



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112171** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)

**C07C 271/34** (2006.01)  
**C07D 261/18** (2006.01)  
**C07D 277/32** (2006.01)  
**C07D 309/08** (2006.01)  
**C07D 333/38** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 295/21** (2006.01)  
**A61K 31/27** (2006.01)  
**A61K 31/215** (2006.01)  
A61P 35/00  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61K 31/4192** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61K 31/426** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

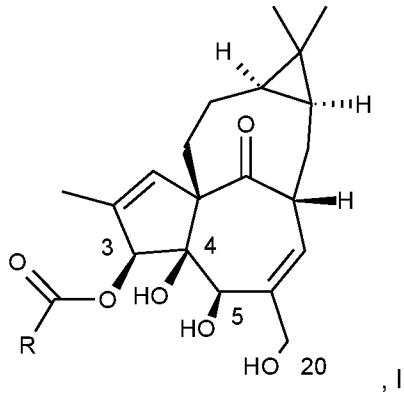
<p>(21) Номер заявки: <b>а 2013 09048</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>22.12.2011</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.08.2016</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/534,055, 61/426,378, 61/448,350</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>13.09.2011, 22.12.2010, 02.03.2011</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.10.2013, Бюл.№ 20</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.08.2016, Бюл.№ 15</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/DK2011/000154, 22.12.2011</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Груе-Серенсен Гуннар (DK), Лян Сіфу (DK), Хегберг Томас (DK), Монссон Крістоффер (DK), Ведсе Пер (DK), Віфіан Томас (DK)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ЛЕО ЛЕБОРЕТЕРІЗ ЛІМІТЕД,</b> 285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 2, Ireland (IE)</p> <p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>CA 2 541 903 A1, 20.10.2007</b></p>
--	---

**(54) ІНГЕНОЛ-3-АЦИЛАТИ III І ІНГЕНОЛ-3-КАРБАМАТИ**

(57) Реферат:

Винахід стосується сполуки загальної формули I

UA 112171 C2



де R означає гетероарил, необов'язково заміщений R7; або R означає гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, необов'язково заміщений R8; або R означає X, де X означає -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів або сольватів для застосування окремо або в комбінації з однією або більше іншими фармацевтично активними сполуками при терапії для запобігання, лікування або полегшення перебігу захворювань або станів, реагуючих на стимуляцію окиснюваного викиду нейтрофілів, реагуючих на стимуляцію вивільнення IL-8 з кератиноцитів або реагуючих на індукцію некрозу.

## ГАЛУЗЬ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВИНАХІД

Даний винахід стосується нових похідних 3-О-ацилінгенолу і 3-О-карбамоїлінгенолу і їх похідних і їх застосуванню як лікарських засобів і при терапії. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять вказані сполуки, і способів лікування захворювань вказаними сполуками.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Інгенол-3-ангелат (PEP005, інгенол мебутат) являє собою складний ефір дитерпену сімейства інгенолу, який виділяється з різних видів *Euphorbia*, зокрема, з *Euphorbia replus*. Сполука в цей час піддається клінічній розробці для лікування актинового кератозу і не меланомного раку шкіри.

У Міжнародному патенті WO99/08994 описане виділення сполук з рослини *Euphorbia* і їх застосування при раку і інших неопластичних захворюваннях, таких як актино вий кератоз або сонячний кератоз.

Інгенол-3-ацилати, головним чином, довголанцюжкових насичених і ненасичених аліфатичних жирних кислот, були виділені з різних видів *Euphorbia* [H. Gotta, Z. Naturforschung, (1984), 39b, 683-94; K. Abo, Fitoterapia, (1988), 244-46, S. Zayed, J. Cancer Res. Clin. Oncol. (2001), 127, 40-47]. Крім того, невелике число інгенол-3-ацилатів було отримане напівсинтезом (B. Sorg et. al., Z. Naturforsch., (1982), 37b, 748-56). Деякі з похідних інгенолу були описані і тестовані як сильні подразники і агенти, активно стимулюючи розвиток пухлин [B. Sorg et. al., Z. Naturforsch., (1982), 37b, 748-56; B. Sorg et. al., Carcinogenesis, (1987), 8, 1-4].

Крім аліфатичних складних ефірів інгенолу, відомі ароматичні складні ефіри інгенолу. Був описаний міламін С, похідне інгенол-3-антранілоату (Marston, A. Planta Medica, (1983), 47, 141-47). Також був описаний інгенол-3-бензоат (Sorg, B.; Z Naturforschung, (1982), 37b, 748-56).

Раніше не були описані гетероароматичні або гетероциклічні похідні 3-О-ацилінгенолу.

Раніше не були описані інгенол-3-карбамати. Різним чином заміщені карбамати інгенолу були згадані в патентах США №№ 5955501, 5891906, 5891870 і Міжнародному патенті WO9202484.

Ангелікова кислота і складні ефіри ангелікової кислоти, присутні в інгенол-3-ангелаті, схильні до ізомеризації подвійного зв'язку для утворення складного ефіру тиглату, особливо при основному рН [Beeby, P., Tetrahedron Lett. (1977), 38, 3379-3382, Hoskins, W.M., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1977), 538-544, Bohlmann, F. et. al., Chem. Ber. (1970), 103, 561-563].

Крім того, відомо, що інгенол-3-ацилати є нестійкими, оскільки вони перегрупуються для отримання інгенол-5-ацилатів і інгенол-20-ацилатів [Sorg, B. et. al, Z. Naturforsch., (1982), 37b, 748-756].

Вважають, що інгенол-3-ангелат має подвійний тип дії: 1) Індукція загибелі клітин прямою цитотоксичністю або індукція апоптозу і 2) імуностимулюючий вплив з переважанням залучення і активації нейтрофілів (Rosen, R.H., et al., J Am Acad Derm (2011), e-published Nov 2011; Ersvaer, E., et al., Toxins, (2010), 2, 174-194). Наномолярні концентрації агента викликають активацію і модуляцію класичної і нових ізоформ протеїнкінази С (PKC) при особливому значенні PKCдельта. За допомогою активації PKCдельта, агент індукує апоптоз у сприйнятливих клітин (Hampson, P., et al., Blood, (2005), 106, 1362-1368; (Cozzi, S.J., et al., Cancer Res, (2006), 66, 10083-10091). Швидка цитотоксична дія на ракові клітини спостерігається при високих мікромолярних концентраціях (Ogbourne, S.M., et al., Cancer Res (2004), 64, 2833-2839). За допомогою активації різних ізоформ PKC, агент також індукує прозапальні ефекти, включаючи вивільнення прозапальних медіаторів (Challacombe, J.M., et al., J Immunol (2006), 177, 8123-8132), активацію судинного ендотелію (Hampson, P., et al., Cancer Immunol Immunother, (2008), 57, 1241-1251); хемоатракцію нейтрофілів за допомогою індукції інтерлейкіну 8 в кератиноцитах і розвиток специфічних протиракових імунних реакцій клітинами CD8+ за допомогою ад'ювантних властивостей на експериментальних моделях у тварин (Le, T.T., et al., Vaccine, (2009), 27, 3053-3062).

Сполуки, що надають подвійний тип дії індукцією загибелі клітин прямою цитотоксичною дією або індукцією апоптозу і імуностимулюючим ефектом, що включає залучення і активацію нейтрофілів, можуть застосовуватися для лікування станів, пов'язаних з гіперплазією і неоплазією. Сполуки, що викликають загибель клітин первинним і/або вторинним некрозом, і сполуки, що виявляють проапоптозний ефект, можуть зменшувати небажане клітинне зростання і видаляти небажані клітини, і, крім того, стимуляція природженої імунної відповіді і ад'ювантних ефектів може посилити біологічну реакцію проти абераційних або трансформованих клітин.

Сполуки, що викликають загибель клітин первинним і/або вторинним некрозом, можуть застосовуватися для лікування косметичних станів, оскільки ці сполуки можуть викликати

загибель або видалення небажаної тканини або клітин.

Існує потреба у виявленні похідних інгенолу, які викликають загибель клітин цитотоксичністю або апоптозом і/або викликають імуностимулюючий ефект.

Даний винахід стосується гетероциклічних похідних 3-О-ацилінгенолу і 3-О-карбамоїлінгенолу, які можуть застосовуватися для лікування станів, пов'язаних із застосуванням інгенол-3-ангелату, або корисних при станах, на які впливає індукція загибелі клітин цитотоксичністю або індукцією апоптозу і/або імуностимулюючим ефектом.

Сполуки за даним винаходом стимулюють окиснювальний викид нейтрофілів, який є частиною природженої імунної відповіді.

Сполуки за даним винаходом стимулюють вивільнення IL-8 (інтерлейкіну-8) кератиноцитів, таким чином, викликаючи імуностимулюючий ефект.

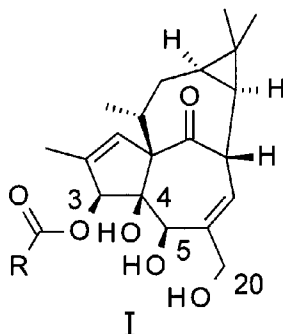
Деякі сполуки за даним винаходом викликають швидкий некроз.

Деякі сполуки за даним винаходом виявляють активність на моделі мишачої меланоми B16, вказуючи на те, що сполуки мають протипухлинну активність і здатні викликати загибель неопластичних і трансформованих клітин.

Деякі сполуки за даним винаходом виявляють сприятливі властивості стійкості.

#### КОРОТКИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

В одному варіанті здійснення винахід стосується сполуки загальної формули I



де R означає гетероарил, який може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R7;

або R означає гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, де вказаний гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R8;

або R означає X;

R7 являє собою галоген, ціано або гідроксил;

або R7 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, арилакіл, гетероциклоалкілалкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкіл, де вказані (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, арилакіл, гетероциклоалкілалкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкіл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R9;

або R7 являє собою -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -SRa або -NRaRb;

R9 являє собою галоген, ціано, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa або =O;

R8 являє собою галоген, ціано або гідроксил;

або R8 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл або гетероциклоалкіл, де вказані (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R10,

або R8 являє собою -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O, =N-ORa, -O-N=CRaRb, NRaRb або -C(O)N(Ra)O-Rb;

R10 являє собою галоген, ціано, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa або =O;

Ra і Rb являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

Rc являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

5 X являє собою -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>

де R<sub>11</sub> і R<sub>12</sub> незалежно являють собою водень,  
або

10 де R<sub>11</sub> і R<sub>12</sub> незалежно являють собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, циклоалкенілалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероциклоалкенілалкіл, алкілциклоалкіл, алкілциклоалкеніл, алкіларил, алкілгетероарил або алкілгетероциклоалкіл, де вказані (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, циклоалкенілалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероциклоалкенілалкіл, алкілциклоалкіл, алкілциклоалкеніл, алкіларил, алкілгетероарил або алкілгетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно

15 вибраними з R<sub>13</sub>;

R<sub>13</sub> являє собою галоген, ціано або гідроксил,

20 або R<sub>13</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R<sub>14</sub>

25 або R<sub>13</sub> являє собою -NRdCORe, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCOORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO<sub>2</sub>Re, -NRdSO<sub>2</sub>NRdRe, -SO<sub>2</sub>NRdRe, -SO<sub>2</sub>Rd, -S(O)Rd, -ORd, -SRd, =O, =N-ORd, -O-N=CRdRe, -NRdRe або -C(O)N(Rd)-ORe

де Rd і Re незалежно являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

30 Rf являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R<sub>14</sub> являє собою водень, гідроксил, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, -NRdCORe, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCOORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO<sub>2</sub>Re, -NRdSO<sub>2</sub>NRdRe, -SO<sub>2</sub>NRdRe, -SO<sub>2</sub>Rd, -S(O)Rd, -ORd, -SRd або =O;

35 і її фармацевтично прийнятні солі, проліки, гідрати і сольвати.

В одному варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I для застосування як лікарський засіб при лікуванні.

40 В одному варіанті здійснення винахід стосується застосування сполуки відповідно до формули I для отримання фармацевтичної сполуки.

В одному варіанті здійснення винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятний стереоізомер, сіль або її гідролізований in vivo складний ефір разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

45 В одному варіанті здійснення винахід стосується фармацевтичної композиції, придатної для топічного введення, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятний стереоізомер, сіль або її гідролізований in vivo складний ефір разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

В одному варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I для застосування при лікуванні, запобіганні, полегшенні або профілактиці фізіологічних розладів або захворювань, пов'язаних з гіперплазією або неоплазією.

50 В одному варіанті здійснення винахід стосується застосування сполуки формули I для отримання лікарського засобу для лікування, запобігання, полегшення або профілактики фізіологічних розладів або захворювань, пов'язаних з гіперплазією або неоплазією.

55 В одному варіанті здійснення винахід стосується способу запобігання, лікування, полегшення або профілактики фізіологічних розладів або захворювань, пов'язаних з гіперплазією або неоплазією, введенням потребуючому цього індивіду описаної вище сполуки формули I.

В одному варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I для застосування при лікуванні або полегшенні косметичних розладів.

60 В одному варіанті здійснення винахід стосується сполуки відповідно до формули I для

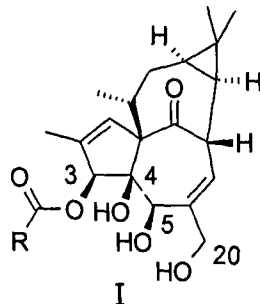
отримання лікарського засобу для лікування або полегшення косметичних розладів.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування або полегшення косметичних розладів введенням потребуючому цього індивіду описаної вище сполуки формули I.

