-2-бутилиден)кеталаля,
ингенол-5,20-(1-фенил-1-этилиден)кеталаля,
ингенол-5,20-бензилиденакеталаля,
ингенол-5,20-(4-метоксибензилиден)акеталаля,
40 ингенол-5,20-(2,4-диметоксибензилиден)акеталаля,
ингенол-5,20-(4-нитробензилиден)акеталаля,
ингенол-5,20-(2,4,6-триметилбензилиден)акеталаля,
ингенол-5,20-(2,2-диметил-1-пропилиден)акеталаля,
ингенол-5,20-метилортоформиата,
45 ингенол-5,20-этилортоформиата,
ингенол-5,20-(проп-2-ил)ортоформиата или
ингенол-5,20-(ди(трет-бутил)силанового) эфира.

В варианте осуществления изобретение относится к соединению общей структуры

(VII), в которой R₃ представляет собой водород или ангелоил.

В варианте осуществления изобретение относится к применению соединения общей формулы (III), (IV), (V) или (VI) в качестве промежуточного продукта получения ингенол-3-ангелата.

⁵ Синтетические способы

Соединения общих формул (III) и (IV) можно, например, синтезировать реакцией соединения (II) с гидроксилзащающим агентом или дигидроксилзащающим агентом согласно способам, хорошо известным специалисту в данной области техники, таким как способы, описанные в публикации "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 ссылках, цитированных в них.

Например, соединение (III), у которого R₁ представляет собой трифенилметил и R₂ представляет собой водород или трифенилметил, можно синтезировать реакцией соединения (II) 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 (III), у которого R₁ представляет собой арилалкил или алкенил, такой

как п-метоксибензил или аллил, и R₂ представляет собой водород или арилалкил, или алкенил, можно, например, синтезировать реакцией соединения (II) с алкилгалогенидом или алкенилгалогенидом, таким как п-метоксибензилгалогенид или аллилгалогенид в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид или тетрагидрофуран, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия.

Соединение (III), у которого R₁ представляет собой алкоксиалкил, такой как метоксиметил или 2-метоксиэтоксиметил и R₂ представляет собой водород или алкоксиалкил, такой как метоксиметил или 2-метоксиэтоксиметил, можно, например, синтезировать реакцией соединения (II) с алкоксиалкилгалогенидом, таким как метоксиметилхлорид или 2-метоксиэтоксиметихлорид, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорметан, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как N,N-дизопропилэтиламин.

Соединение (III), у которого R₁ представляет собой 2-тетрагидропирианил и R₂ представляет собой водород или 2-тетрагидропирианил, можно, например, синтезировать реакцией соединения (II) с дигидропираном в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или ацетонитриле, в присутствии подходящей кислоты, такой как п-толуолсульфоновая кислота.

Соединение (III), у которого R₁ представляет собой силил и R₂ представляет собой водород или силил, можно, например, синтезировать реакцией соединения (II) с силилхлоридом, таким как трет-бутилдиметилсилилхлорид, трет-бутилдифенилсилилхлорид или триизопропилсилилхлорид, в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, пиридин, дихлорметан, тетрагидрофуран или ацетонитрил, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как имидазол, триэтиламин, N,N-дизопропилэтиламин, 4-(N,N-диметиламино)пиридин или 2,6-лугидин, или реакцией соединения (II) с силилтрифлатом, таким как трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин.

Соединение (III), у которого R₁ представляет собой алкилкарбонил или алкенилкарбонил, такой как ацетил, хлорацетил или феноксиацетил или ангелоил, и R₂ представляет собой водород или алкилкарбонил, или алкенилкарбонил, можно, например, синтезировать реакцией соединения (II) с соответствующим хлорангидридом кислоты, таким как ацетилхлорид, хлорацетилхлорид или феноксиацетилхлорид, или ангелоилхлорид, или реакцией соединения (II) с ангидридом кислоты, таким как уксусный ангидрид, хлоруксусный ангидрид или феноксиуксусный ангидрид, или ангидрид ангеликовой кислоты, в подходящем растворителе, таком как пиридин или дихлорметан, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как N,N-дизопропилэтиламин или 4-(N,N-диметиламино)пиридин, или реакцией соединения (II) с донором ацила, таким как винилацетат или хлоруксусный ангидрид, или винилангелат, необязательно в присутствии фермента в качестве катализатора.

Соединение (III), у которого R₁ представляет собой алcoxикарбонил, такой как метоксикарбонил или 9-флуоренилметоксикарбонил и R₂ представляет собой водород или алcoxикарбонил, такой как метоксикарбонил или 9-флуоренилметоксикарбонил, можно, например, синтезировать реакцией соединения (II) с соответствующим алкилхлорформиатом в подходящем растворителе, таком как пиридин или дихлорметан, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин или N,N,N',N'-тетраметилендиамин.

Соединение (III), у которого R₁ представляет собой арилсульфенил, такой как 2,4-динитрофенилсульфенил и R₂ представляет собой водород или арилсульфенил, такой как 2,4-динитрофенилсульфенилхлорид, можно, например, синтезировать реаццией соединения (II) с необязательно замещенным сульфенилхлоридом, таким как 2,4-динитрофенилсульфенилхлорид, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как пиридин.

Соединение (IV), у которого D представляет собой ацеталь, такой как бензилиденациеталь, можно, например, синтезировать реаццией соединения (II) с альдегидом, таким как бензальдегид, или диметоксиацеталем, таким как диметилацеталь бензальдегида, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или N,N-диметилформамид, или ТГФ, в присутствии подходящей кислоты, такой как п-толуолсульфокислота; или бензилиденациеталь, можно, например, получить реаццией соединения (II) с производным α,α-дигалогентолуола, таким как, например, α,α-дигалогентолуол или α,α-(биспиридиний)толуолдигалогентол, в подходящем растворителе, таком как пиридин, ДМФА или ТГФ, в присутствии подходящего основания, такого как K₂CO₃ или LiHMDS.

Соединение (IV), у которого D представляет собой кеталь, такой как изопропилиденкеталь, можно, например, синтезировать реаццией соединения (II) с кетоном, таким как ацетон, или диметоксикеталем, таким как 2,2-диметоксипропан, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или N,N-диметилформамид, или ТГФ, в присутствии подходящей кислоты, такой как п-толуолсульфоновая кислота или метансульфоновая кислота. Ацетон и 2,2-диметоксипропан могут также действовать в качестве растворителей.

Соединение (IV), у которого D представляет собой бисацеталь, такой как бутан-2,3-бисацеталь или циклогексан-1,2-диацеталь, или диспирокетали, такие как октагидро[2,2']бипирианилкеталь, можно получить реаццией соединения (II) с 2,2,3,3-тетраметоксибутаном или циклогексан-1,2-дионом и trimetilortoформиатом в присутствии подходящей кислоты, такой как п-толуолсульфоновая кислота, в

подходящем растворителе, таком как метанол, или реакцией с бисдигидропираном в присутствии подходящей кислоты, такой как *п*-толуолсульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан.

Соединение (IV), у которого D представляет собой циклический ортоэфир, такой как

- 5 метоксиметиленациеталь или 2-оксацикlopентилиденортогоэфир, можно, например, синтезировать реакцией соединения II с ортоэфиром, таким как trimетилортогоформиат, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии кислоты, такой как *п*-толуолсульфоновая кислота; или реакцией соединения II с дигалогенметилалкиловым простым эфиром, таким как, например,
- 10 дихлорметилметиловый эфир, в подходящем растворителе, таком как ДМФА или ТГФ, в присутствии подходящего основания, такого как LiHMDS или K_2CO_3 .

Соединение (IV), у которого D представляет собой силил, такой как ди-трет-бутилсилилен, можно, например, синтезировать реакцией соединения II с

- 15 диалкилсилилдихлоридом или диалкилсилилдитрифлатом, таким как ди-трет-бутилсилилдитрифлат, в растворителе, таком как ацетонитрил, дихлорметан или *N,N*-диметилформамид, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин или 2,6-лугидин.

Соединение (IV), у которого D представляет собой карбонил, можно, например, синтезировать реакцией соединения (II) с фосгеном или *N,N*'-карбонилдиимидацолом в

20 пиридине.

Соединение (IV), у которого D представляет собой боронат, такой как фенилборонат, можно например, синтезировать реакцией соединения (II) с фенилбороновой кислотой в пиридине.

Синтез соединений общей формулы (III) и (IV) из соединения (II) можно проводить 25 как в реакторе периодического действия, так и в проточном реакторе, таком как, например, Alfa Laval ART® Plate Reactor 37.

30 Реагенты для введения гидроксилзащитных групп R_1 , R_2 или D могут быть реагентами, нанесенными на твердые фазы, такими как, например, связанный с полимером 2-хлортритилхлорид, ацетилполистирольная смола или 4-(4-гидроксифенил)бутан-2-он на основе смол.

35 Соединения общей формулы (III) и (IV) можно этерифицировать в положении 3 для получения соединений общей формулы (V) и (VI) реакцией соединения (III) или (IV) с ангеликовой кислотой в присутствии реагента сочетания или с активированными производными ангеликовой кислоты. Соединение (II) можно этерифицировать для 40 получения соединений общей формулы (VII) реакцией соединения (II) с ангеликовой кислотой в присутствии реагента сочетания или с активированными производными ангеликовой кислоты. Соединения можно получить согласно, но без ограничения указанным, способом этерификации, описанным в публикации "Esterification" by J. Otera, Wiley-VCH, 2003, которая включена в контекст в качестве ссылки, и ссылках, цитированных в ней.

45 Например, соединение (V), (VI) или (VII) можно синтезировать реакцией соединения (III), (IV) или (II) с активированным производным ангеликовой кислоты, таким как ангелоилгалогенид, таким как ангелоилхлорид. Этерификация реакцией с ангелоилхлоридом может происходить без активатора, или она может происходить в присутствии основания, такого как пиридин или триэтиламин, LiHMDS или DMAP, в подходящем растворителе, таком как, например, пиридин или ТГФ. Примеры синтеза сложных эфиров ангеликовой кислоты с применением ангелоилхлорида можно, например, найти в Beeby, P.J., Tetrahedron Lett., (1977), 38, 3379-3382.

Соединение (V), (VI) или (VII), можно, например, синтезировать реакцией соединения (III), (IV) или (II) с активированным производным ангеликовой кислоты, таким как ангеликовый ангидрид. Этерификация реакцией с ангеликовым ангидридом может происходить без катализатора или в присутствии кислотного катализатора с

- 5 использованием кислоты, такой 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, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, пиридин, карбонат цезия или DMAP, в подходящем растворителе, таком как, например, ТГФ, MeCN, пиридин или МТВЕ. Примеры синтеза эфиров ангеликовой кислоты с
- 10 применением ангидрида ангеликовой кислоты можно, например, найти в публикации Hartmann, B. et al.; *Tetrahedron Lett.*, (1991), 32, 5077-5080 или в JP2008127287.