- 5 В одному варіанті здійснення винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятний стереоізомер, сіль або її гідролізований *in vivo* складний ефір в комбінації з одним або більше іншими терапевтично активними засобами.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки загальної формули I



- 10 де R означає гетероарил, який може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R7;

або R означає гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R8;

- 15 або R означає X;

R7 являє собою галоген, ціано або гідроксил;

або R7 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R9;

- 20 або R7 являє собою -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -CONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -SRa або -NRaRb;

R9 являє собою галоген, ціано, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -ONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa або =O;

- 25 R8 являє собою галоген, ціано або гідроксил;

або R8 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R10,

- 30 або R8 являє собою -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -ONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O, =N-ORa, -O-N=CRaRb, NRaRb або -C(O)N(Ra)O-Rb;

R10 являє собою галоген, ціано, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -ONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa або =O;

- 35 Ra і Rb являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

Rc являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

X являє собою -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>

де R<sub>11</sub> і R<sub>12</sub> незалежно являють собою водень,

або

- 45 де R<sub>11</sub> і R<sub>12</sub> незалежно являють собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, циклоалкенілалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероциклоалкенілалкіл, алкілциклоалкіл, алкілциклоалкеніл, алкіларил, алкілгетероарил або алкілгетероциклоалкіл, які можуть необов'язково бути заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R<sub>13</sub>;

R<sub>13</sub> являє собою галоген, ціано або гідроксил,

або R13 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, кожний з яких може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R14,

або R13 являє собою -NRdCORe, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCOORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO2Re, -NRdSO2NRdRe, -SO2NRdRe, -SO2Rd, -S(O)Rd, -ORd, -SRd, =O, =N-ORd, -O-N=CRdRe, -NRdRe або -C(O)N(Rd)-Ore,

де Rd і Re незалежно являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

Rf являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;

R14 являє собою водень, гідроксил, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, -NRdCORe, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCOORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO2Re, -NRdSO2NRdRe, -SO2NRdRe, -SO2Rd, -S(O)Rd, -ORd, -SRd або =O;

і її фармацевтично прийнятні солі, проліки, гідрати і сольвати.

Інший варіант здійснення винаходу стосується описаної сполуки загальної формули I, де R означає гетероарил, який може необов'язково бути заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R7,

або R означає гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких може необов'язково бути заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R8,

R7 являє собою галоген, ціано, гідроксил;

або R7 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, кожний з яких може необов'язково бути заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R9;

або R7 являє собою -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO2NRaRb, -NRaSO2Rb, -SO2NRaRb, -SO2Ra, -S(O)Ra, -SRa;

R9 являє собою галоген, ціано, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO2NRaRb, -NRaSO2Rb, -SO2NRaRb, -SO2Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

R8 являє собою галоген, ціано або гідроксил;

або R8 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероциклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R10,

або R8 являє собою -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO2NRaRb, -NRaSO2Rb, -SO2NRaRb, -SO2Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

R10 являє собою галоген, ціано, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO2NRaRb, -NRaSO2Rb, -SO2NRaRb, -SO2Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;

Ra і Rb являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

Rc являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

і її фармацевтично прийнятні солі, проліки, гідрати і сольвати.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де гетероарил являє собою ізоксазоліл, піридил, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, фурил, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, тієніл, піримідиніл, 1,2,3-тіазоліл, індазоліл, циноліл або 1,2-бензоксазоліл.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил, і де вказаний гетероарил являє собою ізоксазоліл, піридил, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, фурил, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, тієніл, піримідиніл, 1,2,3-тіазоліл, індазоліл, циноліл, 1,2-бензоксазоліл, імідазотіазоліл, імідазопіридиніл, піроліл, ізотіазоліл, тетрагідроіндазоліл або оксадіазоліл.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил, і де вказаний гетероарил являє собою ізоксазоліл, фурил, піразоліл, тієніл або піроліл.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил, і де вказаний гетероарил являє собою ізоксазоліл.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил,

і де вказаний гетероарил являє собою фурил.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил, і де вказаний гетероарил являє собою ізоксазоліл, фурил, піразоліл, тієніл або піроліл, і де R7 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл.

5 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил, і де вказаний гетероарил являє собою ізоксазоліл, фурил, піразоліл, тієніл або піроліл, і де R7 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіл.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил, і де гетероарил являє собою ізоксазоліл або фурил, і де R7 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіл.

10 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил, і де вказаний гетероарил являє собою ізоксазоліл, фурил, піразоліл, тієніл або піроліл, і де R7 являє собою феніл.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил, і де вказаний гетероарил являє собою ізоксазоліл, фурил, піразоліл, тієніл або піроліл, і де R7 являє собою феніл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, і де R9 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген або -ORa.

15 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероарил, і де вказаний гетероарил являє собою індоліл, індазоліл або тетрагідроіндазоліл. Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки загальної формули I, де R означає гетероарил, і де вказаний гетероарил являє собою індоліл, індазоліл або тетрагідроіндазоліл, і де R7 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або -ORa.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R7 незалежно вибраний один або більше разів з групи (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, арилу або галогену.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R7 незалежно вибраний один або більше разів з групи (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкєнілу, арилу, арилалкілу, гетероциклоалкілалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілу, -COORc, -ORa або галогену.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R7 вибраний з фенілу, метилу, етилу, ізопропілу, Cl або Br.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R7 вибраний з фенілу, метилу, етилу, ізопропілу, т-бутилу, піперидилу, трет-бутоксикарбонілу, бензилу, тетрагідропіранілметилу, -OCH<sub>3</sub>, циклопропілу, алілу, циклопропілметилу, Cl, Br або I.

Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R9 означає галоген або -ORa.

Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R9 означає галоген, -ORa, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або -SO<sub>2</sub>Ra.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R9 означає Cl, F або -OCH<sub>3</sub>.

Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R9 означає Cl, F, -OCH<sub>3</sub>, метил або метилсульфоніл.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероциклоалкіл.

Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R означає гетероциклоалкіл або гетероциклоалкєніл.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де гетероциклоалкіл являє собою піролідініл, піперидініл, морфолініл або 5-оксабіцикло[2.2.2]октан.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R8 означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає гетероциклоалкіл або гетероциклоалкєніл, і де вказаний гетероциклоалкіл або гетероциклоалкєніл являє собою піролідініл, піперидініл, морфолініл, 5-оксабіцикло[2.2.2]октаніл, оксаспіро[4.5]дец-1-єніл, оксо-тіазоліл, дигідротіазоліл, оксо-піраніл, азепаніл, азабіцикло[3.2.2]нонаніл, бензоксазиніл, хіноксалініл, ізоіндолініл, дигідрохінолініл, індолініл або дигідрохіноксалініл.

Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R означає гетероциклоалкіл, і де вказаний гетероциклоалкіл являє собою індолініл, бензоксазиніл або дигідрохінолініл.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R8 означає метил.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R8 означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил або =O.

60 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R означає -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R11 і R12 незалежно являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арил, циклоалкіл, арилалкіл, гетероарил або циклоалкілакіл.

5 Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R11 і R12 незалежно являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арил, циклоалкіл, арилалкіл, гетероарил, циклоалкілалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл.

Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R11 і R12 незалежно являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арил або арилалкіл.

10 Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R11 і R12 незалежно являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, циклоалкіл, феніл або бензил.

Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R11 і R12 незалежно являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, феніл або бензил, де вказаний (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, феніл або бензил необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з R13, де R13 являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або -ORa.

15 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R11 і R12 незалежно являють собою водень, метил, етил, ізопропіл, феніл, бензил, циклогексил, інданіл, тетралініл, фенілетил, циклопропілметил або піразоліл.

Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R11 і R12 незалежно являють собою водень, метил, етил, ізопропіл, феніл, бензил, циклогексил, інданіл, тетралініл, фенілетил, циклопропілметил, піразоліл, ізоксазолілметил, циклопентил, циклопропіл, піридил, піперидил, тетрагідропіранілметил, тетрагідропіраніл, циклобутил, аліл, пропініл або тіазоліл.

20 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R13 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано або F.

Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R13 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано, галоген, =O, -ORa або -COORf.

Один варіант здійснення винаходу стосується описаної вище сполуки формули I, де R13 являє собою метил, ціано, F, =O, -OCH<sub>3</sub> або -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

30 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, де R11 і R12 незалежно являють собою водень.

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою:

- 35 Інгенол 3-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(5-метил-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(1S-камфанат) або  
 Інгенол 3-(3-фенілтріазол-4-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(2-фенілпіразол-3-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(1-метиліндазол-3-карбоксилат) або  
 40 Інгенол 3-(3-етил-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(3-метил-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(1-метиліндол-3-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(3-фенілтіофен-2-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(5-фенілізоксазол-3-карбоксилат) або  
 45 Інгенол 3-(N-етилкарбамат) або  
 Інгенол 3-(N,N-диметилкарбамат) або  
 Інгенол 3-(морфолін-4-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(піролідін-1-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(N-метил-N-фенілкарбамат) або  
 50 Інгенол 3-(N,N-діетилкарбамат) або  
 Інгенол 3-(піперидин-1-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(N-бензил-N-метилкарбамат) або  
 Інгенол 3-(N-циклогексил-N-метилкарбамат) або  
 Інгенол 3-(N-циклогексилкарбамат) або  
 55 Інгенол 3-(N-фенілкарбамат) або  
 Інгенол 3-(N-(індан-1-іл)карбамат) або  
 Інгенол 3-(3,3-диметилпіперидин-1-карбоксилат) або  
 Інгенол 3-(N-метил-N-тетралін-1-ілкарбамат) або  
 Інгенол 3-(N-(2-ціано-1-метилетил)-N-метилкарбамат) або  
 60 Інгенол 3-(N-метил-N-((S)-1-фенетил)карбамат) або

- Інґенол 3-(N-метил-N-(циклопропілметил)карбама́т) або  
 Інґенол 3-(ізохінолін-1-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(хінолін-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(цинолін-4-карбоксилат) або  
 5 Інґенол 3-(3-фенілімідазол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(5-фенілоксазол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(1,2-бензоксазол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(3-ізопропіл-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) або  
 10 Інґенол 3-(3-(2-метоксифеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(4-бром-2-метилпіразол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(4-бром-2-етилпіразол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(4-хлор-2-метилпіразол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(5-бромпіримідин-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(3-бромпіридин-2-карбоксилат) або  
 15 Інґенол 3-(5-метилтіазол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(4-хлор-1-метилпіразол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(2,4-диметилтіазол-5-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(2,5-диметиллоксазол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(2,4-диметилфуран-3-карбоксилат) або  
 20 Інґенол 3-(3,5-діетилізоксазол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(N-(3-фторфеніл)-N-метилкарбама́т) або  
 Інґенол 3-(N-(2,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбама́т) або  
 Інґенол 3-(1H-індол-7-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(2-трет-бутил-5-метилпіразол-3-карбоксилат) або  
 25 Інґенол 3-(5-трет-бутил-2-метилпіразол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(6-метилімідазо[2,1-b]тіазол-5-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(2,4,5-триметилфуран-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(3-метилтіофен-2-карбоксилат) або  
 30 Інґенол 3-(2-метил-4-(1-піперидил)піразол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(2-хлор-5-ізопропілтіазол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(4-хлор-2,5-диметилпіразол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(1,2,4-триметилпірол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(1,3,5-триметилпірол-2-карбоксилат) або  
 35 Інґенол 3-(1-етил-3,5-диметилпірол-2-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(1-трет-бутилоксикарбоніл-3,3-диметилпіролідин-2-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-((2S)-1-фенілпіролідин-2-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(1-ізопропіл-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(5-етил-3-ізопропілізоксазол-4-карбоксилат) або  
 40 Інґенол 3-(2-метиліндазол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(5-метил-3-трет-бутилізоксазол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(2-метил-3-оксо-4-оксаспіро[4.5]дец-1-ен-1-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(1-трет-бутил-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(3,5-диметилізотіазол-4-карбоксилат) або  
 45 Інґенол 3-(5-йод-3-метилізотіазол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(4-(4-метоксифеніл)-2-метилпіразол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(4-(2-метилфеніл)-2-метилпіразол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(2-метил-4-(4-метилсульфонілфеніл)піразол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(2-метил-4-фенілпіразол-3-карбоксилат) або  
 50 Інґенол 3-(3,5-диметил-1-фенілпіразол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(1,5-диметил-3-фенілпіразол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(1-бензил-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(3,5-диметил-1-(тетрагідропіран-4-ілметил)піразол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(4-метил-2-оксо-3H-тіазол-5-карбоксилат) або  
 55 Інґенол 3-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(1,2-диметиліндол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(5-метокси-1,2-диметиліндол-3-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(1,3,5-триметилпіразол-4-карбоксилат) або  
 Інґенол 3-(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксилат) або  
 60 Інґенол 3-(2-метокси-4-метилтіазол-5-карбоксилат) або

- Інгенол 3-(4,5-диметилізоксазол-3-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(4-бром-1-метилпіразол-3-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1,3-диметиліндол-2-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(5-метокси-1,3-диметиліндол-2-карбоксилат) або  
5 Інгенол 3-(2,4-диметил-6-оксопіран-3-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1-метил-3-феніліндол-2-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(3-метил-5-(трифторметил)ізоксазол-4-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1,3-диметилпірол-2-карбоксилат) або  
10 Інгенол 3-(3,5-диметил-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1-циклопропіл-2,5-диметилпірол-3-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1,2,5-триметилпірол-3-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1-метилпірол-2-карбоксилат) або  
15 Інгенол 3-(4-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1,5-диметилпірол-2-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(3-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1-циклопропілпірол-2-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1-етил-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1-аліл-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) або  
20 Інгенол 3-(1-(циклопропілметил)-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(1-(2-метоксіетил)-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(N-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метилкарбамат) або  
Інгенол 3-(N-(1,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамат) або  
Інгенол 3-(N-циклопентил-N-метилкарбамат) або  
25 Інгенол 3-(N-циклопропіл-N-метилкарбамат) або  
Інгенол 3-(N-метил-N-(2-піридил)карбамат) або  
Інгенол 3-(4-оксо-2,3-дигідрохінолін-1-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(індолін-1-карбоксилат) або  
30 Інгенол 3-(азепан-1-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(N-(4-хлор-феніл)-N-метил-карбамат) або  
Інгенол 3-(N-(4-фторфеніл)-N-метилкарбамат) або  
Інгенол 3-(N-метил-N-(2-метоксифеніл)карбамат) або  
Інгенол 3-(N-метил-N-(2-метилфеніл)карбамат) або  
35 Інгенол 3-(3-оксо-2,4-дигідрохіноксалін-1-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(N-етил-N-фенілкарбамат) або  
Інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(3-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат) або  
40 Інгенол 3-(N-(2-фторфеніл)-N-метилкарбамат) або  
Інгенол 3-(3-метил-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (ІЗОМЕР А) або  
Інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (ІЗОМЕР В) або  
Інгенол 3-(N-метил-N-(N-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-піперидил)карбамат) або  
45 Інгенол 3-(N-метил-N-(3-метилфеніл)карбамат) або  
Інгенол 3-(3,4-дигідро-2Н-хіноксалін-1-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(ізоіндолін-2-карбоксилат) або  
Інгенол 3-(N-метил-N-(тетрагідропіран-4-ілметил)карбамат) або  
Інгенол 3-(N-метил-N-(тетрагідропіран-4-іл)карбамат) або  
50 Інгенол 3-(N-метил-N-(3-метоксифеніл)карбамат) або  
Інгенол 3-(N-циклобутил-N-метилкарбамат) або  
Інгенол 3-(N-аліл-N-метилкарбамат) або  
Інгенол 3-(N-метил-N-проп-2-інілкарбамат) або  
Інгенол 3-(N-метил-N-(4-метилтіазол-2-іл)карбамат) або  
55 Інгенол 3-(N-(4-ціанофеніл)-N-метилкарбамат).
- Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою інгенол 3-(N-метил-N-фенілкарбамат).
- Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою інгенол 3-(N-(3-фторфеніл)-N-метилкарбамат).
- 60 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука

являє собою інгенол 3-(3-етил-5-метилізоксазол-4-карбоксилат).