Соединение (V), (VI) или (VII) можно, например, синтезировать реакцией соединения (III), (IV) или (II) с активированным производным ангеликовой кислоты, таким как смешанный ангидрид, такой как ангидрид ангеликовой и трихлорбензойной кислот, 15 такой как ангидрид ангеликовой и 2,4,6-трихлорбензойной кислот. Этерификация реакцией со смешанным ангидридом может происходить без катализатора или в присутствии кислотного катализатора с применением кислоты, такой 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, в 20 подходящем растворителе, таком как, например, толуол. Примеры синтеза эфиров ангеликовой кислоты с применением смешанного ангидрида ангеликовой и трихлорбензойной кислот, например, можно найти в публикации Hartmann, B. et al.; *Tetrahedron Lett.* (1991), 32, 5077-5080, или Ball, B., *Org. Lett.*, (2007), 9, 663-666.

Соединение (V), (VI) или (VII) можно, например, синтезировать реакцией соединения (III), (IV) или (II) с ангеликовой кислотой в присутствии реагента сочетания. Ангеликовую кислоту можно этерифицировать в присутствии реагента сочетания, такого как карбодиимид, такой как дициклогексилкарбодиимид или EDCI (гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида) с катализаторами или без катализаторов, таких как 1-гидроксибензотриазол. Примеры синтеза эфиров ангеликовой кислоты с 25 применением дициклогексилкарбодиимида с катализаторами или без катализаторов можно, например, найти в публикации Hoskins, W.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1977), 538-544. Другими реагентами сочетания для этерификации могут быть, например, соли 2-галоген-1-алкилпиридиния, такие как иодид 1-метил-2-хлорпиридиния иодид, или производные гидроксибензотриазола, такие как НВТУ (гексафторфосфат O- 30 (бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния), или НАТУ (гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уруния), или производные триазина, такие как DMTMM (хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния). Подходящими растворителями могут быть метиленхлорид, толуол, ДМФА или ТГФ. В стадии этерификации можно также применять реагенты сочетания, осажденные на 35 твердом носителе, описанные в публикациях [Nam, N.-H., *Journal of Combinatorial Chemistry*, (203), 5, 479-545, или "Esterification" by J. Otera, Wiley-VCH, 2003], которые включены таким образом в качестве ссылки.

Соединение (V), (VI), (VII) или (I) можно, например, синтезировать реакцией соединения (III), (IV) или (II) с донором ангелоила, таким как ангидрид ангеликовой 45 кислоты, эфир ангеликовой кислоты, такой как винилангелат, или тиоэфир ангеликовой кислоты, в присутствии фермента, такого как липаза или эстераза. Примеры этерификации производного ингенола, катализируемой липазой, можно найти в публикации Teng, R.W., *Fitoterapia*, (2009), 80, 233-236, которая включена таким образом

в качестве ссылки.

Синтез соединений общей формулы (V) и (VI) из соединения общей формулы (III) и (IV) можно выполнять как в реакторе периодического действия, так и в проточном реакторе.

Реагентами для синтеза соединений общей формулы (V) и (VI) из соединения общей формулы (III) и (IV) могут быть реагенты, осажденные на твердую фазу.

Ингенол-3-ангелат (I) можно синтезировать селективным удалением защитных групп, R₁ и R₂ или D, у соединений общей структуры V или VI согласно способам, хорошо известным специалисту в данной области, для снятие защиты гидроксил- или 10 дигидроксилзащитных групп, например, способами, описанными в публикациях "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, которые включены таким образом посредством ссылки и ссылок, цитированных в них.

15 Ингенол-3-ангелат (I) можно синтезировать селективным удалением ангелоильных групп из положения 20 или из положений 5 и 20 соединения общей структуры (VII).

Например, соединение (I) можно синтезировать из соединения (V), у которого R₁ 20 представляет собой водород или алкил, такой как трифенилметил, и R₂ представляет собой водород или трифенилметил, взаимодействием соединения (V) с подходящей кислотой, такой как муравьиная кислота или трифтормукусная кислота, в подходящем растворителе, такого как простой эфир, метанол или дихлорметан.

25 Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (V), у которого R₁ представляет собой водород или алкил, такой как п-метоксибензилметил или аллил и R₂ 25 представляет собой водород или п-метоксибензилметил или аллил, реакцией соединения (V) с 2,5-дихлор-5,6-дициано-п-бензохиноном (DDQ) в дихлорметане. Аллильную группу можно также удалить изомеризацией олефина в виниловый простой эфир реакцией с катализатором переходным металлом, таким как катализатор Вилкинсона (родий(I)трис(трифенилфосфин)хлорид), с последующим отщеплением 30 винилового простого эфира в присутствии воды.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (V), у которого R₁ 35 представляет собой водород или алкоксиалкил, такой как 2-метоксиэтоксиметил и R₂ представляет собой водород или алкоксиалкил, такой как 2-метоксиэтоксиметил, отщеплением ацетальной части R₁ и/или R₂, например, катализируемым кислотой отщеплением кислотой Льюиса, такой как бромид цинка(II) или хлорид титана(IV), в 35 подходящем растворителе, таком как дихлорметан.

Соединение (I), можно, например, синтезировать из соединения (V), у которого R₁ 40 представляет собой водород или алкоксиалкил, такой как 2-тетрагидропиридинил, и R₂ представляет собой водород или алкоксиалкил, такой как 2-тетрагидропиридинил, отщеплением ацетальной части R₁ и/или R₂, например, катализируемым кислотой отщеплением в присутствии подходящей кислоты, такой как п-толуолсульфоновая 45 кислота, в подходящем растворителе, таком как метанол.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (V), у которого R₁ 45 представляет собой водород или силил, такой как трет-бутилдиметилсилил, и R₂ представляет собой водород или силил, такой как трет-бутилдиметилсилил, реакцией соединения (V) с подходящей кислотой, такой как хлорид водорода, в подходящем растворителе, таком как метанол, или реакцией с источником фторида, таких как фторид

тетра-*n*-бутиламмония или тетрафторсилан, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или ацетонитрил.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (V), у которого R_1 представляет собой водород или алкилкарбонил, такой как ацетил или хлорацетил, и R_2 представляет собой водород или алкилкарбонил, такой как ацетил или по хлорацетил, гидролизом сложноэфирной части R_1 и/или R_2 ферментативным катализом с применением такого фермента, как липаза, или гидролизом сложноэфирной части R_1 и/или R_2 в подходящем растворителе, таком как метанол или вода, и в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, или в присутствии подходящей кислоты, такой как хлорид водорода.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения V, у которого R_1 представляет собой водород или алкооксикарбонил, такой как 9-флуоренилметоксикарбонил, и R_2 представляет собой водород или алкооксикарбонил, такой как 9-флуоренилметоксикарбонил, отщеплением карбонатной части R_1 и/или R_2 в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как пиридин.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (V), у которого R_1 представляет собой атом водорода или 2,4-динитрофенилсульфенил и R_2 представляет собой атом водорода или 2,4-динитрофенилсульфенил, отщеплением сульфенатной части R_1 и/или R_2 нуклеофилом, таким как цианид натрия, в подходящем растворителе, таком как метанол.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (VI), у которого D представляет собой ацеталь, такой как бензилиденациеталь, отщеплением ацетальной части в присутствии подходящей кислоты, такой как уксусная кислота, трифтторуксусная кислота или *n*-толуолсульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как вода, дихлорметан или метанол.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (VI), у которого D представляет собой кеталь, такой как изопропилиденкеталь, отщеплением кетальной части в присутствии подходящей кислоты, такой как водный раствор хлорида водорода, уксусная кислота, трифтторуксусная кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, осажденная на твердый носитель *n*-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, фосфорная кислота или муравьиная кислота, в подходящем растворителе, таком как метанол, ТГФ или изопропанол.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (VI), у которого D представляет собой циклический ортоэфир, такой как метоксиметиленациеталь, отщеплением ортоэфирной части в присутствии подходящей кислоты, такой как водный раствор хлорида водорода или уксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как диоксан или вода.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (VI), у которого D представляет собой силил, такой как ди-*трет*-бутилсилан, реакцией соединения (VI) с источником фторида, таким как фторид тетра-*n*-бутиламмония или тетрафторсилан, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или ацетонитрил.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (VI), у которого D представляет собой карбонил, отщеплением карбонатной части в присутствии подходящего основания, такого как пиридин, в подходящем растворителе, таком как вода, или катализируемым ферментом гидролизом в присутствии фермента, такого как

липаза или эстераза.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (VI), у которого D представляет собой боронат, такой как фенилборонат, переэтерификацией с диолом, таким как 1,3-пропандиол.

Синтез соединения (I) из соединений общей формулы (V) и (VI) можно выполнять как в реакторе периодического действия, так и в проточном реакторе. Реагентами для синтеза соединения (I) из соединения общей формулы (V) и (VI) могут быть реагенты, нанесенные на твердую фазу.

Соединение (I) можно, например, синтезировать из соединения (VII), у которого R₃ представляет собой ангелоил или водород, катализируемым ферментом гидролизом сложноэфирной части в 20-положении или в 5- и 20-положениях в присутствии фермента, такого как липаза или эстераза.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению общей структуры (V), в которой R₁ представляет собой гидроксилзащитную группу и R₂ 15 представляет собой атом водорода или гидроксилзащитную группу, или соединению общей структуры (VI), в которой D представляет собой дигидроксилзащитную группу, или соединению общей структуры (VII), в которой R₃ представляет собой водород или ангелоил.

ПРИМЕРЫ

Общие положения

Все применяемые исходные вещества являются коммерчески доступными, если не описано иначе. Для спектров протонного ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР) величины химических сдвигов (δ) (в м.д.) указываются относительно внутреннего стандарта тетраметилсилана ($\delta=0,00$). Приводится величина мультиплета, либо определенного дублета (д), триплета (т), квартета (кв.), либо диапазон значений (м). Все применяемые органические растворители были безводными, если не указано иное.

Флэш-хроматографию проводили на силикагеле. В качестве элюентов применяли подходящие смеси этилацетата, дихлорметана, метанола, петролейного эфира (т. кип. 30 40-60°C) и гептана, если не указано иное.

Аббревиатуры

Bu₃N: трибутиламин

CDI: 1,1'-карбонилдиimidазол

Cs₂CO₃: карбонат цезия

35 DCC: N,N'-дициклогексилкарбодиимид

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин

DMAP: 4-(диметиламино)пиридин

EDCI: гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида

40 HATU: гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония

HCl: хлористоводородная кислота

HOAt: 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ол

K₂CO₃ : карбонат калия

KHMDS: гексаметилдисилазид калия

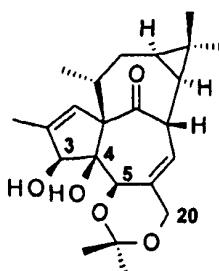
45 LiHMDS: гексаметилдисилазид лития

MSA: метансульфоновая кислота

NaHMDS: гексаметилдисилазид натрия

TEA: триэтиламин

CDCl₃: дейтерохлороформ
 DCM: дихлорметан
 ДМФА: N,N-диметилформамид
 IPA: 2-пропанол (изопропиловый спирт)
 5 MeCN: ацетонитрил
 MeTГФ: 2-метилтетрагидрофуран
 MTBE: метил-трет-бутиловый эфир
 PhMe: толуол
 TFA: трифторуксусная кислота
 10 TГФ: тетрагидрофуран
 I: Ингенол
 I-3-Ang: ингенол-3-ангелат
 I-3-Tig: ингенол-3-тиглат
 I-3,4-A: ингенол-3,4-ацетонид
 15 I-5,20-A: ингенол-5,20-ацетонид
 I-3,4:5,20-A: ингенол-3,4:5,20-диацетонид
 I-5,20-A-3-Ang: ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелат
 I-5,20-A-3-Tig: ингенол-5,20-ацетонид-3-тиглат
 I-3,4-X: ингенол-3,4-ацеталь/кеталь
 20 I-5,20-X: ингенол-5,20-ацеталь/кеталь
 I-3,4:5,20-X: ингенол-3,4:5,20-диацеталь/дикеталь
 AngOH: ангеликовая кислота
 Ang₂O: ангеликовый ангидрид
 25 AngOMe: метилангелат
 AngCl: ангелоилхлорид
 AngIm: ангелоилимидазолид
 AngOAt: ангелоиловый эфир HOAt
 AngOTig: ангелоилтиглат
 30 TigOH: тиглиновая кислота
 Tig₂O: тиглиновый ангидрид
 TigOMe: метилтиглат
 TigCl: тиглоилхлорид
 35 ¹H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс
 TCX: тонкослойная хроматография
 Экв: эквиваленты
 N/A: неприменимый



Получение ингенол-5,20-ацетонида (соединения 1)
 Пример 1

Ингенол (1,00 г, 2,30 ммоль) растворяли в растворе моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты в ацетоне (0,47 мг/мл, 22,5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин. К этому раствору добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (0,2 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток переносили в насыщенный раствор соли и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/этилацетат, 19:1→гептан/этилацетат, 0:1), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (616 мг, 69%).

10 См. также: Opferkuch, H.J. et al., Z. Naturforsch. 1981, 36b, 878-887 (соединение 4).

11 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,91 (кв., $J=1,5$ Гц, 1H), 5,82-5,77 (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 (ddd, $J=15,7, 8,4, 2,9$ 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).

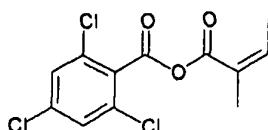
15 Пример 2

Ингенол (7,0 г, 20,1 ммоль) растворяли в растворе моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты в ацетоне (0,2 мг/мл, 200 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 час (контроль проводили ТСХ). К этому раствору добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (2,0 мл). Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл). К этому раствору добавляют петролейный эфир (40 мл). Смесь оставляли на 2 часа. Кристаллы отделяли фильтрованием и сушили, получая при этом 4,5 г указанного в заголовке соединения. Маточный раствор очищали хроматографией (петролейный эфир/этилацетат, 2:1-0:1), получая при этом дополнительно 1,2 г указанного в заголовке соединения и 0,6 г непрореагировавшего ингенола. Общий выход был 73%, или 81% с учетом выделенного ингенола.

Пример 3

Сухой ингенол (15,00 г, 90%, 38,75 ммоль) растворяли в ацетоне (630 мл) при перемешивании и раствор нагревали до 45°C. Добавляли раствор метансульфоновой кислоты (0,745 г, 7,75 ммоль) в ацетоне (10 мл) в течение 5 секунд. Раствор перемешивали при 45°C в течение дополнительных 95 секунд перед добавлением раствора триэтиламина (1,35 мл, 0,98 г, 9,69 ммоль) в ацетоне (10 мл) в течение 5 секунд. Смесь охлаждали до 20°C и добавляли этилацетат (500 мл). Большую часть растворителя реакции (650 мл) отгоняли в вакууме. К оставшемуся раствору добавляли воду (200 мл) и смесь перемешивали в течение 2 минут. Водный слой удаляли и промывку водой повторяли еще раз, прежде чем органическую фазу концентрировали в вакууме. Сырой продукт содержал 84% указанного в заголовке соединения при определении ^1H ЯМР-спектроскопией. Остаток растворяли в толуоле (75 мл) нагреванием до температуры флегмы с последующим медленным охлаждением до 5°C. После 4 часового выдерживания смеси образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали при 5°C толуолом (2×5 мл) и сушили в вакууме при 20°C до постоянной массы. Спустя 18 часов получали ингенол-5,20-ацетонид (8,97 г).

45



Пример 4

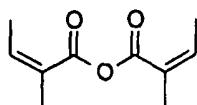
Получение [(Z)-2-метилбут-2-еноил]-2,4,6-трихлорбензоата

Ангеликовую кислоту (601 мг, 6,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (3,0 мл) в атмосфере аргона. При 5-10°C в течение 1 мин добавляли дизопропилэтамин (1,23

5 мл, 7,20 ммоль). К этому раствору добавляли 2,4,6-трихлорбензоилхлорид (1,12 мл, 7,20 ммоль) при 3-6°C в течение 4 мин. После того, как реакционный раствор перемешивали при 2°C в течение 45 мин, добавляли петролейный эфир (9,0 мл).

10 Полученную суспензию очищали фланш-хроматографией (петролейный эфир/дихлорметан, 3:1), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (605 мг, 33%).

15 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,40 (с, 2H), 6,42 (кв.кв., $J=7,4, 1,5$ Гц, 1H), 2,09 (дкв., $J=7,4, 1,5$ Гц, 3H), 1,97 (р, $J=1,5$ Гц, 3H). (данные ^1H ЯМР см. также в публикации Matthew, B et al.; Org Lett. 2007, 9, 663-666).

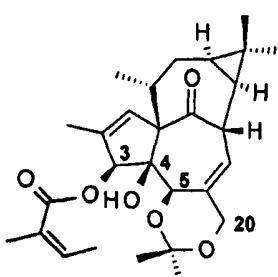


Пример 5

20 Получение ангеликового ангидрида

К раствору ангеликовой кислоты (5 г, 50 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли N,N'-дициклогексилкарбодиимид (8,6 мл, 60% раствор в ксилоле, 25 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 час. Осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (петролейный эфир/этилацетат, 10:1), получая при этом 4,3 г указанного в заголовке соединения в виде масла (94%).

25 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,37-6,25 (м, 2H), 2,06 (дкв., $J=7,4, 1,5$ Гц, 6H), 1,97-1,93 (м, 6H).



30 Получение ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата (соединения 2)

Пример 6А

35 Смесь ингенол-5,20-ацетонида (233 мг, 0,60 ммоль), [(Z)-2-метилбут-2-еноил]-2,4,6-трихлорбензоата (231 мг, 0,75 ммоль) и гидрокарбоната натрия* (75,6 мг, 0,90 ммоль) в толуоле (2,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 22 час. Затем смесь фильтровали и промывали толуолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/этилацетат, 19:1 → гептан/этилацетат, 3:2), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (215 мг, выход 76%).

40 *В отсутствие гидрокарбоната натрия полученный продукт содержал 2-3% ингенол-5,20-ацетонид-3-тиглат.

45 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,13-6,03 (м, 2H), 5,81-5,75 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,27-4,08

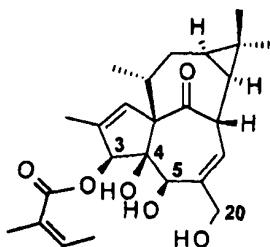
(м, 3H), 4,02 (с, 1H), 3,19 (с, 1H), 2,68-2,53 (м, 1H), 2,27 (дд, $J=15,8, 9,1, 3,0$ Гц, 1H), 2,02-1,95 (м, 3H), 1,94-1,87 (м, 3H), 1,81-1,68 (м, 4H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,90 (дд, $J=11,9, 8,4$ Гц, 1H), 0,69 (тд, $J=8,7, 6,4$ Гц, 1H).

Пример 7

Смесь ингенол-5,20-ацетонида (1,32 г, 3,40 ммоль), ангеликового ангидрида (0,72 г, 3,94 ммоль) и карбоната цезия (1,66 г, 5,10 ммоль) в ацетонитриле (26 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 час. Смесь растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали водой. Водную фазу экстрагировали три раза дихлорметаном (3×4 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (петролейный эфир/этилацетат, 8:1), получая при этом 1,46 г указанного в заголовке соединения (91%) в виде белого твердого вещества.

Пример 8

Ингенол-5,20-ацетонид (10,00 г, 25,74 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) при перемешивании и раствор охлаждали до 10-15°C. В течение периода 10 минут добавляли раствор гексаметилдисилазида лития в тетрагидрофуране (1,0 M, 29,6 мл, 29,6 ммоль). Затем в течение 15 минут добавляли раствор ангеликового ангидрида (5,51 мл, 5,62 г, 30,8 ммоль) в тетрагидрофуране (70 мл). Добавляли этилацетат (200 мл) и большую часть растворителя реакции (200 мл) отгоняли в вакууме. К оставшемуся раствору добавляли воду (75 мл) и смесь перемешивали в течение 2 минут. Водный слой удаляли и промывание водой повторяли еще раз, перед тем как органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (61 мл) нагреванием до температуры кипения с последующим медленным охлаждением до 5°C. После выдерживания смеси в течение 4 час образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали при 5°C метанолом (2×5 мл) и сушили в вакууме при 20°C до постоянной массы. Спустя 18 часов получали ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелат (8,78 г).



Получение ингенол-3-ангелата (соединения 3)

Пример 9

Раствор ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата (7 мг, 0,015 ммоль) в метаноле, который содержал 1% концентрированного водного раствора хлористоводородной кислоты, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 час. Раствор разбавляли этиловым эфиром. Добавляли воду. После разделения фаз водную фазу экстрагировали этиловым эфиром. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (петролейный эфир/этилацетат, 1:1), получая при этом продукт (4 мг, выход 63%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,17 (квкв, $J=7,3, 1,4$ Гц, 1H), 6,02-6,02 (м, 2H), 5,54 (с, 1H), 4,29 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,22-4,01 (м, 4H), 3,42 (с, 1H), 2,60-2,46 (м, 1H), 2,40-2,17 (м, 2H), 2,02 (квд, $J=7,2, 1,4$ Гц, 3H), 1,95-1,91 (м, 3H), 1,83-1,68 (м, 4H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01-0,82 (м, 4H), 0,77-0,61 (м, 1H).

Пример 10

Раствор ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата (1,46 г, 3,10 ммоль) в метаноле (30 мл), который содержал 0,5% концентрированного водного раствора хлористоводородной кислоты, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 час. Затем раствор разбавляли толуолом и промывали водой. Водную фазу экстрагировали этиловым эфиром. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (петролейный эфир/этилацетат, 1:1-0:1), получая при этом продукт (1,20 г, 90%), который содержал 2% ингенол-3-триглата.

Разделение ингенолангелата и ингенолтиглата сочетанием методов препаративная

10 ВЭЖХ/МС

Разделение сочетанием методов препаративная ВЭЖХ/МС проводили на системе Dionex APS с двумя препаративными насосами PP150 и масс-спектрометром Thermo MSQ Plus.

Колонка: Xterra C-18, 150×19 мм, 5 мкм;

15 Загрузка: 50 мг ингенолангелата в 0,35 мл ацетонитрила;

Система растворителей: элюент А: раствор 0,1% HCOOH в H₂O, элюент В: раствор 0,1% HCOOH в ацетонитриле;

изократические условия в течение 20 мин.

20 Фракции собирали на основе ионных следов соответствующих ионов (МС-детектор: MSQ от Dionex) и PDA-сигнала (240-400 нм; детектор UVD 340 U от Dionex).