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою інгенол 3-(2,4-диметилфуран-3-карбоксилат).

5 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою інгенол 3-(3,5-діетилізоксазол-4-карбоксилат).

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою інгенол 3-(2,4,5-триметилфуран-3-карбоксилат).

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою інгенол 3-(2-метил-4-фенілпіразол-3-карбоксилат).

10 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою інгенол 3-(3-метилтіофен-2-карбоксилат).

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою інгенол 3-(індолін-1-карбоксилат).

15 Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою інгенол 3-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-карбоксилат).

Один варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули I, причому вказана сполука являє собою інгенол 3-(піролідін-1-карбоксилат).

#### ВИЗНАЧЕННЯ

20 У даному контексті, термін «(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)алкіл», де a і b означають цілі числа, стосується прямо- або розгалуженоланцюжкового алкільного радикалу, що має від a до b атомів вуглецю, наприклад, 1-7 або 1-6, зокрема, 1-4 або 1-3 атоми вуглецю. Таким чином, коли, наприклад, a=1, a b=7, то термін включає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, гексил, ізогексил і гептил.

25 Термін "карбоциклічний" стосується моно-, бі- або трициклічного радикалу, що має до 13 кільцевих атомів, наприклад, 3-13 або 3-10 кільцевих атома, всі з яких являють собою вуглець, і включає арил, циклоалкіл і циклоалкеніл.

Термін "циклоалкіл" стосується моно-, бі- або трициклічного насиченого циклоалканового радикалу, що містить 3-13 атомів вуглецю, зокрема, 3-10, зокрема, 3-8, зокрема, 3-5 атомів вуглецю, і включає, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[2.2.1]гептаніл і адамантил.

30 Термін «(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)алкеніл», де a і b означають цілі числа, стосується моно-, ди- або три-ненасиченого прямо- або розгалуженоланцюжкового алкенілового радикалу, що має від a до b атомів вуглецю, наприклад, 2-7 або 2-6, або 2-4, або 2-3 атоми вуглецю. Так, коли, наприклад, a=1, a b=7, то термін включає етеніл, аліл, пропеніл; 1-, 2- або 3-бутеніл; 1-, 2-, 3- або 4-пентеніл; 1-, 2-, 3-, 4- або 5-гексеніл.

Термін "циклоалкеніл" стосується моно-, ди- або три-ненасичених не ароматичних циклічних вуглеводневих радикалів, що включають поліциклічних радикалів, що містять 3-13 атомів вуглецю, такі як 3-10, зокрема, 3-8, зокрема, 3-5 атомів вуглецю, і включає, наприклад, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл або циклексеніл.

40 Термін "(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)алкініл", де a і b означають цілі числа, стосується прямо- або розгалуженоланцюжкового вуглеводневого радикалу, що має від a до b атомів вуглецю, що містить 1-2 потрійних зв'язки C-C. Так, коли, наприклад, a=1, a b=7, то термін включає етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл або гексиніл.

45 Термін "гетероциклічний" стосується карбоциклічного радикала, як визначено вище, що містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N або S, і включає гетероарил, гетероциклоалкіл і гетероциклоалкеніл.

Термін "гетероциклоалкіл" стосується циклоалкільного радикала, що включає поліциклічні радикали, необов'язково, конденсовані з карбоциклічними кільцями, що містять 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N або S.

50 Термін "гетероциклоалкіл", крім того, стосується циклоалкільного радикала, що включає поліциклічні радикали, необов'язково, конденсовані з карбоциклічними кільцями, що включають арил, за умови, що точка приєднання представлена через не ароматичне кільце, причому циклоалкільний радикал містить 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N або S. Наприклад, піперазиніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, діоксоланіл, морфолініл, імідазолідиніл, піперидиніл, 5-оксабіцикло[2.2.2]октан, дигідрохінолініл, індолініл, дигідрохіноксалініл, оксо-тіазоліл, оксо-піраніл, азепаніл, азабіцикло[3.2.2]нонаніл, бензоксазиніл, хіноксалініл, ізоіндолініл, індолініл або тетрагідропіраніл, зокрема, тетрагідрофураніл, піролідиніл, діоксалініл, морфолініл, імідазолідиніл, піперидиніл або 5-оксабіцикло[2.2.2]октан.

60 Термін "гетероциклоалкеніл" стосується циклоалкенільного радикала, як визначено вище,

включаючи поліциклічні радикали, необов'язково конденсовані з карбоциклічними кільцями, що містять 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N або S, наприклад, дигідропіраніл, дигідротіазоліл.

Термін "арил" стосується радикала ароматичних карбоциклічних кілець, що містять 6-10 атомів вуглецю, зокрема, феніл, і необов'язково конденсовані карбоциклічні кільця щонайменше з одним ароматичним кільцем, зокрема, 5- або 6-членні кільця. Так, термін включає, наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, феніл, нафтил, інденіл або інданіл, зокрема, феніл, нафтил, інденіл або інданіл.

Термін "гетероарил" стосується радикалів ароматичних карбоциклічних кілець, необов'язково конденсованих з карбоциклічними кільцями або гетероциклічними кільцями, що містять 1-4 гетероатоми, вибраних з O, N або S, і 1-12 атомів вуглецю, наприклад, 1-4 гетероатоми і 1-6 атомів вуглецю, зокрема, 5- або 6-членними кільцями з 1-4 гетероатомами, або необов'язково конденсованим біциклічним кільцям з 1-4 гетероатомами, і де щонайменше одне кільце є ароматичним. Так, термін включає, наприклад, піридил, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, тетразоліл, фурил, тіазоліл, імідізоліл, імідазо[1,2-а]піримідиніл, піроліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, 1,2,4-триазоліл, тієніл, піразиніл, піримідиніл, 1,2,3-триазоліл, ізотіазоліл, імідазо[2,1-б]тіазоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензооксазоліл, індазоліл, циноліл, 1,2-бензоксазоліл, імідазотіазоліл, імідазопіримідиніл, піроліл, ізотіазоліл, тетрагідроіндазоліл, оксадіазоліл, зокрема, піридил, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, тетразоліл, фурил, тіазоліл, імідазоліл, імідазо[1,2-а]піримідиніл, піроліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, 1,2,4-триазоліл, тієніл, піразиніл, піримідиніл, 1,2,3-триазоліл, ізотіазоліл, імідазо[2,1-б]тіазоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензооксазоліл, індазоліл або, зокрема, піридил, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, тетразоліл, фурил, тіазоліл, імідазоліл, імідазо[1,2-а]піримідиніл, піроліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, 1,2,4-триазоліл, тієніл, піразиніл, піримідиніл, 1,2,3-триазоліл, ізотіазоліл, імідазо[2,1-б]тіазоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензооксазоліл, індазоліл, циноліл, 1,2-бензоксазоліл.

Термін "галоген" призначений для вказування замісника з 7-ої основної групи періодичної таблиці, переважно, фтору, хлору і бромю.

Термін "алкокси" призначений для вказування радикала формули -OR, де R означає алкіл, як вказано вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, бутокси і т.д.

Термін "галоїдалкокси" призначений для вказування радикала формули -O-R-X<sub>(1-3)</sub>, де R означає алкіл, як вказано вище, і X означає галоген, як вказано вище, наприклад, трифторметокси.

Термін гідроксіалкіл призначений для вказування первинного, вторинного або третинного радикала формули -R-OH, де R означає алкіл, як вказано вище, наприклад, гідроксиметил або гідроксіетил.

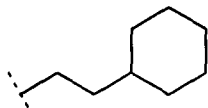
Термін ціаноалкіл призначений для вказування первинного, вторинного або третинного радикала формули -R-CN, де R означає алкіл, як вказано вище, наприклад, ціанометил або ціаноетил.

Термін галоїдалкіл призначений для вказування первинного, вторинного або третинного радикала формули -R-X<sub>(1-3)</sub>, де R означає алкіл, як вказано вище, і X означає галоген, як вказано вище, наприклад, трифторметил, 2,2,2-трифторетил або дифторметил.

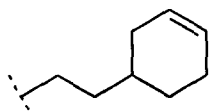
Коли два або більше з визначених вище термінів використовуються в комбінації, такі як арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл і тому подібні, то потрібно розуміти, що перший вказаний радикал являє собою замісник на останньому вказаному радикалі, де точка приєднання до іншої частини молекули знаходиться на останньому радикалі.

Термін "алкокіалкіл" призначений для вказування алкільного радикала, як визначено вище, який заміщений алкокси радикалом, як визначено вище, тобто, -R-O-R, де кожний R означає алкіл, однакові або різні, як указано вище, наприклад, метоксиметил, етоксиметил.

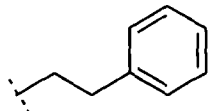
Термін "циклоалкілалкіл" призначений для вказування радикала формули -R'-циклоалкіл, де R' означає алкіл, як визначено вище, такий як:



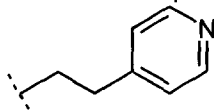
Термін "циклоалкенілалкіл" призначений для вказування радикала формули -R'-циклоалкеніл, де R' означає алкіл, як визначено вище, такий як:



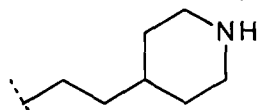
Термін "арилалкіл" призначений для вказування радикала формули  $-R'-Ar$ , де  $R'$  означає алкіл, як визначено вище, і  $Ar$  означає арил, як визначено вище, такий як:



5 Термін "гетероарилалкіл" призначений для вказування радикала формули  $-R'-Het$ , де  $R'$  означає алкіл, як визначено вище, і  $Het$  означає гетероарил, як визначено вище, такий як:

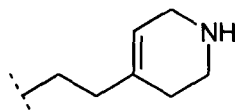


Термін "гетероциклоалкілалкіл" призначений для вказування радикала формули  $-R'$ -гетероциклоалкіл, де  $R'$  означає алкіл, як визначено вище, такий як:



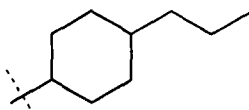
10

Термін "гетероциклоалкеніалкіл" призначений для вказування радикала формули  $-R'$ -гетероциклоалкеніл, де  $R'$  означає алкіл, як визначено вище, такий як:

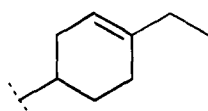


15

Термін "алкілциклоалкіл" призначений для вказування радикала формули -циклоалкіл- $R'$ , де  $R'$  означає алкіл, як визначено вище, такий як:

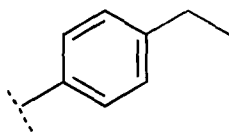


Термін "алкілциклоалкеніл" призначений для вказування радикала формули -циклоалкеніл- $R'$ , де  $R'$  означає алкіл, як визначено вище, такий як:

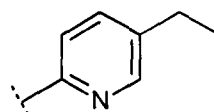


20

Термін "алкіларил" призначений для вказування радикала формули  $-Ar-R'$ , де  $R'$  означає алкіл, як визначено вище, і  $Ar$  означає арил, як визначено вище, такий як:

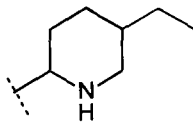


Термін "алкілгетероарил" призначений для вказування радикала формули  $-Het-R'$ , де  $R'$  означає алкіл, як визначено вище, і  $Het$  означає гетероарил, як визначено вище, такий як:



25

Термін "алкілгетероциклоалкіл" призначений для вказування радикала формули гетероциклоалкіл- $R'$ , де  $R'$  означає алкіл, як визначено вище, такий як:



Термін "заміщений", що застосовується до будь-якої складової в даному описі, призначений для вказування заміщення сумісними замісниками.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" призначений для вказування солей, отриманих взаємодією сполуки формули I, що містить основну складову, з відповідною неорганічною або органічною кислотою, такою як хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, азотна, фосфорна, мурашина, оцтова, 2,2-дихлороцтова, холінова, адипінова, аскорбінова, L-аспарагінова, L-глутамінова, галактарова, молочна, малеїнова, L-яблучна, фталева, лимонна, пропіонова, бензойна, глутарова, глюконова, D-глюкуронова, метансульфонова, саліцилова, янтарна, малінова, винна, бензолсульфонова, етан-1,2-дисульфонова, 2-гідроксіетансульфонова кислота, толуолсульфонова, сульфамова або фумарова кислота. Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I, що містять кислотну складову, можуть бути також отримані взаємодією з відповідною основою, такою як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид магнію, гідроксид кальцію, аміак, або відповідні нетоксичні аміни, такі як нижчі алкіламіни, наприклад, триетиламін, гідрокси-нижчі алкіламіни, наприклад, 2-гідроксіетиламін, біс-(2-гідроксіетил)амін, циклоалкіламіни, наприклад, дициклогексиламіни або бензиламіни, наприклад, N,N'-дибензилетилендіамін і дибензиламін, або L-аргінін або L-лізин.