Пример 11

Ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелат (47,1 мг, 0,10 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (0,47 мл) в атмосфере аргона. При охлаждении льдом добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (4 М, 4,7 мкл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 час. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат, 5:1 → гептан/этилацетат 1:1), получая при этом указанное в заголовке соединение (30,8 мг, выход 72%) помимо исходного веществ (6,1 мг, 13%).

30 Пример 12

Ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелат (6,00 г, 12,75 ммоль) суспензировали в 2-пропаноле (152 мл) и перемешивали при 20°C. Добавляли раствор фосфорной кислоты (15,00 г, 153 ммоль) в воде (8 мл) и суспензию нагревали до 30-35°C. Образовавшийся прозрачный раствор перемешивали в течение 7 дней. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (500 мл). Добавляли воду (100 мл) и смесь перемешивали в течение 2 минут. Водный слой удаляли и промывание водой повторяли четыре раза перед тем, как органическую фазу концентрировали в вакууме. Добавляли метил-трет-бутиловый эфир (200 мл) с последующим концентрированием. Сырой продукт содержал >95% ингенол-3-ангелата. Остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) нагреванием до температуры флегмы. Раствор охлаждали до 5°C. После выдерживания 24 час при 5°C осажденный продукт отделяли фильтрованием, промывали при 5°C ацетонитрилом (2×5 мл) и сушили в вакууме при 20°C до постоянной массы. Спустя 18 час получали ингенол-3-ангелат (3,91 г).

Получение соединений общей формулы (IV) из ингенола

45 Пример 13

Получение симметричных кеталей

Процедуру, описанную в примере 1 для синтеза ингенол-5,20-ацетонида, применяли для получения симметричных кеталей, заменяя ацетон на 3-пентанон, 2,4-диметил-3-

пентанон, 2,6-диметил-4-гептанон, циклопентанон или циклогексанон, и применяя ингенол в количестве 25-50 мг.

Распределение продуктов показано в таблице 1А.

Продукты показаны в таблице 1В.

5

Таблица 1А

Катализируемый кислотой синтез симметричных кеталей

10

Пропанон (ацетон)

I-5,20-A (70-75%)
I-3,4-A (5-10%)
I-3,4:5,20-A (10-15%)
I (5-10%)

15

3-Пентанон

I-5,20-X (70-75%)
I-3,4-X (5-10%)
I-3,4:5,20-X (10-15%)
I (5-10%)

15

2,4-Диметил-3-пентанон

I-5,20-X (0-5%)
I-3,4-X (0-5%)
I-3,4:5,20-X (0-5%)
I (90-95%)

20

2,6-Диметил-4-гептанон

I-5,20-X (15-20%)
I-3,4-X (15-20%)
I-3,4:5,20-X (0-5%)
I (60-65%)

Циклопентанон

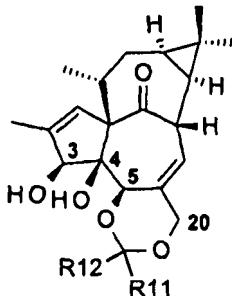
I-5,20-X (70-75%)
I-3,4-X (5-10%)
I-3,4:5,20-X (10-15%)
I (5-10%)

25

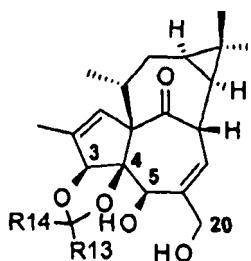
Циклогексанон

I-5,20-X (70-75%)
I-3,4-X (5-10%)
I-3,4:5,20-X (10-15%)
I (5-10%)^aРаспределения продуктов определяли по данным ¹Н ЯМР и/или ТСХ.

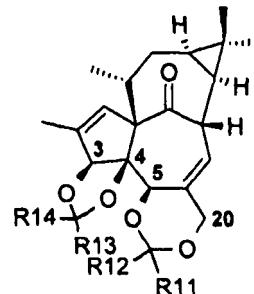
Таблица 1В



Ингенол-5,20-кеталь



Ингенол-3,4-кеталь



Ингенол-3,4:5,20-дикеталь

30

 $R^{11} = R^{12} =$ метилингенол-5,20-ацетонид $R^{13} = R^{14} =$ метилингенол-3,4-ацетонид $R^{11} = R^{12} = R^{13} = R^{14} =$ метилингенол-3,4:5,20-диацетонид

35

 $R^{11} = R^{12} =$ этилингенол-5,20-(3-пентилен)кеталь
(соединение 4) $R^{13} = R^{14} =$ этилингенол-3,4-(3-пентилен)кеталь $R^{11} = R^{12} = R^{13} = R^{14} =$ этилингенол-3,4:5,20-ди-(3-пентилен)кеталь

40

 $R^{11} = R^{12} =$ проп-2-илингенол-5,20-(2,4-диметил-3-пентилен)кеталь
(соединение 5) $R^{13} = R^{14} =$ проп-2-илингенол-3,4-(2,4-диметил-3-пентилен)кеталь $R^{11} = R^{12} = R^{13} = R^{14} =$ проп-2-илингенол-3,4:5,20-ди-(2,4-диметил-3-пентилен)кеталь

45

 $R^{11} = R^{12} =$ 2-метилпроп-1-илингенол-5,20-(2,6-диметил-4-гептилен)кеталь
(соединение 6) $R^{13} = R^{14} =$ 2-метилпроп-1-илингенол-3,4-(2,6-диметил-4-гептилен)кеталь $R^{11} = R^{12} = R^{13} = R^{14} =$ 2-метилпроп-1-илингенол-3,4:5,20-ди-(2,6-диметил-4-гептилен)кеталь $R^{11}R^{12} =$ $CH_2CH_2CH_2CH_2$ ингенол-5,20-цикlopентилен-кеталь
(соединение 7) $R^{13}R^{14} =$ $CH_2CH_2CH_2CH_2$ ингенол-3,4-циклогексилен-кеталь $R^{11}R^{12} = R^{13}R^{14} =$ $CH_2CH_2CH_2CH_2$ ингенол-3,4:5,20-ди(циклогексилен-кеталь) $R^{11}R^{12} =$ $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ ингенол-5,20-циклогексилен-кеталь $R^{13}R^{14} =$ $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ ингенол-3,4-циклогексилен-кеталь $R^{11}R^{12} = R^{13}R^{14} =$ $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ ингенол-3,4:5,20-ди(циклогексилен-кеталь)

Пример 14

Получение несимметричных кеталей

Общую процедуру, описанную в примере 15, применяли для получения несимметричных кеталей, заменяя ацеталь/альдегид на 3,3-диметил-2-бутанон, 5 ацетофенон или (1,1-диметоксиэтил)бензол и применяя 25-50 мг ингенола.

Распределение продуктов показано в таблице 2А.

Продукты показаны в таблице 2В.

Таблица 2А

Катализируемый кислотой синтез несимметричных кеталей

Реагент в ТГФ	Распределение продуктов ^a
3,3-Диметил-2-бутанон	I-5,20-X (20-30%) I-3,4-X (20-30%) I-3,4:5,20-X (10-20%) I (30-40%) При анализе ТСХ наблюдали несколько других продуктов
Ацетофенон	Превращение не происходило
(1,1-Диметоксиэтил)бензол	I-5,20-X (10-20%) I-3,4-X (30-40%) I-3,4:5,20-X (10-20%) I (30-40%) При анализе ТСХ наблюдали несколько других продуктов

^aРаспределение продуктов определяли по данным ¹Н ЯМР и/или ТСХ.

Таблица 2В

Ингенол-5,20-кеталь	Ингенол-3,4-кеталь	Ингенол-3,4:5,20-дикеталь
$R^{12} = 1,1\text{-диметилэтилингенол-5,20-(3,3-диметил-2-бутилиден)кеталь}$ (соединение 9)	$R^{14} = 1,1\text{-диметилэтилингенол-3,4-(3,3-диметил-2-бутилиден)кеталь}$	$R^{12} = R^{14} = 1,1\text{-диметилэтилингенол-3,4:5,20-ди-[(3,3-диметил-2-бутилиден)кеталь]}$
$R^{12} = \text{фенилингенол-5,20-(1-фенил-1-этилиден)кеталь}$ (соединение 10)	$R^{14} = \text{фенилингенол-3,4-(1-фенил-1-этилиден)кеталь}$	$R^{12} = R^{14} = \text{фенилингенол-3,4:5,20-ди-[(1-фенил-1-этилиден)кеталь]}$

Пример 15 (общая процедура)

Получение ацеталей

Ингенол (25 мг, 72 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (622 мкЛ) при 20°C. При перемешивании добавляли раствор моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты в тетрагидрофуране (50 мг/мл, 0,26 М, 96 мкЛ, 25 мкмоль). Добавляли альдегид/ацеталь (86 мкмоль) и мониторинг прогресса реакции проводили ТСХ. Представленные данные получали после времени реакции 21 час.

Распределение продуктов показано в таблице 3А.

Продукты показаны в таблице 3В.

Таблица 3А

Катализируемый кислотой синтез ацеталей

Реагент в ТГФ	Распределение продуктов ^a
---------------	--------------------------------------

		I-5,20-X (65-70%) (Один эпимер) I-3,4-X (5-10%) I-3,4:5,20-X (10-15%) I (10-15%) При анализе ТСХ и ^1H ЯМР не наблюдали присутствия эпимеров
5	Бензальдегид	I-5,20-X (45-50%) (Один эпимер) I-3,4-X (5-10%) I-3,4:5,20-X (10-15%) I (30-35%) При анализе ТСХ не наблюдали присутствия эпимеров. При анализе ТСХ наблюдали несколько других продуктов.
10	Бензальдегиддиметилацеталь	I-5,20-X (10-20%) I-3,4-X (10-15%) I-3,4:5,20-X (5-10%) I (60-70%) При анализе ТСХ не наблюдали присутствия эпимеров.
15	4-Метоксибензальдегид	I-5,20-X (10-15%) I-3,4-X (5-10%) I-3,4:5,20-X (5-10%) I (70-75%) При анализе ТСХ наблюдали присутствие одного другого продукта.
20	2,4-Диметоксибензальдегид	I-5,20-X (15-20%) I-3,4-X (5-10%) I-3,4:5,20-X (5-10%) I (65-70%) При анализе ТСХ не наблюдали присутствия эпимеров.
25	4-Нитробензальдегид	I-5,20-X (15-20%) I-3,4-X (0-5%) I-3,4:5,20-X (10-15%) I (65-70%) При анализе ТСХ не наблюдали присутствия эпимеров.
30	2,4,6-Триметилбензальдегид	I-5,20-X (45-50%) I-3,4-X (10-15%) I-3,4:5,20-X (10-15%) I (25-30%) При анализе ТСХ не наблюдали присутствия эпимеров.
35	Триметилацетальдегид	I-5,20-X (45-50%) I-3,4-X (10-15%) I-3,4:5,20-X (10-15%) I (25-30%) При анализе ТСХ не наблюдали присутствия эпимеров.

^aРаспределение продуктов определяли по данным ^1H ЯМР и/или ТСХ.

Таблица 3В

30	Ингенол-5,20-ациеталь	Ингенол-3,4-ациеталь	Ингенол-3,4:5,20-диациеталь
35	$\text{R}^{12} = \text{фенилингенол-5,20-бензилиденациеталь}$ (соединение 11)	$\text{R}^{14} = \text{фенилингенол-3,4-бензилиденациеталь}$	$\text{R}^{12} = \text{R}^{14} = \text{фенилингенол-3,4:5,20-ди(бензилиденациеталь)}$
40	$\text{R}^{12} = 4\text{-метоксифенилингенол-5,20-(4-метоксибензилиден)ациеталь}$ (соединение 12)	$\text{R}^{14} = 4\text{-метоксифенилингенол-3,4-(4-метоксибензилиден)ациеталь}$	$\text{R}^{12} = \text{R}^{14} = 4\text{-метоксифенилингенол-3,4:5,20-ди-[(4-метоксибензилиден)ациеталь]}$
45	$\text{R}^{12} = 2,4\text{-диметоксифенилингенол-5,20-(2,4-диметоксибензилиден)ациеталь}$ (соединение 13)	$\text{R}^{12} = 2,4\text{-диметоксифенилингенол-3,4-(2,4-диметоксибензилиден)ациеталь}$	$\text{R}^{12} = \text{R}^{14} = 2,4\text{-диметоксифенилингенол-3,4:5,20-ди-[(2,4-диметоксибензилиден)ациеталь]}$
	$\text{R}^{12} = 4\text{-нитрофенилингенол-5,20-(4-нитробензилиден)ациеталь}$ (соединение 14)	$\text{R}^{14} = 4\text{-нитрофенилингенол-3,4-(4-нитробензилиден)ациеталь}$	$\text{R}^{12} = \text{R}^{14} = 4\text{-нитрофенилингенол-3,4:5,20-ди-[(4-нитробензилиден)ациеталь]}$
	$\text{R}^{12} = 2,4,6\text{-триметилфенилингенол-5,20-(2,4,6-триметилбензилиден)ациеталь}$ (соединение 15)	$\text{R}^{14} = 2,4,6\text{-триметилфенилингенол-3,4-(2,4,6-триметилбензилиден)ациеталь}$	$\text{R}^{12} = \text{R}^{14} = 2,4,6\text{-триметилфенилингенол-3,4:5,20-ди-[(2,4,6-триметилбензилиден)ациеталь]}$
	$\text{R}^{12} = 1,1\text{-диметилэтилингенол-5,20-(2,2-диметилэтил)ациеталь}$	$\text{R}^{14} = 1,1\text{-диметилэтилингенол-3,4-(2,2-диметилэтил)ациеталь}$	$\text{R}^{12} = \text{R}^{14} = 1,1\text{-диметилэтилингенол-3,4:5,20-ди-[(2,2-диметилэтил)ациеталь]}$

диметил-1-пропилиден)ацеталь (соединение 16)	метил-1-пропилиден)ацеталь	ди-[(2,2-диметил-1-пропилиден)ацеталь]
---	----------------------------	--

Пример 16 (общая процедура)

Синтез бензилиденацетала

Ингенол (25 мг, 72 мкмоль) растворяли в растворителе (622 мкл) при 20°C при перемешивании. Для реакций, проводимых в пиридине, никакое дополнительное основание не добавляли. Для реакций, проводимых в ацетоне или N,N-диметилформамиде, добавляли карбонат калия (158 мкмоль). Для реакций, проводимых в тетрагидрофуране или 2-метилтетрагидрофуране, добавляли гексаметилдисилазид лития (158 мкмоль) в виде раствора в тетрагидрофуране (1,0 М). Раствор/суспензию реагента (79 мкмоль) в растворителе (96 мкл) добавляли по каплям. Мониторинг прогресса реакции проводили ТСХ. Для медленных реакций температуру повышали с 20°C до 50°C и в конечном итоге до точки кипения растворителя. Реакцию ингенола с α,α-дигидротолуолом в пиридине проводили при 100°C в течение 3 часов. Реакцию ингенола с α,α-бис(пиридиний)толуолдигидротолуолом в тетрагидрофуране проводили при 50°C в течение 1 час.

Распределение продуктов указывается в таблице 4А.

Таблица 4А

Промотируемый основанием синтез бензилиденацетала			
Реагент	Растворитель	Основание	Распределение продуктов ^a
α,α-Дихлортолуол	Пиридин или ацетон, или ДМФА, или MeTГF	K ₂ CO ₃ (в ацетоне и ДМФА) или LiHMDS (в MeTГF)	Превращение не происходило
α,α-Дигидротолуол	Пиридин	Пиридин	I-5,20-X (85-90%) (один эпимер) I-3,4-X (0-10%) I-3,4:5,20-X (0-10%) I (0-5%)
α,α-Бис(пиридиний)толуолдигидротолуол ^b	TГF	LiHMDS	I-5,20-X (20-30%) I-3,4-X (20-30%) I-3,4:5,20-X (20-30%) I (20-30%) При помощи ТСХ обнаружили несколько других продуктов
α,α-Бис-(4-(диметиламино)пиридиний)толуолдигидротолуол ^c	Пиридин или ДМФА, или TГF	K ₂ CO ₃ (в ДМФА) или LiHMDS (в TГF)	Превращение не происходило

^aРаспределение продуктов оценивали по данным ¹H ЯМР и/или ТСХ.

^bПолучение: ср. с Acta Chem. Scand. 1972, 26, 3895-3901 и J. Org. Chem. 2007, 72, 9854-9856 (соединение 1 на схеме 2).

^cПолучен обработкой α,α-дигидротолуола (10 г, 0,04 ммоль) 4-(диметиламино)пиридином (10,78 г, 0,088 ммоль) в ацетоне (20 мл) при кипячении с обратным холодильником в течение 1 час.

Пример 17

Синтез ортоформиатов

Общую методику, описанную в примере 15, применяли для получения ортоформиатов, заменяя альдегид/ацеталь trimetilortoформиатом, триэтилортоФормиатом или три (проп-2-ил)ортоФормиатом и применяя 25-100 мг ингенола.

Распределение продуктов показано в таблице 5А.

Продукты показаны в таблице 5В.

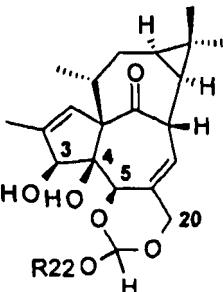
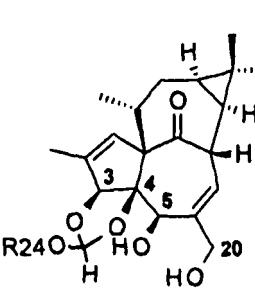
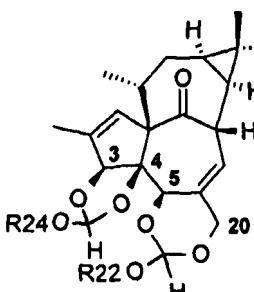
Таблица 5А

Катализируемый кислотой синтез ортоформиатов	
Реагент в ТГF	Распределение продуктов ^a
ТриэтилортоФормиат	I-5,20-X (75-80%, смесь эпимеров, 60:40) I-3,4-X (0-10%) I-3,4:5,20-X (0-10%) I (10-15%)

Триэтилортормиат	I-5,20-X (75-80%, смесь эпимеров, 60:40) I-3,4-X (0-10%) I-3,4:5,20-X (0-10%) I (10-15%)
Три(проп-2-ил)ортормиат	I-5,20-X (75-80%, смесь эпимеров, 60:40) I-3,4-X (0-10%) I-3,4:5,20-X (0-10%) I (10-15%)

^aРаспределение продуктов определяли по данным ¹Н ЯМР и ТСХ.

Таблица 5В

		
Ингенол-5,20-ортормиат	Ингенол-3,4-ортормиат	Ингенол-3,4:5,20-диортормиат
$R^{22} =$ Метилингенол-5,20-метилортормиат (соединение 17)	$R^{24} =$ Метилингенол-3,4-метилортормиат	$R^{22} = R^{24} =$ Метилингенол-3,4:5,20-ди(метилортормиат)
$R^{22} =$ Этилингенол-5,20-ортормиат (соединение 18)	$R^{24} =$ Этилингенол-3,4-этилортормиат	$R^{22} = R^{24} =$ Этилингенол-3,4:5,20-ди(этилортормиат)
$R^{22} =$ Проп-2-илингенол-5,20-(проп-2-ил)ортормиат (соединение 19)	$R^{24} =$ Проп-2-илингенол-3,4-(проп-2-ил)ортормиат	$R^{22} = R^{24} =$ Проп-2-илингенол-3,4:5,20-ди[проп-2-ил]ортормиат

Пример 18

Синтез метилортормиата (метоксиметиленацеталя)

Процедуру, описанную в примере 16, применяли с применением дихлорметилметилового эфира в качестве реагента и с использованием гексаметилдисилазида лития в тетрагидрофуране. Реакцию проводили в тетрагидрофуране при 20°C в течение 30 минут.

Таблица 6А

Промотируемый основанием синтез метилортормиата (метоксиметиленацеталя)			
Реагент	Растворитель	Основание	Распределение продуктов ^a
Дихлорметил-метиловый простой эфир	ТГФ	LiHMDS	I-5,20-X (10-15%) I-3,4-X (10-15%) I (50-60%) При помощи ТСХ обнаружили несколько других продуктов

^aРаспределение продукта оценивали по данным ТСХ.

Синтез соединений общей формулы (VI)

Синтез ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата с применением ангеликовой кислоты (AngOH)

Пример 19А (общая процедура)

Ингенол-5,20-ацетонид (10,0 мг, 26 мкмоль) и ангеликовую кислоту (2,6 мг, 26 мкмоль) растворяли в растворителе (175 мкл) при 20°C при перемешивании. Для реакций, проводимых в присутствии основания, добавляли либо 4-(диметиламино)пиридин (6,3 мг, 52 мкмоль) либо N,N-дизопропилэтамин (9 мкл, 6,7 мг, 52 мкмоль) перед добавлением по каплям раствора/сuspензии реагента сочетания (26-52 мкмоль) в растворителе (75 мкл). Мониторинг прогресса реакции проводили ТСХ и ¹Н ЯМР-

спектроскопией.

Пример 19В

Ингенол-5,20-ацетонид (25,0 мг, 64 мкмоль), ангеликовую кислоту (6,4 мг, 64 мкмоль) и иодид 2-хлор-1-метилпиридиния (19,7 мг, 77 мкмоль) (реагент Mukaiyama)

5 супендировали в толуоле (108 мкл). Добавляли трибутиламин (37 мкл, 29 мг, 155 мкмоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 18 час. Мониторинг прогресса реакции проводили ТСХ и ^1H ЯМР-спектроскопией.

Распределение продукта и условия реакции для примеров 19А и 19В приведены в таблице 7А.

10 Продукты показаны в таблице 7В.

Отношение (E)/(Z) является отношением тиглат/ангелат.