Даний винахід, крім того, включає проліки сполук загальної формули I, такі як складні ефіри, ацеталі, кеталі або інші похідні, які піддаються біотрансформації *in vivo* перед виявом їх фармакологічних ефектів.

Термін "сольват" призначений для вказування виду, утвореного взаємодією між сполукою, наприклад, сполукою формули I, і розчинником, наприклад, спиртом, гліцерином або водою, де вказані види представлені в твердій формі. Коли розчинником є вода, то вказаний вид іменується гідратом.

Сполуки формули I можуть бути отримані в кристалічній формі або безпосередньо концентрацією з органічного розчинника, або кристалізацією або перекристалізацією з органічного розчинника або суміші вказаного розчинника і спільного розчинника, який може бути органічним або неорганічним, таким як вода. Кристали можуть бути виділені по суті в позбавленій розчинника формі або у вигляді сольвату, такого як гідрат. Винахід охоплює всі кристалічні модифікації і форми, а також їх суміші.

Термін "рак" в контексті даного винаходу призначений для охоплення раку шкіри, такого як рак шкіри, крім меланоми, злоякісна меланома, карцинома з клітин Меркеля, плоскоклітинна карцинома, базальноклітинна карцинома. Базальноклітинні карциноми охоплюють також поверхневі базальноклітинні карциноми, такі як вузлова базальноклітинна карцинома. Плоскоклітинна карцинома охоплює плоскоклітинну карциному *in situ* (хвороба Боуєна), інвазивну плоскоклітинну карциному, шкірну плоскоклітинну карциному, плоскоклітинну карциному слизових оболонок, плоскоклітинну карциному голови і шиї. Інші типи раку включають гематологічні злоякісні захворювання, такі як мієлоїдні злоякісні захворювання, такі як гострий мієлоїдний лейкоз і хронічний мієлоїдний лейкоз; рак передміхурової залози і сечового міхура, включаючи доброякісну гіперплазію передміхурової залози, простатит, внутрішньогепітеліальну карциному, карциному сечового міхура, аденокарциному передміхурової залози і нироклітинну карциному. Інші види раку включають рак, пов'язаний з СНІДом, неому слухового нерва, аденокистозну карциному, рак кори надниркових залоз, агногенну мієлоїдну метаплазію, облісіння, альвеолярну саркому м'яких тканин, анальний рак, ангіосаркому, апластичну анемію, астроцитому, атаксію-телеангіектазію, базальноклітинну карциному (bcc), рак сечового міхура, злоякісні ураження кісток, рак кишечника, гліому стовбура мозку, злоякісні ураження мозку і ЦНС, рак молочних залоз, злоякісні ураження ЦНС, карциноїдні злоякісні ураження, рак шийки матки, злоякісні ураження мозку в дитячому віці, рак у дітей, саркому м'яких тканин у дітей, хондросаркому, хоріокарциному, колоректальні злоякісні ураження, шкірну Т-клітинну лімфому, виступаючу дерматофібросаркому, десмопластичний дрібно-круглоклітинний рак, карциному протоків, ендокринні злоякісні ураження, рак ендометрію, епендімому, рак стравоходу, саркому Евінга, рак позапечінкових жовчних протоків, рак очей, очну меланому, ретинобластому, рак фалопієвих труб, анемію Фанконі, фібросаркому, рак жовчного міхура, рак шлунка, злоякісні ураження шлунково-кишкового тракту, карциноїдний рак шлунково-кишкового тракту, злоякісні ураження сечостатевої системи, зародковий рак, злоякісні ураження, трофобластичну хворобу вагітності, гліому, гінекологічні злоякісні захворювання, гематологічні злоякісні захворювання, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, рак

голови і шиї, печінковоклітинний рак, спадковий рак молочних залоз, гістіоцитоз, хворобу Ходжкіна, вірус папіломи людини, пухирний занос, гіперкальцемію, рак гортаноглотки, внутрішньоочну меланому, острівцевий Т-клітинний рак, саркому Капоші, рак нирок, гістіоцитоз з клітин Лангерганса, рак гортані, лейоміосаркому, синдром Фраумені, рак губи, ліпосаркому, рак печінки, рак легенів, лімфедему, лімфому, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, рак грудних залоз у чоловіків, злоякісний рабдоїдний рак нирок, медулобластому, мезотеліому, метастатичний рак, рак ротової порожнини, множинну ендокринну неоплазію, фунгоїдний мікоз, мієлодиспластичні синдроми, мієлому, мієлопроліферативні розлади, рак носа, рак носоглотки, нефробластому, нейробластому, нейрофіброматоз, синдром хромосомної поломки Ніймегена, недрібноклітинний рак легенів (nslc), ракові захворювання очей, рак стравоходу, рак ротової порожнини, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яєчника з накладенням стоми, рак підшлункової залози, рак околоносових пазух, рак паразитовидної залози, рак околочушної залози, рак статевого члена, периферичні нейроектодермальні злоякісні ураження, рак гіпофіза, істинну поліцитемію, рак передміхурової залози, рідкі форми злоякісних захворювань і пов'язані з ними розлади, ретинобластому, рабдоміосаркому, синдром Ротмунда-Томсона, рак слинних залоз, саркому, шваному, синдром Сезарі, дрібноклітинний рак легенів (sclc), рак тонкого кишечника, саркому м'яких тканин, злоякісні захворювання спинного мозку, рак шлунка, синовіальну саркому, рак яєчок, рак тимуса, рак щитовидної залози, перехідноклітинний рак (сечового міхура), перехідноклітинний рак (нирок-тазових органів/-сечоводів), трофобластичний рак, рак уретри, рак сечовивідної системи, уроплакини, рак матки, рак піхви, рак вульви, макроглобулінемію Вальденстрема і рак Вільмса. Солідний рак, який лікують з використанням способів за даним винаходом, може являти собою первинне ураження або може бути результатом метастазування первинного раку. Крім того, якщо солідний рак є метастазом первинного раку, то первинний рак може бути або первинним солідним раком, як описано вище, або може являти собою поширений первинний рак.

В одному варіанті здійснення винаходу "рак" являє собою рак шкіри.

У варіантах здійснення винаходу, рак шкіри являє собою рак шкіри, крім меланому, злоякісну меланому, карциному з клітин Меркеля, плоскоклітинну карциному, базальноклітинну карциному, таку як поверхневі базальноклітинні карциноми або вузлова базальноклітинна карцинома.

Фраза "фізіологічні розлади або захворювання, пов'язані з гіперплазією або неоплазією" в контексті даного винаходу призначена для охоплення розладів або захворювань, таких як шкірні бородавки, включаючи звичайні бородавки (*Verruca vulgaris*), подошовні бородавки (*Verruca plantaris*) і плоскі бородавки (*verruca plana*); генітальні бородавки (*condyloma acuminatum*), піогенна гранулема, гемангіома, склеродермія; ракові і передракові ураження, такі як актиновий кератоз, плоскоклітинна карцинома, включаючи плоскоклітинну карциному *in situ* (хвороба Боуена), інвазивну плоскоклітинну карциному, шкірну плоскоклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, включаючи поверхневу базальноклітинну карциному голови і шиї; базальноклітинну карциному; рак сечового міхура, злоякісне лентіго, дисплазія шийки матки, дисплазія вульви і анальна дисплазія, первинна меланома *in situ*, рак голови і шиї, шкірні метастази будь-якої форми раку, саркома Капоші, кератоакантома, пухлина з клітин Меркеля, рак передміхурової залози, фунгоїдний мікоз, внутрішньоепітеліальні неоплазії, включаючи внутрішньоепітеліальні неоплазії анальної зони, шийки матки, протоків, ротової порожнини, періанальної зони, передміхурової залози, статевого члена, піхви і вульви.

Термін "косметичне показання" в контексті даного винаходу призначений для охоплення таких показань як: фотоуражена шкіра, себореїний кератоз, рубці, келоїди, мелазма, пойкилодермія Кивета, видалення татуювань, невуси і шкірні мітки.

Термін "фотоуражена шкіра" в контексті даного винаходу призначений для охоплення тонких ліній, зморшок і викликаного УФ опроміненням старіння шкіри. Викликане УФ опроміненням старіння шкіри часто виявляється збільшенням товщини епідермісу або атрофією епідермісу і, найбільш істотно, сонячним еластозом, накопиченням матеріалу, що містить еластин, безпосередньо під з'єднанням дерми-епідермісу. Колаген і еластичні волокна стають фрагментованими і дезорганізованими. На косметичному рівні це може спостерігатися як почервоніння і/або потовщення шкіри, що приводить до несхожого зовнішнього вигляду, крихкості шкіри і нерівномірної пігментації, втрати тону і еластичності, а також зморщенню, сухості, появі ластовинок і утворенню глибоких зморшок.

Термін "вірусні інфекції" в контексті даного винаходу призначений для охоплення інфекцій HPV, що приводять до утворення бородавок на тілі, наприклад, на шкірі, статевих органах і в ротовій порожнині. HPV стосується вірусу папіломи людини. Інші віруси вибрані з адено-,

папова-, герпес-вірусів (таких як вірус простого герпеса), вірус вітряної віспи, вірус Епштейна-Барра CMV (цитомегаловірус), вірус віспи (такий як натуральна віспа), вірус коров'ячої віспи, вірус гепатиту А, гепатиту В, гепатиту С, риновірус, вірус поліомієліту, вірус краснухи, арбовірус, вірус сказу, вірус грипу А і В, вірус кору, вірус епідемічного паротиту і ВІЛ, HTLV I і II (вірус Т-клітинного лейкозу людини I і II). В одному варіанті здійснення винаходу інфекція HPV стосується звичайних бородавок або генітальних бородавок.

Термін "бактерійні інфекції" в контексті даного винаходу призначений для охоплення прокаріотичних і еукаріотичних бактерійних інфекцій і грампозитивних і грамнегативних і грамваріабельних бактерій і внутрішньоклітинних бактерій. Приклади бактерій включають *Treponema*, *Borrelia*, *Neisseria*, *Legionella*, *Bordetella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Hemophilus*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Mycobacterium*, *Ureaplasma* і *Listeria*. Зокрема, види: *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Neisseria gonorrhoea*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Hemophilus influenza*, *Rickettsia rickettsii*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Propionibacterium acne*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* і *Listeria monocytogenes*. Нижчі еукаріотичні організми включають дріжджі і гриби, такі як *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton* і *Microsporium*. Складні еукаріотичні організми включають черв'яків, комах, павукоподібних, нематод, амеб, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma cruzi*, *Blantidium coli*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* або *Leishmania*.

У контексті даного винаходу термін "загоєння ран" означає: зменшення або мінімізацію утворення рубцової тканини або поліпшення косметичного або функціонального виходу в зменшенні рани або рубця, де рана є шкірною, хронічною або, наприклад, пов'язаною з цукровим діабетом, і включає порізи і рвані рани, хірургічні розрізи, проколи, садно, дряпини, пролежні, екскоріації, рани внаслідок тертя, хронічні рани, виразки, рани внаслідок термічних впливів, хімічні рани, рани внаслідок патогенних інфекцій, ділянки взяття і імплантації шкірних трансплантатів донора і реципієнта, стани імунної відповіді, рани ротової порожнини, рани шлунка або кишечника, пошкоджений хрящ або кістка, сторони ампутації і роговові ураження.

Сполуки за даним винаходом передбачаються при лікуванні раку, актинового кератозу, себорейного кератозу, вірусних інфекцій, бактерійних інфекцій, при загоєнні ран і лікуванні фотоураженої шкіри.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні поверхневої базальноклітинної карциноми (BCC), вузлової BCC, плоскоклітинної карциноми або плоскоклітинної карциноми *in situ* (SCCIS).

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні актинового кератозу.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні себорейного кератозу.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні фотоураженої шкіри.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні уражень, викликаних ВІЛ інфекцією.

В одному варіанті здійснення винаходу ураження являють собою звичайні бородавки або генітальні бородавки.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні плоскоклітинної карциноми *in situ* або інвазивної плоскоклітинної карциноми.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні шкірної плоскоклітинної карциноми, плоскоклітинної карциноми слизової оболонки або плоскоклітинної карциноми голови і шиї.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні поверхневої базальноклітинної карциноми або вузлової базальноклітинної карциноми.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні шкірних бородавок або генітальних бородавок.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом

при лікуванні звичайних бородавок, підошовних бородавок і плоских бородавок.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні злоякісного лентіго.

5 В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки, анальної внутрішньоепітеліальної неоплазії або внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви.

В одному варіанті здійснення винаходу передбачається застосування сполук за винаходом при лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу.

10 В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування раку, актинового кератозу, себорейного кератозу, вірусних інфекцій, бактерійних інфекцій, загоєння ран і лікування фотоураженої шкіри введенням потребуючому його індивіду сполуки формули I.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування актинового кератозу введенням потребуючому його індивіду сполуки формули I.

15 В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування себорейного кератозу введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування фотоураженої шкіри введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування уражень, викликаних ВІЛ інфекцією, введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

20 В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування звичайних бородавок або генітальних бородавок введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування шкірної плоскоклітинної карциноми, плоскоклітинної карциноми слизових оболонок або плоскоклітинної карциноми голови і шиї введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

25 В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування звичайних бородавок, підошовних бородавок і плоских бородавок введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

30 В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування злоякісного лентіго введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки або внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

35 В одному варіанті здійснення винахід стосується застосування описаної вище сполуки за формулою I при отриманні фармацевтичної композиції для лікування або полегшення перебігу захворювання, розладу або стану, реагуючого на стимуляцію окиснюваного викиду нейтрофілів.