Таблица 7А

Синтез ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата с применением ангеликовой кислоты (AngOH)

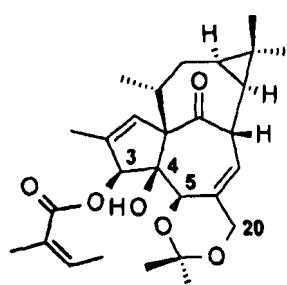
15	Реагент	Растворитель	Образованные продукты (выходы сырых продуктов) ^a	(E)/(Z) ^b
	EDCI	CDCl ₃	Ang ₂ O	N/A
	EDCI/DMAP	DCM	I-5,20-A-3-Tig (50-60%) и Ang ₂ O, AngOTig и Tig ₂ O	96:4
	DCC	CDCl ₃	I-5,20-A-3-Ang (2%) и Ang ₂ O	1:99
20	DCC	PhMe	Превращение не происходило	N/A
	DCC/DIPEA	PhMe	Превращение не происходило	N/A
	DCC/DMAP	CDCl ₃	I-5,20-A-3-Tig (75%)	85:15
	HATU/DIPEA	ДМФА	Сначала происходило образование AngOAt (100%). Затем он соответствующим образом гидролизовался в AngOH и HOAt	N/A
25	Иодид 2-хлор-1-метилпиридиния/Bu ₃ N	PhMe	I-5,20-A-3-Tig (30-40%) и Ang ₂ O, AngOTig и Tig ₂ O	90:10

^{a,b}Выходы и отношения (E)/(Z) оценивали по данным ^1H ЯМР и ТСХ.

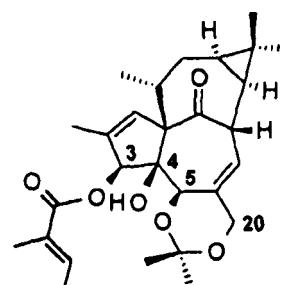
^b(E)/(Z)≥1:99 вследствие содержания 0,5-1% TigOH в AngOH.

Отношение (E)/(Z) является отношением I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang.

Таблица 7В



Ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелат



Ингенол-5,20-ацетонид-3-тиглат

Синтез ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата с применением ангеликового ангидрида

Пример 20А

Процедуру для синтеза ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата, описанную в примере 8, применяли для реакции гексаметилдисилазида лития в метил-трет-бутиловом эфире, гексаметилдисилазида лития в тетрагидрофуране, гексаметилдисилазида натрия в тетрагидрофуране и гексаметилдисилазида калия в тетрагидрофуране с применением от 25 мг до 10 г ингенол-5,20-ацетонида.

Пример 20В

Экспериментальная процедура для синтеза ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата с применением карбоната цезия описана в примере 7.

Пример 20С (общая методика)

Ингенол-5,20-ацетонид (15,0 мг, 39 мкмоль) растворяли в пиридине (386 мкл) или тетрагидрофуране (386 мкл) при 20°C при перемешивании. Для реакции, проводимой в пиридине, добавляли ангеликовый ангидрид (10,6 мг, 58 мкмоль). Для реакции, проводимой в тетрагидрофуране, перед добавлением ангеликового ангидрида (10,6 мг, 58 мкмоль) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (7,1 мг, 58 мкмоль). Мониторинг прогресса реакции проводили с помощью ТСХ и ^1H ЯМР-спектроскопии.

Распределение продуктов и условия реакции для примеров 20А, 20В и 20С показаны в таблице 8А. Продукты показаны в таблице 7В.

10 Отношение (E)/(Z) является отношением I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang.

Таблица 8

Синтез ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата с применением ангеликового ангидрида (Ang₂O)

Реагент	Растворитель	Образованные продукты (выходы сырых продуктов) ^a	(E)/(Z) ^b
LiHMDS	МТВЕ	I-5,20-A-3-Ang (>95%), более медленное превращение в МТВЕ, чем в ТГФ из-за низкой растворимости	2:98 ^b
	ТГФ	Быстрое и полное превращение в I-5,20-A-3-Ang (>95%)	2:98
	ТГФ	I-5,20-A-3-Ang (>95%), более медленное превращение, чем превращение с LiHMDS, требующее больший избыток реагентов	2:98
KHMDS	ТГФ	I-5,20-A-3-Ang (>90%), более медленное и менее полное превращение, чем превращение с LiHMDS и NaHMDS	2:98
	Cs ₂ CO ₃	I-5,20-A-3-Ang (>95%)	2:98
	Пиридин	I-5,20-A-3-Tig (55%)	96:4
DMAP	ТГФ	I-5,20-A-3-Tig (55%)	96:4

^{a,b}Выходы и отношения (E)/(Z) оценивали по данным ^1H ЯМР и ТСХ.

^b(E)/(Z)≥2:98 вследствие содержания 1,5-2% AngOTig в Ang₂O.

Отношение (E)/(Z) является отношением I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang.

Синтез ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата с применением ангелоилхлорида**Пример 21А**

Процедуру, описанную в примере 8 для ангеликового ангидрида, применяли для реакции между ангелоилхлоридом и ингенол-5,20-ацетонидом с применением гексаметилдисилазида лития в тетрагидрофуране. Эксперимент проводили с применением 25 мг ингенол-5,20-ацетонида.

Пример 21В

Применили процедуру, описанную в примере 20С для ангеликового ангидрида, заменяя ангеликовый ангидрид ангелоилхлоридом, для реакции между ангелоилхлоридом и ингенол-5,20-ацетонидом в этиловом простом эфире без основания, в тетрагидрофуране без основания, в пиридине и в тетрагидрофуране с добавленным 4-(диметиламино)пиридином (1,5 экв.). Эксперименты проводили с применением 15-50 мг ингенол-5,20-ацетонида.

Распределение продуктов и условия реакции для примеров 21А и 21В показаны в таблице 9. Продукты показаны в таблице 7В.

40 Отношение (E)/(Z) является отношением I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang.

Таблица 9

Синтез ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата с применением ангелоилхлорида (AngCl)^c

Реагент	Растворитель	Образованные продукты (выход сырых продуктов) ^a	(E)/(Z) ^b
LiHMDS	ТГФ	I-5,20-A-3-Ang (60%) и I-5,20-A (30%) и другие примеси (10%)	3:97
Отсутствовал	Этиловый простой эфир	Превращение не происходило, низкая растворимость	N/A
Отсутствовал	ТГФ	Превращение не происходило	N/A
Пиридин	Пиридин	I-5,20-A-3-Tig (60-70%) и примеси (30%)	96:4
DMAP	ТГФ	I-5,20-A-3-Tig (50-60%)	96:4

^{a,b}Выходы и отношения (E)/(Z) оценивали по данным ¹Н ЯМР и ТСХ.

^b(E)/(Z)≥3:97 вследствие изомеризации AngCl в TigCl во время хранения.
Отношение (E)/(Z) является отношением I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang.

^cПолучение: ср. с публикацией Tetrahedron Letters 1977, 38, 3379-3382 (соединение 2).

5 Синтез ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата с применением метилангелата

Пример 22

Процедуру, описанную в примере 8 для ангеликового ангидрида, применяли для реакции между метилангелатом и ингенол-5,20-ацетонидом с применением гексаметилдисилазида лития в тетрагидрофуране. Эксперимент проводили с применением 25 мг ингенол-5,20-ацетонида.

10 Таблица 10

Синтез ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата с применением метилангелата (AngOMe)^c

Реагент	Растворитель	Образованные продукты (выход сырых продуктов) ^a	(E)/(Z) ^b
LiHMDS	ТГФ	I-5,20-A-3-Ang (7%)	1:99

15 ^{a,b}Выход и отношение (E)/(Z) оценивали по данным ¹Н ЯМР и ТСХ.

^b(E)/(Z)=1:99 вследствие содержания 0,5-1% TigOMe в AngOMe.

Отношение (E)/(Z) является отношением I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang.

^cПолучен добавлением по каплям раствора (триметилсилил)диазометана в этиловом эфире (2,0 М, 18,8 мл, 38 ммоль) на протяжении периода 175 минут при 20°C к перемешиваемому раствору ангеликовой кислоты (3,0 г, 30,0 ммоль) в смеси дихлорметан/метанол=3:2 (30 мл). Реакционную смесь концентрировали и метилангелат очищали вакуумной дистилляцией. См. также J. Org. Chem. 1950, 15, 680-684.

20 ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,06 (квкв, 1Н), 3,74 (с, 3Н), 1,98 (дкв, 3Н), 1,89 (квинтет, 3Н).

Пример 23 (общая методика)

Получение ингенол-3-ангелата из ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата

Ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелат (15 мг, 35 мкмоль) растворяли/суспенсировали в органическом растворителе (331 мкл) при 20°C. При перемешивании добавляли раствор катализатора в воде (17 мкл), что приводило к достижению концентрации 0,1 М относительно ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелата. Ингенол-5,20-ацетонид-3-ангелат растворяли в смеси растворителей муравьиная кислота/вода (95:5), уксусная кислота/вода (95:5) и трифторуксусная кислота/вода (95:5). Мониторинг прогресса реакции проводили ТСХ и ¹Н ЯМР-спектроскопией.

30 Распределение продуктов и условия реакции для примера 23 показаны в таблице 11А.

Продукты показаны в таблице 11В.

35 Таблица 11А

Катализатор	pK _a	Мол. отношение ^b	Растворитель	Темп., °C	(E)/(Z) ^a при полном превращении (дни)	(E)/(Z) ^a после n дней (дни)	Примечание
HCl	-8,0	1	TГФ/H ₂ O 95:5	20	5:95 (4)	19:81 (11)	Чистый
HCl	-8,0	1	MeOH/H ₂ O 95:5	20	3:97 (<1)	6:94 (2)	Чистый
40 HCl	-8,0	1	IPA/H ₂ O 95:5	20	3:97 (3)	14:86 (11)	Чистый
MSA	-2,6	2	TГФ/H ₂ O 95:5	20	2:98 (3)	2:98 (4)	Чистый
MSA	-2,6	2	IPA/H ₂ O 95:5	20	2:98 (2)	3:97 (10)	Чистый
45 Катионобм. смола AG 50WX2	-2,6	2	IPA/H ₂ O 95:5	20	2:98 (2)	3:97 (13)	Чистый
TFA	-0,25	6,5	IPA/H ₂ O 95:5	20	3:97 (>4)	3:97 (>4)	Этерифи-кация ^c
TFA	-0,25	124	TFA/H ₂ O 95:5	20	N/A	N/A	Разлож. ^d
H ₃ PO ₄	2,12	12	IPA/H ₂ O 95:5	30	2:98 (7)	2:98 (10)	Чистый

HCOOH	3,77	252	HCOOH/H ₂ O 95:5	20	N/A	N/A	Разлож. ^d
AcOH	4,76	166	AcOH/H ₂ O 95:5	20	2:98 (>4)	2:98 (4)	Этерифи-кация ^c

^aОтношения (E)/(Z) оценивали по данным ¹Н ЯМР-спектроскопии.

^a(E)/(Z)≥2:98 вследствие содержания 1-2% I-5,20-A-3-Tig в I-5,20-A-3-Ang.

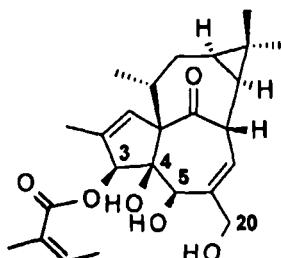
^bЧисло молей катализатора относительно I-5,20-A-3-Ang.

^cОбразование сложного эфира реакцией между катализатором и 20-положением ингенола.

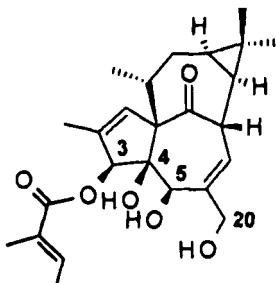
^dРазложение

Отношение (E)/(Z) является отношением I-3-Tig/I-3-Ang.