В одному варіанті здійснення винахід стосується застосування описаної вище сполуки за формулою I при отриманні фармацевтичної композиції для лікування або полегшення перебігу захворювання, розладу або стану, реагуючого на стимуляцію вивільнення IL-8 кератиноцитів.

40 В одному варіанті здійснення винахід стосується застосування описаної вище сполуки за формулою I при отриманні фармацевтичної композиції для лікування або полегшення перебігу захворювання, розладу або стану, реагуючого на індукцію некрозу.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу запобігання, лікуванню, полегшенню або профілактикам розладів або захворювань, реагуючих на стимуляцію окиснюваного викиду нейтрофілів, введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

45 В одному варіанті здійснення винахід стосується способу запобігання, лікуванню, полегшенню або профілактикам фізіологічних розладів або захворювань, реагуючих на стимуляцію вивільнення IL-8 кератиноцитів, введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

50 В одному варіанті здійснення винахід стосується способу запобігання, лікуванню, полегшенню або профілактикам фізіологічних розладів або захворювань, реагуючих на індукцію некрозу, введенням потребуючому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

55 В одному варіанті здійснення винахід стосується вказаної вище сполуки формули I для застосування при лікуванні або полегшенні захворювання, розладу або стану, реагуючого на стимуляцію окиснюваного викиду нейтрофілів.

В одному варіанті здійснення винахід стосується вказаної вище сполуки формули I для застосування при лікуванні або полегшенні захворювання, розладу або стану, реагуючого на вивільнення IL-8 кератиноцитів.

60 В одному варіанті здійснення винахід стосується вказаної вище сполуки формули I для

застосування при лікуванні або полегшенні захворювання, розладу або стану, реагуючого на індукцію некрозу.

В одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування гострого мієлоїдного лейкозу введенням потребуєчому його індивіду вказаної вище сполуки формули I.

5 В одному варіанті здійснення винахід стосується сполуки формули I для застосування при лікуванні, запобіганні, полегшенні або профілактиці фізіологічних розладів або захворювань, пов'язаних з актиновим кератозом, себорейним кератозом, раком, фотоураженою шкірою або ураженнями, викликаними ВІЛ інфекцією.

10 В одному варіанті здійснення винахід стосується застосування сполуки формули I для отримання лікарського препарату для лікування, полегшення перебігу або профілактики фізіологічних розладів або захворювань, пов'язаних з актиновим кератозом, себорейним кератозом, раком, фотоураженою шкірою або ураженнями, викликаними ВІЛ інфекцією.

15 В одному варіанті здійснення винахід стосується способу запобігання, лікуванню, полегшенню перебігу або профілактики фізіологічних розладів або захворювань, пов'язаних з актиновим кератозом, себорейним кератозом, раком, фотоураженою шкірою або ураженнями, викликаними ВІЛ інфекцією, введенням потребуєчому його індивіду сполуки формули I.

#### Фармацевтичні композиції

20 Для застосування при лікуванні, сполуки за даним винаходом звичайно представлені в формі фармацевтичної композиції. Тому винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I, разом з фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм. Ексципієнт повинен бути "прийнятним" в значенні сумісності з іншими інгредієнтами композиції і не шкідливим для її реципієнта.

25 Фармацевтична композиція за винаходом може бути представлена в стандартній лікарській формі, такої як таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули, еліксири, сиропи, емульсії, ампули, супозиторії або парентеральні розчини або суспензії; для перорального, парентерального, очного, трансдермального, внутрішньосуглобного, топічного, легеневого, назального, букального або ректального введення або будь-яким іншим чином, доцільним для препаративної форми або сполук за винаходом, і відповідно до прийнятих практичних способів, таких як описані в керівництві Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2000, Lippincott Williams & Wilkins.

30 Для перорального введення в формі таблетки або капсули, сполука формули I може для зручності комбінуватися з пероральним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода або тому подібне. Крім того, до суміші при доцільності можуть додаватися відповідні зв'язуючі агенти, змащувальні речовини, розпушувачі, ароматизуючі агенти і фарбувальні речовини. Відповідні зв'язуючі агенти включають, наприклад, лактозу, глюкозу, крохмаль, желатин, смолу акації, смолу трагаканта, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, віск або тому подібні. Змащувальні речовини включають, наприклад, олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію або тому подібні. Розпушувачі включають, наприклад, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу або тому подібне. Додаткові ексципієнти для капсул включають макроголі або ліпіди.

45 Для отримання твердих композицій, таких як таблетки, активну сполуку формули I змішують з одним або більше ексципієнтами, такими як ексципієнти, описані вище, і іншими фармацевтичними розріджувачами, такими як вода, для отримання твердої перспективної як лікарський препарат композиції, що містить однорідну суміш сполуки формули I. Під терміном "однорідна" потрібно розуміти, що сполука формули I рівномірно диспергована по всій композиції з тим, щоб композицію можна було легко поділити на рівно ефективні стандартні лікарські форми, такі як таблетки або капсули.

50 У вигляді стандартної лікарської форми, сполуку можна вводити один або більше разів на день через відповідні інтервали, однак завжди в залежності від стану пацієнта і відповідно до призначення медичного працівника. Звичайно, стандартна лікарська форма препаративної форми містить від 0,01 мг до 200 мг, переважно, від 0,01 мг до 20 мг, наприклад, 0,01-5 мг сполуки формули I.

55 Відповідне дозування сполуки за винаходом залежить, нарівні з іншими чинниками, від віку і стану пацієнта, тяжкості підлягаючого лікуванню захворювання і інших чинників, добре відомих практикуючому лікарєві. Сполука може вводитися або перорально, парентерально або топічно відповідно до різних схем введення, наприклад, щодня або один раз на тиждень. Загалом, одна доза знаходиться в діапазоні від 0,01 до 200 мг/кг маси тіла. Сполука може вводитися у вигляді болюса (тобто, вся денна доза вводиться відразу) або дробовими дозами два або більше рази на день.

60

Якщо лікування включає введення іншої терапевтично активної сполуки, то рекомендації по дозуванні вказаних сполук, що застосовується, можна знайти в керівництві Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., J.G. Hardman and L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995. Сполуку за даним винаходом з одним або більше іншими активними сполуками можна вводити або одночасно, або послідовно.

Рідкі препаративні форми для або перорального, або парентерального введення сполуки за винаходом включають, наприклад, водні розчини, сиропи, водні або масляні суспензії і емульсії з харчовими маслами, такими як олія бавовняного насіння, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія. Відповідні диспергуючі або суспендуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні або натуральні смоли, такі як трагакант, альгінат, акація, декстран, карбоксиметилцелюлоза натрію, желатин, метилцелюлоза або полівінілпіролідон.

Для парентерального введення, наприклад, внутрішньом'язової, внутрішньоочеревинної, підшкірної або внутрішньовенної ін'єкції або інфузії, фармацевтична композиція переважно містить сполуку формули I, розчинену або солюбілізовану у придатному, фармацевтично прийнятному розчиннику. Для парентерального введення сполука за винаходом може включати стерильний водний або неводний розчинник, зокрема, воду, ізотонічний сольовий розчин, ізотонічний розчин глюкози, буферний розчин або інший розчинник, що звичайно використовується для парентерального введення терапевтично активних речовин. Композиція може бути стерилізована, наприклад, фільтрацією через втримуючий бактерії фільтр, доданням стерилізуючого агента до композиції, опроміненням композиції або нагріванням композиції. Альтернативно, сполука за винаходом може бути представлена у вигляді стерильного, твердого препарату, наприклад, ліофілізованого порошку, який розчиняють в стерильному розчиннику безпосередньо перед застосуванням. Композиція, призначена для парентерального введення, може додатково містити звичайні добавки, такі як стабілізатори, буфери або консерванти, наприклад, антиоксиданти, такі як метилгідроксибензоат або тому подібні.

Композиції для ректального введення можуть бути представлені в формі супозиторію, що включає активний інгредієнт і носій, такий як олію какао, або в формі клізми. Композиції, придатні для внутрішньосуглобного введення, можуть бути представлені в формі стерильного водного препарату активного інгредієнта, який може бути представлений в мікрокристалічній формі, наприклад, в формі водної мікрокристалічної суспензії. Ліпосомальні препаративні форми або біорозкладані полімерні системи можуть також використовуватися для надання активного інгредієнта і для внутрішньосуглобного, і очного введення.

Композиції, придатні для топічного введення, включаючи офтальмологічне лікування, включають рідкі або напіврідкі препарати, такі як лініменти, лосьйони, гелі, примочки, емульсії масла у воді або води в маслі, такі як креми, мазі або пасти; або розчини або суспензії, такі як краплі. Композиції для офтальмологічного лікування можуть переважно додатково містити циклодекстрин. Композиції, придатні для введення в носову або щічну порожнину або для інгаляції, включають порошок, препаративні форми у вигляді прямоочних засобів і спрею, таких як аерозолі і розпилювачі.

Шкіра людини, зокрема, зовнішній шар, роговий шар, забезпечує ефективний бар'єр проти проникнення мікробних патогенів і токсичних хімічних речовин. Хоч ця властивість шкіри загалом сприятлива, вона ускладнює трансдермальне введення фармацевтичних засобів тим, що велика кількість, якщо не більша частина активного інгредієнта, нанесеного на шкіру пацієнта, страждаючого шкірним захворюванням, може не проникнути в життєздатні шари шкіри, де він надає свою дію.

Проникненню через шкіру сприяє додання підсилювачів проникнення, які включають ізопропіловий спирт, сульфоксиди, азони, піролідони і гліколи. У варіантах здійснення винаходу підсилювачі проникнення включають DMSO, лаурокапрам, 2-піролідон, деканол і пропіленгліколь. В одному варіанті здійснення винаходу підсилювач проникнення являє собою ізопропіловий спирт.

У варіантах здійснення винаходу терапевтично активну сполуку розчиняють у придатному розчиннику. Придатними розчинниками є гліколи, кетон, ацетати і прості ефіри. Було показано, що сполуки інгенолу мають достатню стійкість в спиртах, таких як бензиловий спирт і ізопропіловий спирт. Загалом, раніше було показано, що сполуки інгенолу мають достатню стійкість при низькому рН. У варіантах здійснення даного винаходу рН фармацевтичної препаративної форми складає нижче 7. У варіантах здійснення даного винаходу рН фармацевтичної препаративної форми складає нижче 6. В варіантах здійснення даного винаходу рН фармацевтичної препаративної форми складає нижче 4,5. У варіантах здійснення даного винаходу рН фармацевтичної препаративної форми складає нижче 4,0. У варіантах здійснення даного винаходу рН фармацевтичної препаративної форми складає нижче 4,5 і не

менш ніж 2,5. У варіантах здійснення даного винаходу рН фармацевтичної препаративної форми складає нижче 4,0 і не менш ніж 2,5. Переважний діапазон рН може бути отриманий включенням відповідного буфера. В одному варіанті здійснення винаходу буфер являє собою ацетатний буфер. У варіантах здійснення винаходу використовується цитратний буфер. У варіантах здійснення винаходу використовується змішаний цитратно-фосфатний буфер.

В одному варіанті здійснення композиція являє собою мазь. Відповідно до сучасної класифікації FDA (Адміністрації США з харчових продуктів і лікарських засобів), мазь являє собою напівтверду лікарську форму, яка може містити воду і леткі речовини, в кількості до 20 % мас., і яка містить більш ніж 50 % мас. вуглеводню, воску або поліолів в носії. Таким чином, відповідно до винаходу, мазь може являти собою композицію вода в маслі, і в цьому випадку до ліпофільної композиції може додаватися наносуспензія сама по собі з тим, щоб композиція містила до 10 % мас., або переважно, до 5 % мас. водної фази. Альтернативно, композиція може являти собою неводну мазь, яка містить вільну воду в кількості менше ніж приблизно 2 %, переважно, менше ніж 1 % мас. композиції.

Мазевий носій може відповідним чином містити парафін, вибраний з парафінів, що складаються з вуглеводнів з довжинами ланцюгів C<sub>5-60</sub> і їх сумішей. Часто використовуваним мазевим носієм є вазелін або білий м'який парафін, який складається з вуглеводнів з різними довжинами ланцюгів з максимумом приблизно при C<sub>40-44</sub>, або суміш вазеліну і рідкого парафіну (що складається з вуглеводнів з різними довжинами ланцюгів з максимумом при C<sub>28-40</sub>). Хоча вазелін забезпечує оклюзію поверхні шкіри, що обробляється, знижуючи трансдермальну втрату води і потенціюючи лікувальний ефект активного інгредієнта в композиції, він має тенденції спричиняти відчуття маслянистості і/або клейкості, яке зберігається протягом деякого часу після нанесення, і його нелегко розмазувати. Тому може бути переважно використання парафіну, що складається з вуглеводнів з трохи меншою довжиною ланцюга, таких як парафіни, що складаються з вуглеводнів з довжинами ланцюга з максимумом при C<sub>14-16</sub>, C<sub>18-22</sub>, C<sub>20-22</sub>, C<sub>20-26</sub> або їх сумішей. Було виявлено, що такі парафіни є більш косметично прийнятними в тому, що вони є менш липкими і/або жирними при нанесенні і більш легко розмазуються. Тому чекають, що вони приведуть до поліпшеного дотримання пацієнтами призначеного лікування. Відповідні парафіни цього типу випускає компанія Sonneborn, і вони є в продажу під торговою назвою Sonnecone, наприклад, Sonnecone CM, Sonnecone DM1, Sonnecone DM2 і Sonnecone HV. Ці парафіни додатково описані і охарактеризовані в заявці на Міжнародний патент WO08/141078, який включений в даний опис шляхом посилання. (Вуглеводнева композиція парафінів була визначена газовою хроматографією).

Для придання бажаної в'язкості композиції, вона може відповідним чином включати ліпофільний, збільшувачий в'язкість інгредієнт, такий як віск. Віск може являти собою мінеральний віск, що складається з суміші вуглеводнів з високою молекулярною масою, наприклад, насичених C<sub>35-70</sub> алканів, таких як мікрокристалічний віск. Альтернативно, віск може являти собою рослинний або тваринний віск, наприклад, складний ефір C<sub>14-32</sub> жирних кислот і C<sub>14-32</sub> жирні спирти, такі як бджолиний віск. Кількість інгредієнта, що збільшує в'язкість, може варіюватися відповідно до додаючої в'язкості здатності інгредієнта, але може звичайно знаходитися в діапазоні приблизно 1-20 % мас. композиції. Коли збільшувачий в'язкість інгредієнт являє собою мікрокристалічний віск, то він звичайно присутній в кількості в діапазоні приблизно 5-15 % мас., наприклад, приблизно 10 % мас. композиції.

Для підтримки достатньої фізичної стійкості композиції, зокрема, щоб уникнути розділення в ній водної і ліпідної фази, може бути переважним включення емульгатора води в маслі з показником HLB (водно-ліпідного балансу) 3-8. Прикладами таких емульгаторів є прості C<sub>8-22</sub> алкілові ефіри поліоксіетилену, наприклад, простий стеариловий ефір поліоксіетилену, простий цетиловий ефір поліоксіетилену, простий олеїловий ефір поліоксіетилену або простий лауриловий ефір поліоксіетилену. Кількість емульгатора звичайно знаходиться в діапазоні 2-10 % мас./мас. композиції.

В іншому варіанті здійснення композиція являє собою крем, який може містити компоненти, подібні мазі, але яка звичайно являє собою емульсію масло у воді, що містить істотну кількість води.

Композиція може також містити інші компоненти, що звичайно використовуються в шкірних препаративних формах, наприклад, антиоксиданти (наприклад, альфа-токоферол), консерванти, такі як бензиловий спирт, едетат натрію, пігменти, пом'якшувальні шкіру засоби, засоби для загоєння шкіри і засоби, поліпшуючі стан шкіри, такі як сечовина, алантоїн або бісаболол, див. CTFA Cosmetic Ingredients Handbook, 2nd Ed., 1992. В одному варіанті здійснення винаходу консервант являє собою бензиловий спирт.

В одному варіанті здійснення композиція являє собою гель. Відповідні желатинуючі агенти

включають розчинні у воді виникаючі з целюлози полімери, такі як полімери гідроксіалкілцелюлози. У варіантах здійснення винаходу полімери являють собою гідроксиметилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу. Інші желатинуючі агенти являють собою целюлозу, таку як карбоксиметилцелюлоза, метилгідроксіетилцелюлоза і метилцелюлоза, карбомер, такий як карбопол і карагінани. У варіантах здійснення винаходу желатинуючий агент походить з целюлози. У варіантах здійснення винаходу целюлоза являє собою гідроксіалкілцелюлозу, таку як гідроксіетилцелюлоза.

В одному варіанті здійснення винаходу композиція містить активну сполуку, підсилювач проникнення, консервант, желатинуючий агент і буфер при рН нижче 4 і не менше ніж 2,5. Для топічного застосування сполука формули I може звичайно бути присутньою в кількості від 0,001 до 20 % мас. композиції, такий як від 0,01 % до приблизно 10 %. У варіантах здійснення даного винаходу активна сполука присутня в концентрації 0,05-1 %. В одному варіанті здійснення даного винаходу активна сполука присутня в концентрації 0,01-0,5 %. В одному варіанті здійснення даного винаходу активна сполука присутня в концентрації приблизно 0,1 %. В одному варіанті здійснення винаходу композиція містить 0,005-0,1 % активної сполуки, 20-40 % ізопропілового спирту, 0,5-10 % бензилового спирту, 0,5-5 % гідроксипропілцелюлози і цитратний буфер до 100 %.

Препаративна форма похідних інгенолу в гелі для топічного введення була описана в заявці на Міжнародний патент WO07/068963, яка включена в даний опис шляхом посилання.

#### СПОСОБИ ОТРИМАННЯ

Сполуки формули I можуть, наприклад, бути отримані з використанням реакцій і технологій, описаних нижче, разом з способами синтетичної органічної хімії, відомими в даній галузі, або їх варіантами, як зрозуміло фахівцям в даній галузі. Переважні способи включають без обмеження способи, описані нижче. Реакції проводяться в розчинниках, відповідних реагентах, що використовуються і речовинам, і придатних для здійснюваних трансформацій. Також потрібно розуміти, що в описаних нижче синтетичних способах всі запропоновані умови реакцій, включаючи вибір розчинника, атмосфера реакції, температура реакції, тривалість експерименту і процедури виділення продукту реакції вибрані так, щоб являти собою стандартні умови даної реакції, які повинні бути цілком зрозумілі фахівцям в даній галузі. Не всі сполуки, що підпадають під даний клас, можуть бути сумісні з деякими з умов реакцій, необхідних в деяких з описаних способів. Такі обмеження по замісниках, які сумісні з умовами реакцій, цілком очевидні для фахівця в даній галузі, і можуть використовуватися альтернативні способи. Якщо потрібно, сполуки за даним винаходом або будь-яка проміжна сполука можуть бути очищені з використанням стандартних способів, добре відомих фахівцям в галузі синтетичної органічної хімії, наприклад, способів, описаних в керівництві W. Armarego "Purification of Laboratory Chemicals", Butterworth-Heinemann, 6th ed. 2009. Вихідні сполуки являють собою або відомі сполуки, що є в продажу, або вони можуть бути отримані звичайними синтетичними способами, добре відомими фахівцям в даній галузі.

Сполуки за винаходом можуть бути, наприклад, отримані відповідно до наступних не обмежуючих загальних способів і прикладів.

Схема 1

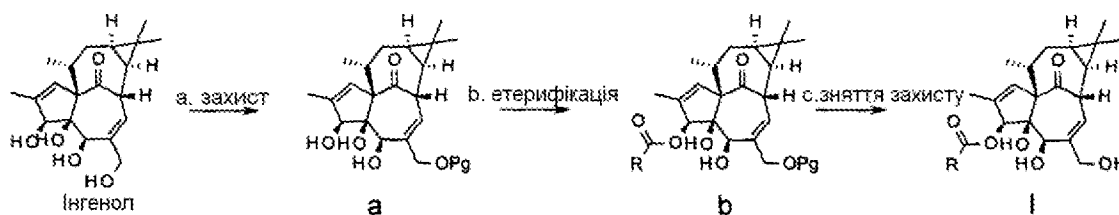


Схема 2

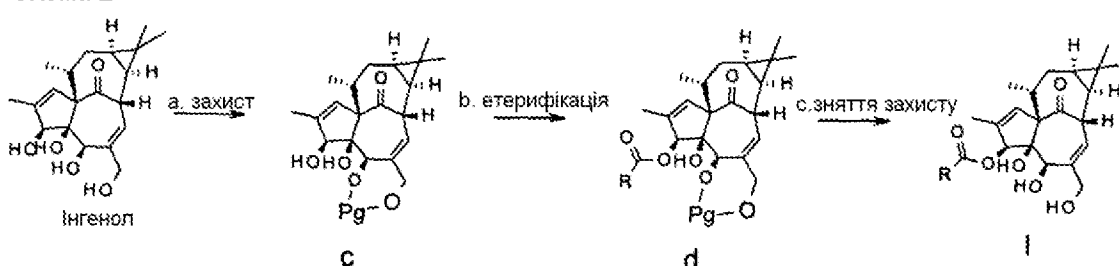
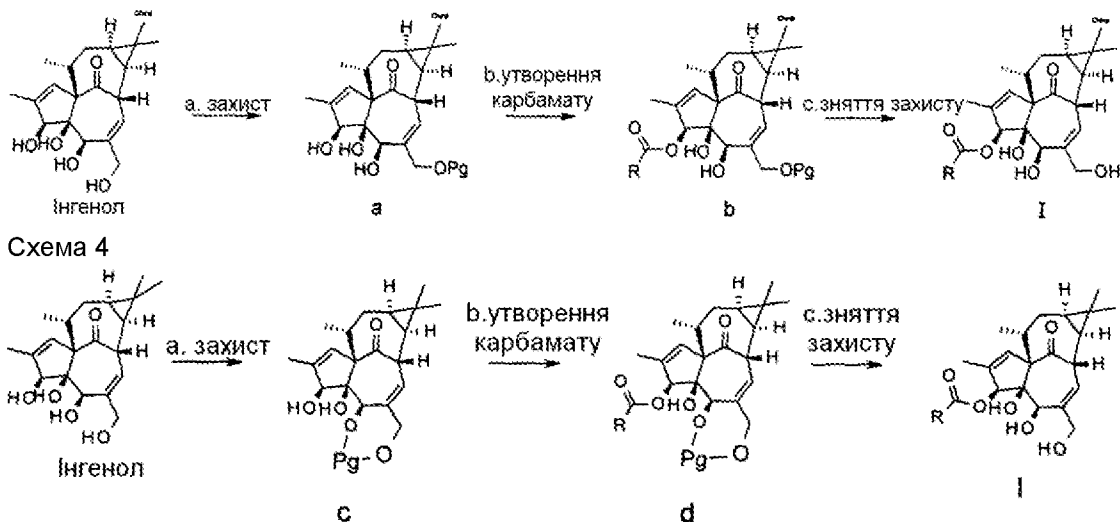


Схема 3

45



5

Сполуки загальної формули I можуть, наприклад, бути синтезовані згідно зі схемами 1, 2, 3 або 4 взаємодією інгенолу з агентом, що захищає гідроксил, або з агентом, що захищає дигідроксил, для отримання захищених похідних інгенолу а або згідно зі способами, описаними в керівництві "Protective Groups in Organic Synthesis", 4th ed. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007 або P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd ed. G. Thieme, 2003 і в приведених в них посиланнях, але не обмежуючись ними.

10

Наприклад, сполука а, де захисна група (Pg) являє собою трифенілметил, може бути синтезована взаємодією інгенолу з трифенілметильним реагентом, таким як трифенілметилпіридиній фторборат або трифенілметил хлорид у придатному розчиннику, такому як піридин, N,N-диметилформамід або дихлорметан, в присутності або за відсутності основи (наприклад, Opferkuch et.al., Z. Naturforschung, (1981), 36B, 878). Сполука а, де захисна група (Pg) являє собою силіл, може, наприклад, бути синтезована взаємодією інгенолу з силілхлоридом, таким як трет-бутилдиметилсиліл хлорид, трет-бутилдифенілсиліл хлорид або триізопропілсиліл хлорид у придатному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, піридин, дихлорметан, тетрагідрофуран або ацетонітрил в присутності придатної основи, такої як імідазол, триетиламін, N, N-діізопропілетиламін або 4-(N, N-диметиламіно)піридин (наприклад, Sorg, B. et. al, Z. Naturforsch., (1982), 37B, 1640-47), або взаємодією сполуки (II) з силілтрифлатом, таким як трет-бутилдиметилсиліл трифторметансульфонат, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, в присутності придатної основи, такої як триетиламін.

15

Сполука а, де Pg являє собою 2-тетрагідропіраніл, може, наприклад, бути синтезована взаємодією інгенолу з дигідропіраном у придатному розчиннику, такому як дихлорметан або ацетонітрил, в присутності відповідної кислоти, такої як пара-толуолсульфонова кислота. Сполука с, де захисна група (Pg) являє собою ацеталь, такий як, наприклад, бензіліден-ацеталь, може бути отримана взаємодією інгенолу з бензальдегідом або диметилацеталь бензальдегідом у придатному розчиннику, такому як дихлорметан або N, N-диметилформамід, в присутності відповідної кислоти, такої як пара-толуолсульфонова кислота. Сполука с, де захисна група (Pg) являє собою кеталь, такий як ізопропіліденкеталь, може, наприклад, бути синтезована взаємодією інгенолу з кетоном, таким як ацетон, або диметоксикеталем, таким як 2,2-диметоксипропан, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан або N, N-диметилформамід, в присутності відповідної кислоти, такої як пара-толуолсульфонова кислота (наприклад, B. Sorg, Z. Naturforsch. (1982), 37b, 748-756). Ацетон і 2,2-диметоксипропан можуть діяти як розчинники.

20

Як зображено на схемі 1 і 2, захищені похідні інгенолу а або с можуть бути етерифіковані для отримання сполук загальної формули b або d згідно зі способами етерифікації гідроксильних груп, описаними в керівництві "Етерифікація" J. Otera, Wiley-VCH, 2003 і приведених в йому посиланнях, але що не обмежуються ними. Сполука b або d може, наприклад, бути синтезована взаємодією сполуки а або с активованим похідним кислоти, таким як галід кислоти, такий як хлорид кислоти. Етерифікація взаємодією з хлоридом кислоти може відбуватися у придатному розчиннику, такому як дихлорметан або толуол, без активатора, або вона може відбуватися в присутності основи, такої як піридин, триетиламін або 4-(N, N-диметиламіно)піридин (наприклад, B. Sorg, Z. Naturforsch. (1982), 37b, 748-756). Сполука b або d

25

може, наприклад, бути синтезована взаємодією сполуки а або с з активованим похідним кислоти, таким як ангідрид кислоти. Етерифікація взаємодією з ангідридом кислоти може відбуватися без каталізатора (наприклад, Opferkuch et.al., Z. Naturforschung, (1981), 36B, 878), або в присутності кислотного каталізатора з використанням кислоти, такої як хлорна кислота, або кислоти Льюїса, такої як трифлат скандія (III) або трифлат вісмуту (III) трифлат, або в присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію або триетиламін.

Сполука b або d може, наприклад, бути синтезована взаємодією сполуки а або с з активованим похідним кислоти, таким як змішаний ангідрид кислоти, такий як трихлорбензойна кислота. Етерифікація взаємодією зі змішаним ангідридом може відбуватися у придатному розчиннику без каталізатора або в присутності кислотного каталізатора з використанням кислоти, такої як хлорна кислота, або кислота Льюїса, така як трифлат скандія(III) або трифлат вісмуту(III), в присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію або триетиламін. Сполука b або d може, наприклад, бути синтезована взаємодією сполуки а або с з кислотою в присутності реагенту сполуки, такого як карбодіїмід, такий як дициклогексилкарбодіїмід або N-(3-диметиламіно)піридин, і з каталізатором або без каталізатора, такого як 4-(N, N-диметиламіно)піридин, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан (наприклад, Appendino et. al., Eur. J. Org. Chem. (1999), 3413). Реагенти сполуки на твердій підкладці також можуть використовуватися на стадії етерифікації [Nam, N.-H., Journal of Combinatorial Chemistry, (2003), 5, 479-545, або "Esterification" by J. Otera, Wiley-VCH, 2003].