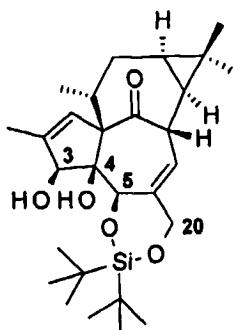
Таблица 11В



Ингенол-3-ангелат



Ингенол-3-тиглат

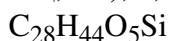


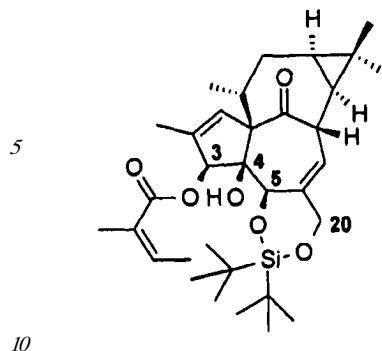
Пример 24

Ингенол-5,20-(ди(трет-бутил)силиленовый) простой эфир (соединение 20)

К раствору ингенола (50,4 мг, 0,145 ммоль) и 2,6-лутидина (46,7 мг, 0,436 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,25 мл) добавляли ди(трет-бутил)силилбис(трифторметансульфонат) (76,6 мг, 0,174 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Реакцию гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Затем смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/этилацетат, 1:0→1:1), получая при этом указанное в заголовке соединение (35,7 мг, 50%) в виде белой пены.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,02 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,96 (кв., J=1,5 Гц, 1H), 4,47 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,33-4,18 (м, 4H), 3,89 (с, 1H), 2,57-2,30 (м, 2H), 1,87 (д, J=1,5 Гц, 3H), 1,76 (ддд, J=15,8, 6,3, 3,9 Гц, 1H), 1,11 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,02-0,95 (м, 22H), 0,90 (дд, J=11,8, 8,4 Гц, 1H), 0,75-0,61 (м, 1H).





10

Пример 25

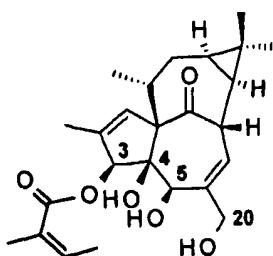
3-Ангелат ингенол-5,20-(ди(трет-бутил)силиленового) простого эфира (соединение 21)

Смесь ингенол-5,20-(ди(трет-бутил)силиленового) простого эфира (35,5 мг, 0,073 ммоль), [(Z)-2-метилбут-2-еноил]-2,4,6-трихлорбензоата (29,7 мг, 0,097 ммоль) и гидрокарбоната натрия (10,2 мг, 0,12 мг) в толуоле (0,3 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 20 час. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и промывали толуолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/этилацетат, 1:0 → 4:1), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белой пены (23,4 мг, 56%).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,10-5,96 (м, 3H), 5,67 (с, 1H), 4,49 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,64 (с, 1H), 2,64-2,52 (м, 1H), 2,46-2,27 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 3H), 1,91 (дкв., J=3,0, 1,5 Гц, 3H), 1,82-1,65 (м, 4H), 1,10-1,04 (м, 15H), 1,03-0,95 (м, 12H), 0,94-0,84 (м, 1H), 0,67 (ддд, J=10,1, 8,4, 6,4 Гц, 1H).

25 C₃₃H₅₀O₆Si

30

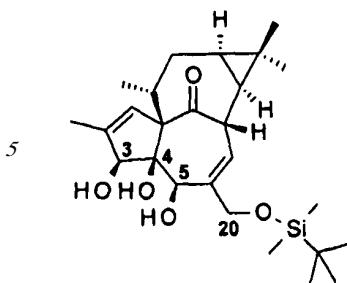


35

Пример 26

Ингенол-3-ангелат

К раствору 3-ангелата ингенол-5,20-(ди(трет-бутил)силиленового) простого эфира (10,3 мг, 0,018 ммоль) в тетрагидрофуране (0,1 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М раствор в тетрагидрофуране, 0,054 ммоль) в атмосфере аргона при -20°C. Раствор перемешивали при такой же температуре в течение 15 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Остаток очищали хроматографией (гептан/этилацетат, 4:1 → 1:1), получая при этом указанное в заголовке соединение (2,2 мг, 29%).



Пример 27

Ингенол-20-(трет-бутилдиметилсилоловый) простой эфир (соединение 22)

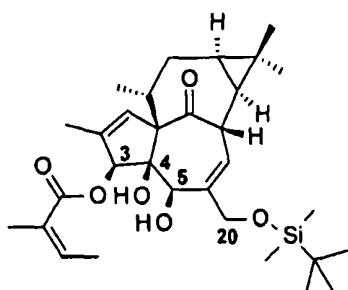
К раствору ингенола (66,2 мг, 0,15 ммоль) и 2,6-лутидина (48,2 мг, 0,45 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,25 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилхлорид (27,1 мг, 0,18 ммоль). Раствор перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Реакция не была завершена. Добавляли 2,6-лутидин (16,1 мг, 0,15 ммоль) и трет-бутилдиметилсилхлорид (18,1 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 час, помещали в водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали фланш-хроматографией (гептан/ этилацетат, 3:1), получая при этом неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт подвергали дополнительной хроматографической очистке (дихлорметан/ этилацетат, 19:1→10:1), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белой пены (65,8 мг, 95%).

См. также публикацию Opferkuch, H.J. et al., Z. Naturforsch. 1981, 36b, 878-887

(соединение 10).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,11-5,94 (м, 1H), 5,96-5,84 (м, 1H), 4,44 (ущ.с, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,29-4,07 (м, 3H), 4,01 (с, 1H), 3,86 (с, 1H), 2,57-2,39 (м, 1H), 2,32 (ddd, J=15,6, 9,1, 3,0 Гц, 1H), 1,85 (д, J=1,4 Гц, 3H), 1,75 (ddd, J=15,7, 6,2, 4,8 Гц, 1H), 1,11 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,96 (dd, J=7,6, 5,3 Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,88-0,80 (м, 1H), 0,78-0,60 (м, 1H), 0,08 (д, J=1,3 Гц, 6H).

C₃₆H₄₂O₅Si



Пример 28

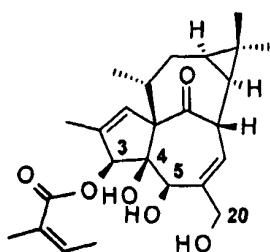
3-Ангелат ингенол-20-(трет-бутилдиметилсилоловый) простой эфир (соединение 23)

Смесь ингенол-20-(трет-бутилдиметилсилолового) простого эфира (61,6 мг, 0,133 ммоль), [(Z)-2-метилбут-2-еноил]-2,4,6-трихлорбензоата (54,4 мг, 0,177 ммоль) и гидрокарбоната натрия (16,8 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (0,55 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 17 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и промывали толуолом. Фильтрат

концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат, 89:11 → 78:22), получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белой пены (14,4 мг, 23%).

⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,08 (кв.д, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 6,03 (кв., J=1,5 Гц, 1H), 5,96 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,29-4,07 (м, 3H), 4,01 (с, 1H), 3,65 (с, 1H), 2,69-2,51 (м, 1H), 2,33 (ддд, J=15,6, 9,6, 3,0 Гц, 1H), 2,03-1,95 (м, 3H), 1,97-1,85 (м, 3H), 1,82-1,65 (м, 4H), 1,07 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,96 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,93-0,80 (м, 10H), 0,67 (тд, J=9,4, 6,4 Гц, 1H), 0,07 (с, 6H).

¹⁰ C₃₁H₄₈O₆Si



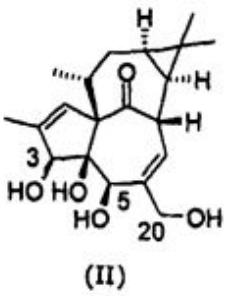
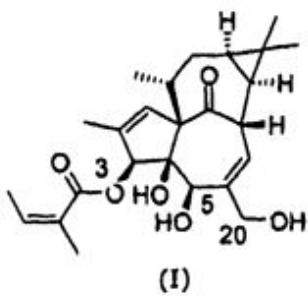
Пример 29

²⁰ Ингенол-3-ангелат

3-Ангелат ингенол-20-(трет-бутилдиметилсиланового) простого эфира (14,4 мг, 0,026 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (0,07 мл). К этому раствору добавляли хлористоводородную кислоту в метаноле (12,5 mM, 0,07 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6,5 час и затем подвергали флэш-хроматографии (гептан/этилацетат, 2:1→1:1), получая при этом указанное в заголовке соединение (4,6 мг, 40%) и исходное вещество (4,4 мг).

Формула изобретения

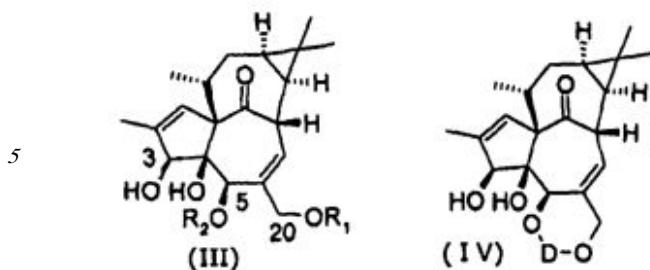
³⁰ 1. Способ получения ингенол-3-ангелата (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-1,1,7,9-тетраметил-11-оксо-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-октагидро-1H-2,8a-метаноцикlopента[а]цикlopропа[е]циклоцен-6-илового сложного эфира 2-метил-2(Z)-бутеновой кислоты) формулы (I) из ингенола формулы (II)



включающий следующие стадии:

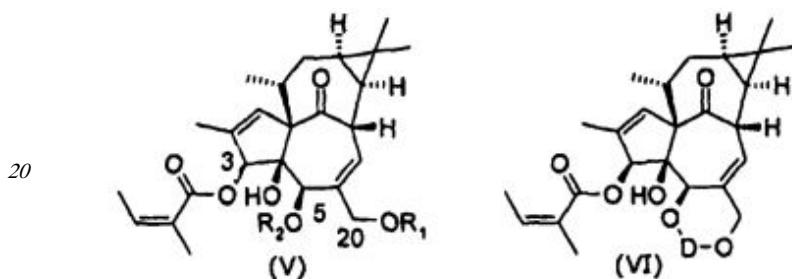
(а) реакция одной или обеих гидроксильных групп в положениях 5 и 20 ингенола с подходящими гидроксилзащищающими агентами, которые могут быть одинаковыми или разными, с получением соединения общей формулы (III) или (IV)

⁴⁵



10 в которых R_1 представляет собой водород или гидроксилзащитную группу и R_2 представляет собой водород или гидроксилзащитную группу, при условии, что R_1 и R_2 одновременно не представляют собой водород, или в которых D представляет собой дигидроксилзащитную группу,

(b) этерификация гидроксильной группы в положении 3 соединений (III) или (IV) с получением соединений общей формулы (V) или (VI)



25 в которых R_1 , R_2 и D имеют значения, указанные выше, и
(c) удаление гидроксилзащитных групп R_1 или R_2 , или R_1 или R_2 , или D у соединений
(V) или (VI) с получением ингенол-3-ангелата формулы (I).

2. Способ по п. 1, где R_1 представляет собой водород или простую эфирную, ацетальную, кетальную, простую силильную эфирную, сложноэфирную, карбонатную или сульфенатную группу, являющуюся гидроксилзащитной группой, и R_2 может представлять собой водород или простую эфирную, ацетальную, кетальную, простую силильную эфирную, сложноэфирную, карбонатную или сульфенатную группу, являющуюся гидроксилзащитной группой.