Сполуки формули b, d або l представленої вище схеми 1 або 2, можуть, наприклад, бути синтезовані ферментативною етерифікацією взаємодією сполуки а, с або інгенолу з донором ацилу, таким як ангідрид кислоти, складний ефір, такий як складний вініловий ефір, або тіоефір, в присутності ферменту, такого як ліпаза або естераза.

Як зображено на схемі 3 і 4 захищені похідні інгенолу а або с можуть бути карбамоїловані для отримання сполук загальної формули b або d згідно зі способами карбамоїлування гідроксильних груп, описаними без обмеження в публікаціях H. Eckert в розділі "Functions Containing a Carbonyl Group and at Least One Chalcogen (but not Halogen)" в монографії "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" Видавництва A.R., Katritzky and R.J.K. Taylor, Vol 6, p. 440-444, Elsevier, 2005, і в приведених в них посиланнях. Сполуки b або d можуть, наприклад, бути синтезовані взаємодією сполуки а або с з активованим похідним карбамінової кислоти, таким як карбамоїл галід, такий як карбамоїл хлорид. Карбамоїлування взаємодією з карбамоїл хлоридом може відбуватися у придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, дихлорметан або толуол, без активатора, або воно може відбуватися в присутності основи, такої як піридин, триетиламін, карбонат калію або 4-(N, N-диметиламіно)піридин.

Сполука b або d може, наприклад, бути синтезована взаємодією сполуки а або с з ізоціанатом для отримання N-моно-заміщених карбаматів. Утворення карбамату взаємодією з ізоціанатом може відбуватися у придатному розчиннику, такому як дихлорметан або ацетонітрил, без каталізатора, або воно може відбуватися в присутності основи, такої як триетиламін.

Сполуки формули l можуть бути отримані селективним видаленням захисних груп Pg із сполук загальної структури b або d без обмеження згідно зі способами зняття захисту гідроксильних або дигідроксильних захисних груп, описаними в публікаціях "Protective Groups in Organic Synthesis", 4th ed. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007 або в P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd ed. G. Thieme, 2003, і в приведених в них посиланнях.

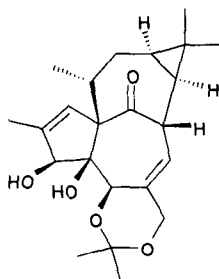
Сполуки загальної формули l можуть, наприклад, бути отримані із сполук загальної формули d, де Pg являє собою ацеталь, такий як бензиліден-ацеталь, або кеталь, такий як ізопропіліден-кеталь, розщепленням захисної групи в присутності придатної кислоти, такої як водний гідрохлорид, оцтова кислота, трифтороцтова кислота або п-толуолсульфонова кислота, у придатному розчиннику, такому як метанол або водний тетрагідрофуран. Сполуки загальної формули l можуть, наприклад, бути отримані із сполук загальної формули b, де Pg являє собою алкоксіалкіл, такий як 2-тетрагідропіраніл, розщепленням ацетальної складової, наприклад, каталізованим кислотою розщепленням в присутності відповідної кислоти, такої як пара-толуолсульфонова кислота, у придатному розчиннику, такому як метанол. Сполуки загальної формули l можуть, наприклад, бути отримані із сполук загальної формули b, де Pg являє собою силіл, такий як трет-бутилдиметилсиліл, взаємодією сполуки b з відповідною кислотою, такою як гідрохлорид, у придатному розчиннику, такому як метанол, або взаємодією з джерелом фториду, таким як тетра-н-бутиламоній фторид або тетрафторсилан, у придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або ацетонітрил. Сполуки загальної формули l можуть, наприклад,

бути отримані із сполук загальної формули b, де Rg являє собою трифенілметил, взаємодією сполуки b з відповідною кислотою, такою як мурашина кислота або трифтороцтова кислота, у придатному розчиннику, такому як простий ефір, метанол або дихлорметан.

#### ПРИКЛАДИ

##### 5 Загальна частина

Поки немає іншого опису, всі вихідні матеріали, що використовуються, є в продажу. Для спектрів  $^1\text{H}$  ядерного магнітного резонансу (ЯМР), величини хімічного зсуву ( $\delta$ ) дані (в м.ч.); тетраметилсилан ( $\delta=0,00$ ) використовується як стандарт. Дана величина певного синглету (s), дублету (d), триплету (t), квартету (q) або діапазон (m). Карбамати можуть виявляти здвоєні сигнали в зв'язку з існуванням син/анти ротамерів. Поки немає інших визначень, всі використані органічні розчинники були безводними. Флеш-хроматографію виконували на силікагелі. Поки немає інших приміток, використали відповідні суміші етилацетату і гептану. Сполуки виявляли на пластинах для TLC (тонкошарової хроматографії) виявом водним розчином перманганату калію.



15

##### Інгенол-5,20-ацетонід

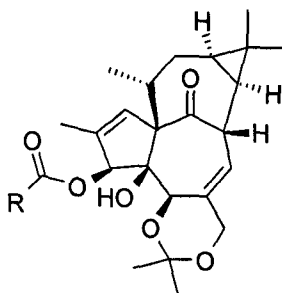
Інгенол (1,00 г, 2,30 ммоль) розчиняли в розчині моногідрату п-толуолсульфонової кислоти в ацетоні (0,47 мг/мл, 22,5 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 25 хв. До цього розчину додавали насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (0,2 мл). Отриману суміш концентрували у вакуумі. Залишок збирали в розсол і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (гептан/етилацетат 19:1  $\rightarrow$  гептан/етилацетат 0:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (616 мг, 69 %). (Див. також: Orferkuch, H. J. et.al., Z. Naturforsch., (1981), 86b, 878-887.)

20

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,91 (кв.,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,79 (м, 1H), 4,25 (д,  $J=4,5$  Гц, 1H), 4,20-4,07 (м, 3H), 3,93 (с, 1H), 3,51 (с, 1H), 2,57-2,41 (м, 2H), 2,25 (ддд,  $J=15,7, 8,4, 2,9$  Гц, 1H), 1,85 (д,  $J=1,5$  Гц, 3H), 1,77 (дт,  $J=15,8, 5,9$  Гц, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00-0,87 (м, 4H), 0,70 (тд,  $J=8,4, 6,4$  Гц, 1H).

25

Загальні процедури отримання сполук загальної формули II



II

30

##### Процедура а

Суміш карбонової кислоти (0,100 ммоль), дициклогексилкарбодііміда (0,100 ммоль), 4-(N, N-диметиламіно)-піридину (0,0025 ммоль) і інгенол-5,20-ацетоніду (0,050 ммоль) перемішували при кімнатній температурі в дихлорметані протягом 20-24 год. Суміш змішували з етилацетатом, фільтрували і промивали насиченим водним хлоридом натрію. Органічну фазу сушили сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією (гептан  $\rightarrow$  гептан/етилацетат 7:3), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

35

##### Процедура b

Суміш ацилхлориду (0,0625 ммоль), діізопропілетиламіну (0,075 ммоль), 4-(N, N-диметиламіно)піридину (0,070 ммоль) і інгенол-5,20-ацетоніду (0,050 ммоль) перемішували при  $55^\circ\text{C}$  в тетрагідрофурані протягом 6-20 год. Суміш змішували з етилацетатом, фільтрували і

40

промивали насиченим водним хлоридом натрію. Органічну фазу сушили сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією (гептан → гептан/етилацетат 7:3), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

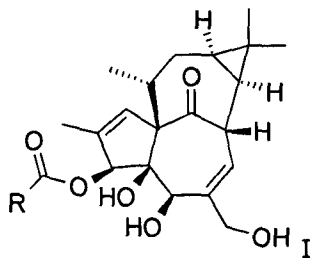
Процедура з

- 5 Суміш карбонової кислоти (0,100 ммоль), дициклогексилкарбодііміда (0,100 ммоль), 4-(N, N-диметиламіно)піридину (0,025 ммоль) і інгенол-5,20-ацетоніду (0,050 ммоль) перемішували в мікрохвильовій печі при 150 °С в ацетонітрилі протягом 5 хв. Суміш змішували з етилацетатом, фільтрували і промивали насиченим водним хлоридом натрію. Органічну фазу сушили сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією (гептан → гептан/етилацетат 7:3), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Процедура d

- 15 Суміш ацилхлориду (0,125 ммоль), діізопропілетиламіну (0,250 ммоль), 4-(N, N-диметиламіно)піридину (0,025 ммоль) і інгенол-5,20-ацетоніду (0,050 ммоль) перемішували в мікрохвильовій печі при 150 °С в ацетонітрилі протягом 10-30 хв. Суміш змішували з етилацетатом, фільтрували і промивали насиченим водним хлоридом натрію. Органічну фазу сушили сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією (гептан → гептан/етилацетат 7:3), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

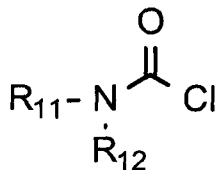
- 20 Загальна процедура отримання сполук загальної формули I



Процедура e

- 25 Інгенол-5,20-ацетонід-3-ацилат або інгенол-5,20-ацетонід-3-карбамат (0,10 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (0,47 мл) в атмосфері аргону. Додавали водний розчин HCl (4 M, 4,7 мкл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20-27 год. Тетрагідрофуран може бути заміщений метанолом, і час реакції при кімнатній температурі скорочений до 0,5 год. Розчин концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (гептан/етилацетат 5:1 → гептан/етилацетат 3:7), отримуючи вказану в заголовку сполуку. Для більш полярних сполук використали градієнт дихлорметан/метанол 98:2 → дихлорметан/метанол 95:5.

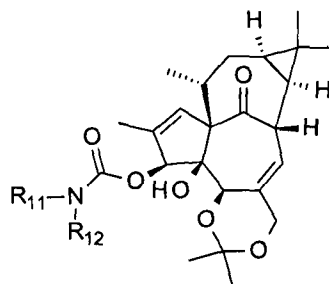
- 30 Загальна процедура отримання карбаматів хлоридів



Процедура f

- 35 До розчину вторинного аміну (1,2 ммоль) в дихлорметані (2 мл) при 0 °С додавали гідрокарбонат калію (3,0 ммоль) або третинний амін, такий як триетиламін або піридин, з подальшим доданням трифосгену (1,0 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год., фільтрували і промивали дихлорметаном. Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Загальні процедури отримання інгенол-5,20-ацетонід-3-карбаматних сполук загальної формули III



III

## Процедура g

Суміш карбамоїлхлориду (0,390 ммоль), карбонату калію (0,616 ммоль) і інгенол-5,20-ацетоніду (0,077 ммоль) перемішували при 80 °С в ацетонітрилі протягом 16-24 год. Суміш фільтрували і промивали дихлорметаном. Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією (гептан → гептан/етилацетат 7:3), отримуючи вказану в заголовку сполуку.

## Процедура h

Суміш карбамоїлхлориду (0,390 ммоль), карбонату калію (0,616 ммоль) і інгенол-5,20-ацетоніду (0,077 ммоль) перемішували в мікрохвильовій печі при 160 °С в ацетонітрилі протягом 10 хв. Суміш фільтрували і промивали дихлорметаном. Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією (гептан → гептан/етилацетат 7:3), отримуючи вказану в заголовку сполуку.

## Процедура i

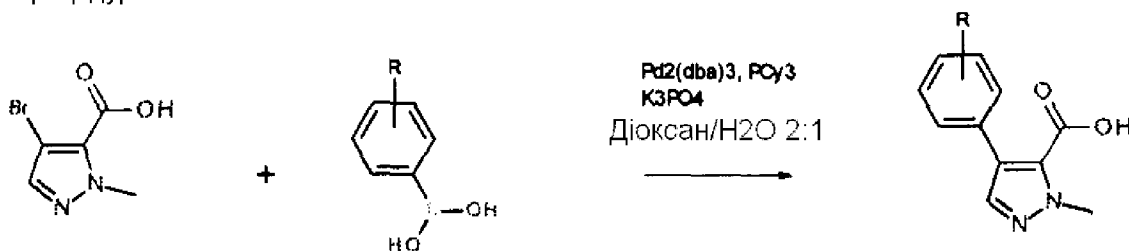
Суміш ізоціанату (0,231 ммоль), карбонату калію (0,385 ммоль) і інгенол-5,20-ацетоніду (0,077 ммоль) перемішували при 80 °С в ацетонітрилі протягом 16-24 год. Суміш фільтрували і промивали дихлорметаном. Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі і очищали флеш-хроматографією (гептан → гептан/етилацетат 7:3), отримуючи вказану в заголовку сполуку.

## Процедура j

До розчину інгенол-5,20-ацетоніду (0,10 ммоль) в тетрагідрофурані при 0 °С в атмосфері аргону по краплях додавали 1 М літійбіс(триметилсиліл)амід в THF (0,10 ммоль). Після перемішування протягом 10 хв. по краплях додавали карбамоїлхлорид (0,20 ммоль), розчинений в 0,2 мл THF, і реакційну суміш повільно повертали до кімнатної температури протягом ночі. До суміші додавали 2 краплі води з подальшим доданням дихлорметану (1 мл), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (гептан → гептан/етилацетат 7:3), отримуючи вказану в заголовку сполуку.

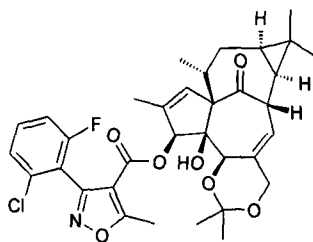
Загальна процедура для отримання 4-арил-заміщених 1-метилпіразол-5-карбонових кислот

## Процедура k



Використали спосіб, описаний G. C. Fu et al *Angew. Chem.* 2006, 118, 1304-1306.