3. Способ по п. 1, где D представляет собой ацетальную, кетальную, диацетальную, 35 дикетальную, сложную ортоэфирную, силильную, боронатную или карбонатную группу, являющуюся дигидроксилзащитной группой.

4. Способ по п. 1 или 2, где R_1 выбран из группы, состоящей из водорода или [(3,4-диметоксибензил)окси]метила, гвяяколметила, 2-метоксиэтоксиметила, тетрагидропирина, тетрагидрофурина, 1-этоксиэтила, 1-метил-1-метоксиэтила, аллила, пренила, *p*-метоксибензила, трифенилметила, 2-(триметилсилил)этоксиметила, триэтилсилила, триизопропилсилила, трет-бутилдиметилсилила, диметилизопропилсилила, диэтилизопропилсилила, трет-бутилдифенилсилила, трифенилсилила, ацетила, хлорацетила, феноксиацетила или ангелоида.

5. Способ по п. 1, где R_2 выбран из группы, состоящей из водорода или [(3,4-
45 диметоксибензил)окси]метила, гвяяколметила, 2-метоксиэтоксиметила,
тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, 1-этоксиэтила, 1-метил-1-метоксиэтила,
аллила, пренила, п-метоксибензила, трифенилметила, 2-(триметилсилил)этоксиметила,
триэтилсилила, триизопропилсилила, трет-бутилдиметилсилила,

диметилизопропилила, диэтилизопропилила, трет-бутилдифенилсилила, трифенилсилила, ацетила, хлорацетила, феноксиацетила или ангелоила.

6. Способ по п. 1, где D выбран из группы, состоящей из изопропилидена,

циклогексилидена, циклогексилидена, п-метоксибензилидена, метоксиметилена, 2-оксациклогексилидена, 2,3-диметоксибутан-2,3-диила, 1,2-диметоксициклогексан-1,2-диила, октагидро[2,2']дипиран-2,2'-диила, ди-трет-бутилсилидена, 1,3-(1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанидена), фенилбороната, 3-пентилидена, 2,4-диметил-3-пентилидена, 2,6-диметил-4-гептилидена, 3,3-диметил-2-бутилидена, 1-фенил-1-этилидена, бензилидена, 2,4-диметоксибензилидена, 4-нитробензилидена, 2,4,6-триметилбензилидена, 2,2-диметил-1-пропилидена, этоксиметилена или изопропоксиметилена.

7. Способ по п. 1, где R₁ представляет собой гидроксилзащитную группу и R₂ представляет собой водород.

8. Способ по п. 1, где стадия (b) представляет собой реакцию соединения (III) или (IV), в которой R₁, R₂ и D имеют значения, указанные выше, с ангеликовой кислотой в присутствии реагента сочетания или фермента.

9. Способ по п. 1, где стадия (b) представляет собой реакцию соединения (III) или (IV), где R₁, R₂ и D имеют значения, указанные выше, с ангеликовой кислотой в присутствии реагента сочетания.

10. Способ по п. 1, где стадия (b) представляет собой реакцию соединения (III) или (IV), где R₁, R₂ и D имеют значения, указанные выше, с ангеликовой кислотой в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодииимида, гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодииимида, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодииимида или иодида 2-хлор-1-метилпиридиния.

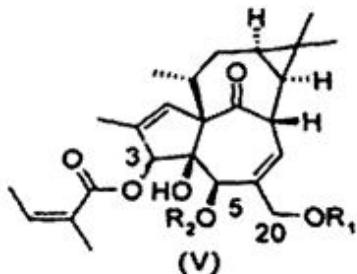
11. Способ по п. 1, где стадия (b) представляет собой реакцию соединения (III) или (IV), где R₁, R₂ и D имеют значения, указанные выше, с активированным производным ангеликовой кислоты.

12. Способ по п. 1, где стадия (b) представляет собой реакцию соединения (III) или (IV), где R₁, R₂ и D имеют значения, указанные выше, с метилангелатом, ангелоилхлоридом, ангидридом ангеликовой кислоты, [(Z)-2-метилбут-2-еноил]-2,4,6-трихлорбензоатом или смешанным ангидридом ангеликовой кислоты и 4-нитробензойной кислоты.

13. Способ по п. 1, где стадия (b) представляет собой реакцию соединения (III) или (IV), где R₁, R₂ и D имеют значения, указанные выше, с галогенангидридом ангеликовой кислоты, или ангидридом ангеликовой кислоты, или смешанным ангидридом ангеликовой кислоты.

14. Способ по п. 1, где стадия (b) представляет собой реакцию соединения (III) или (IV), где R₁, R₂ и D имеют значения, указанные выше, с ангелоилхлоридом, ангидридом ангеликовой кислоты, [(Z)-2-метилбут-2-еноил]-2,4,6-трихлорбензоатом или смешанным ангидридом ангеликовой кислоты и 4-нитробензойной кислоты.

15. Соединение общей формулы (V)



10 где R_1 представляет собой водород или гидроксилзащитную группу, выбранную из простой эфирной, ацетальной, кетальной, простой силильной эфирной, сложноэфирной, карбонатной и сульфенатной групп, и R_2 представляет собой водород или

15 гидроксилзащитную группу, выбранную из простой эфирной, ацетальной, кетальной, простой силильной эфирной, сложноэфирной, карбонатной и сульфенатной групп;

15 при условии, что R_1 и R_2 одновременно не могут быть атомами водорода;

и при условии, что R_1 и R_2 не могут представлять собой ацетил;

и при условии, что R_1 и R_2 не могут представлять собой 2-[(2-аминобензоил)амино]бензоил;

20 и при условии, что R_1 не может представлять собой деканоил;

и при условии, что R_1 не может представлять собой 3-фенил-2-пропеноил.

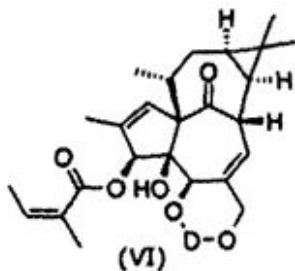
16. Соединение по п. 15, в котором R_1 и R_2 независимо представляют собой водород или [(3,4-диметоксибензил)окси]метил, гвайколметил, 2-метоксиэтоксиметил,

25 тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, 1-этоксиэтил, 1-метил-1-метоксиэтил, аллил, пренил, π -метоксибензил, трифенилметил, 2-(trimетилсилил)этоксиметил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, диметилизопропилсилил, диэтилизопропилсилил, трет-бутилдифенилсилил, трифенилсилил, хлорацетил или феноксиацетил.

30 17. Соединение по п. 15, в котором R_1 представляет собой гидроксилзащитную группу и R_2 представляет собой водород.

18. Соединение по п. 15, выбранное из группы, состоящей из 3-ангелата ингенол-20-(трет-бутилдиметилсилилового) простого эфира.

19. Соединение общей формулы (VI)



40 где D представляет собой дигидроксилзащитную группу, выбранную из ацетальной, кетальной, диацетальной, дикетальной, сложной ортоэфирной, силильной, боронатной и карбонатной групп, при условии, что D не представляет собой изопропилиден.

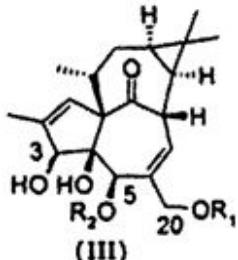
45 20. Соединение по п. 19, в котором D представляет собой циклопентилиден, циклогексилиден, π -метоксибензилиден, метоксиметилен, 2-оксациклопентилиден, 2,3-диметоксибутан-2,3-диил, 1,2-диметоксициклогексан-1,2-диил, октагидро[2,2']бипиран-

2,2'-диил, ди-трет-бутилсилилен, 1,3-(1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанилиден), фенилборонат, 3-пентилиден, 2,4-диметил-3-пентилиден, 2,6-диметил-4-гептилиден, 3,3-диметил-2-бутилиден, 1-фенил-1-этилиден, бензилиден, 2,4-диметоксибензилиден, 4-нитробензилиден, 2,4,6-триметилбензилиден, 2,2-диметил-1-пропилиден, этоксиметилен

5 или изопропоксиметилен.

21. Соединение по п. 19, выбранное из группы, состоящей из 3-ангелата ингенол-5,20-(ди(трет-бутил)силиленового) простого эфира.

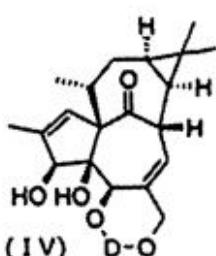
22. Соединение общей формулы (III)



где R₁ и R₂ независимо представляют собой водород или простую эфирную, ацетальную, кетальную, силиловую простую эфирную или сульфенатную гидроксилзащитную группу,

20 при условии, что R₁ и R₂ одновременно не могут быть атомами водорода; и при условии, что R₂ не представляет собой трифенилметил; и при условии, что R₁ не представляет собой трет-бутилдиметилсилил.

23. Соединение общей формулы IV



где D представляет собой дигидроксилзащитную группу, выбранную из ацетальной, кетальной, диацетальной, дикетальной, сложной ортоэфирной, силильной и боронатной групп;

35 при условии, что D не представляет собой изопропилиден.

24. Соединение по п. 23, в котором D представляет собой циклопентилиден, циклогексилиден, π-метоксибензилиден, метоксиметилен, 2-оксациклопентилиден, 2,3-диметоксибутан-2,3-диил, 1,2-диметоксициклогексан-1,2-диил, октагидро[2,2']бипиран-2,2'-диил, ди-трет-бутилсилилен, 1,3-(1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанилиден), фенилборонат, 3-пентилиден, 2,4-диметил-3-пентилиден, 2,6-диметил-4-гептилиден, 3,3-диметил-2-бутилиден, 1-фенил-1-этилиден, бензилиден, 2,4-диметоксибензилиден, 4-нитробензилиден, 2,4,6-триметилбензилиден, 2,2-диметил-1-пропилиден, этоксиметилен или изопропоксиметилен.

45 25. Соединение по п. 23, выбранное из группы, состоящей из ингенол-5,20-(3-пентилиден)кетала, ингенол-5,20-(2,4-диметил-3-пентилиден)кетала, ингенол-5,20-(2,6-диметил-4-гептилиден)кетала,

ингенол-5,20-цикlopентилиденкеталя,
ингенол-5,20-циклогексилиденкеталя,
ингенол-5,20-(3,3-диметил-2-бутилиден)кеталя,
ингенол-5,20-(1-фенил-1-этилиден)кеталя,
ингенол-5,20-бензилиденакеталя,
ингенол-5,20-(4-метоксибензилиден)акеталя,
ингенол-5,20-(2,4-диметоксибензилиден)акеталя,
ингенол-5,20-(4-нитробензилиден)акеталя,
ингенол-5,20-(2,4,6-триметилбензилиден)акеталя,
ингенол-5,20-(2,2-диметил-1-пропилиден)акеталя,
ингенол-5,20-метилортогоформиата,
ингенол-5,20-этилортогоформиата,
ингенол-5,20-(проп-2-ил)ортогоформиата,
ингенол-5,20-(ди(трет-бутил)силиленового)простого эфира.

15

20

25

30

35

40

45