Гетерогенну суміш 1-метил-4-бромпіразол-5-карбонової кислоти (1 ммоль), Трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,1 ммоль), трициклогексилфосфіну (0,2 ммоль), фосфату калію (3 ммоль) і відповідної фенілборонової кислоти (1,5 ммоль), води (2 мл) і діоксану (4 мл) перемішували в атмосфері аргону в мікрохвильовій печі при 180 °С протягом 20 хв. Суміш охолоджували до кімнатної температури і частково випаровували, додавали 5N водний NaOH (1 мл), промивали 3 рази простим діетиловим ефіром. Водний розчин підкисляли 4N HCl, осад відділяли фільтрацією і сушили для отримання неочищеної 4-арил-заміщеної 1-метилпіразол-5-карбонової кислоти, яку використали без додаткового очищення.



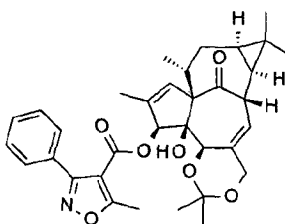
Отримання сполуки 601:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(5-метил-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-ізоксазол-4-карбоксилат (Сполука 601)

5 Сполуку 601 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 5-Метил-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоніл хлорид.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,33 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 5,85-5,84 (д, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,23-4,06 (м, 3H), 3,94 (с, 1H), 3,18 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,21-2,12 (м, 1H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,69-1,62 (м, 1H), 1,61 (д, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,90-0,78 (м, 1H), 0,73 (д, 3H), 0,66-0,58 (м, 1H).

10



Отримання сполуки 602:

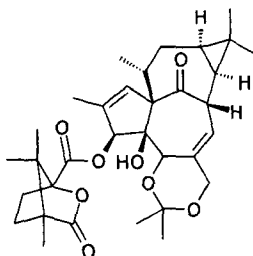
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(5-метил-3-феніл-ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 602)

Сполуку 602 отримували відповідно до Процедури d.

15

Вихідний матеріал: 5-Метил-3-фенілізоксазол-4-карбоніл хлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,53 (м, 2H), 7,47-7,37 (м, 3H), 5,95 (д, 1H), 5,76 (м, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,23-4,04 (м, 3H), 3,97 (с, 1H), 3,12 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 1H), 1,72 (д, 3H), 1,59-1,49 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,90-0,80 (м, 1H), 0,71 (д, 3H), 0,65-0,57 (м, 1H).



20

Отримання сполуки 603

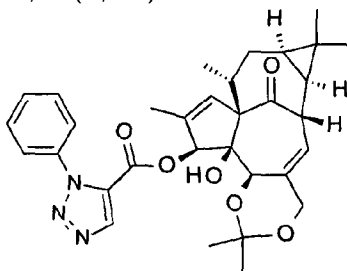
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1S-камфанат) (Сполука 603)

Сполуку 603 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: (1S)-Камфановий хлорид.

25

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,10-6,09 (м, 1H), 5,80-5,79 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,25-4,11 (м, 3H), 4,02 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,61-2,56 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,94-1,88 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 5H), 1,45 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99-0,86 (м, 7H), 0,73-0,65 (м, 1H).

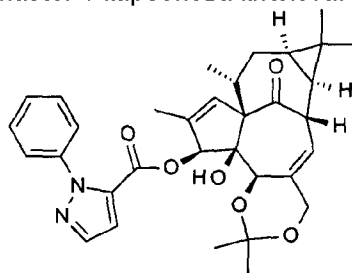


30

Отримання сполуки 604:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-фенілтриазол-4-карбоксилат) (Сполука 604)

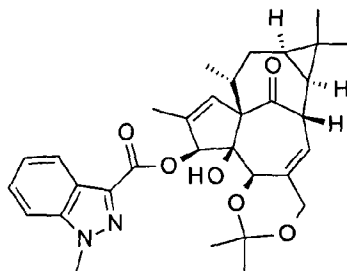
Сполуку 604 отримували відповідно до Процедури с.  
Вихідний матеріал: 3-фенілтриазол-4-карбонова кислота.



Отримання сполуки 605:

5 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-фенілпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 605)

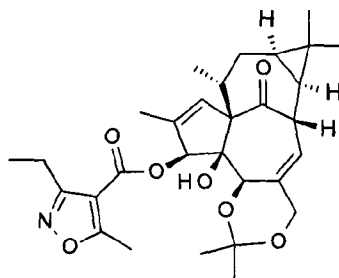
Сполуку 605 отримували відповідно до Процедури h, де "карбамоїл хлорид" був заміщений 2-фенілпіразол-3-карбоніл хлоридом.



Отримання сполуки 606:

10 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-метиліндазол-3-карбоксилат) (Сполука 606)

Сполуку 606 отримували відповідно до Процедури h, де "карбамоїл хлорид" був заміщений 1-метиліндазол-3-карбоніл хлоридом.



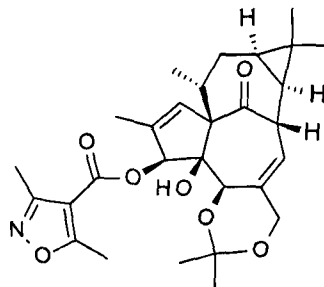
Отримання сполуки 607:

15 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-етил-5-метил-ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 607)

Сполуку 607 отримували відповідно до Процедури с.

Вихідний матеріал: 3-Етил-5-метил-ізоксазол-4-карбонова кислота.

1H ЯМР (300 МГц, CDCl3) 6,12 (м, 1H), 5,82-5,80 (м, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,28-4,11 (м, 3H), 4,05 (с, 1H), 3,26 (с, 1H), 2,89 (кв., 2H), 2,65 (с, 3H), 2,63-2,59 (м, 1H), 2,30-2,24 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,28 (т, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,94-0,86 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



Отримання сполуки 608:

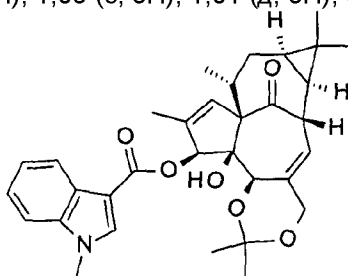
25 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3,5-диметил-ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 608)

Сполуку 608 отримували відповідно до Процедури с.

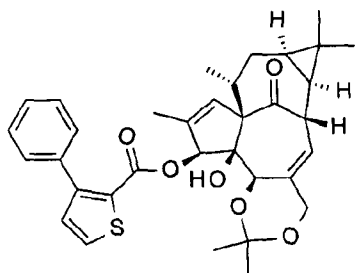
Вихідний матеріал: 3,5- Диметил-ізоксазол-4-карбонова кислота.

1H ЯМР (300 МГц, CDCl3) 6,12 (с, 1H), 5,81-5,80 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,27-4,11 (м, 3H), 4,05 (с,

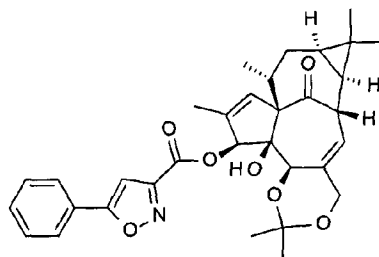
1H), 3,27 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,63-2,59 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,33-2,23 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 4H), 1,49 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,94-0,87 (м, 1H), 0,74-0,65 (м, 1H).



- Отримання сполуки 609:  
 5 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-метиліндол-3-карбоксилат) (Сполука 609)  
 Сполуку 609 отримували відповідно до Процедури с.  
 Вихідний матеріал: 1- метиліндол-3-карбонова кислота.

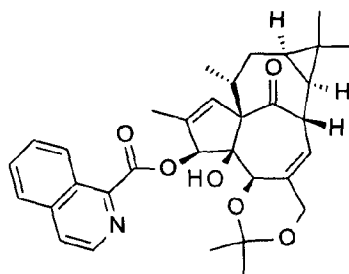


- Отримання сполуки 610:  
 10 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-фенілтіофен-2-карбоксилат) (Сполука 610)  
 Сполуку 610 отримували відповідно до Процедури с.  
 Вихідний матеріал: 3-Фенілтіофен-2-карбонова кислота.



- Отримання сполуки 611:  
 15 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(5-фенілізоксазол-3-карбоксилат) (Сполука 611)  
 Сполуку 611 отримували відповідно до Процедури д.  
 Вихідний матеріал: 5-Фенілізоксазол-3-карбоніл хлорид.

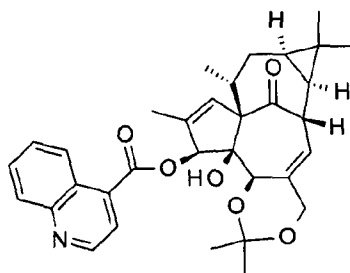
- 1H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,83-7,78 (м, 2H), 7,52-7,47 (м, 3H), 6,90 (с, 1H), 6,16-6,15 (м, 1H), 5,81 (м, 2H), 4,28-4,08 (м, 4H), 3,29 (с, 1H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 1,85 (д, 3H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (д, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,95-0,88 (м, 1H), 0,74-0,67 (м, 1H).



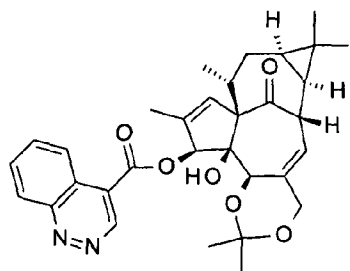
- Отримання сполуки 612:  
 25 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(ізохінолін-1-карбоксилат) (Сполука 612)  
 Сполуку 612 отримували відповідно до Процедури с.  
 Вихідний матеріал: ізохінолін-1-карбонова кислота.

1H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76-8,73 (м, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 6,15 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,82-5,80 (м, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,29-4,22 (м,

3H), 4,10 (с, 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 1,90 (д, 3H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,98-0,88 (м, 4H), 0,77-0,69 (м, 1H).

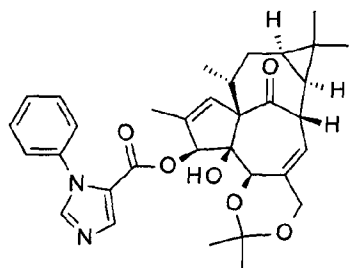


- 5 Отримання сполуки 613:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(хінолін-4-карбоксилат) (Сполука 613)  
 Сполуку 613 отримували відповідно до Процедури с.  
 Вихідний матеріал: Хінолін-4-карбонова кислота.



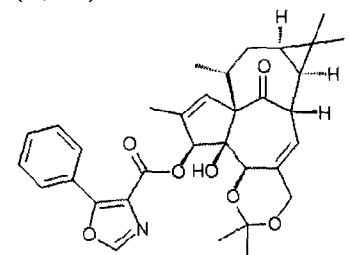
- 10 Отримання сполуки 614:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(цинолін-4-карбоксилат) (Сполука 614)  
 Сполуку 614 отримували відповідно до Процедури с.  
 Вихідний матеріал: Цинолін-4-карбонова кислота.

- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,71 (с, 1H), 8,94-8,91 (м, 1H), 8,67-8,64 (м, 1H), 7,96-7,86 (м, 2H), 6,21-6,20 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,85-5,84 (м, 1H), 4,32-4,13 (м, 4H), 3,36 (с, 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 1,87 (д, 3H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,04 (д, 3H), 0,96-0,89 (м, 1H), 0,77-0,69 (м, 1H).



- 20 Отримання сполуки 615:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-фенілімідазол-4-карбоксилат) (Сполука 615)  
 Сполуку 615 отримували відповідно до Процедури с.  
 Вихідний матеріал: 3-Фенілімідазол-4-карбонова кислота.

- 25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,48-7,45 (м, 3H), 7,35-7,32 (м, 2H), 6,00-5,99 (м, 1H), 5,77-5,76 (м, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,22-4,07 (м, 3H), 3,97 (ушир.с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,34-2,29 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H), 1,76-1,67 (м, 4H), 1,40 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,92-0,84 (м, 4H), 0,71-0,63 (м, 1H).



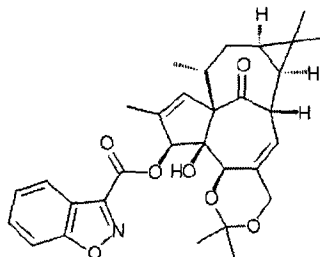
Отримання сполуки 616:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(5-фенілоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 616)

Сполуку 616 отримували відповідно до Процедури с.

Вихідний матеріал: 5-Фенілоксазол-4-карбонова кислота.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95-7,91 (м, 3H), 7,48-7,42 (м, 3H), 6,07-6,06 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 2H), 4,24-4,08 (м, 3H), 4,03-4,02 (м, 1H), 3,39 (с, 1H), 2,37-2,29 (м, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,68-1,58 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,91-0,84 (м, 1H) 0,84 (д, 3H), 0,68-0,60 (м, 1H).



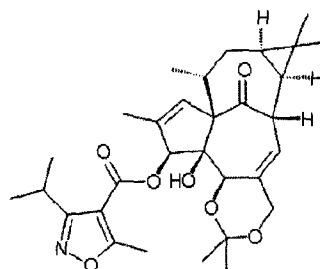
Отримання сполуки 617:

- 10 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1,2-бензоксазол-3-карбоксилат) (Сполука 617)

Сполуку 617 отримували відповідно до Процедури с.

Вихідний матеріал: 1,2-Бензоксазол-3-карбонова кислота.

- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14-8,11 (м, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,46-7,39 (м, 1H), 6,21-6,19 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,83-5,81 (м, 1H), 4,30-4,11 (м, 4H), 3,34 (с, 1H), 2,77-2,72 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 1,89 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (д, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,95-0,88 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



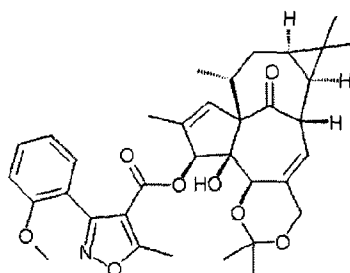
Отримання сполуки 618:

- 20 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-ізопропіл-5-метил-ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 618)

Сполуку 618 отримували відповідно до Процедури с.

Вихідний матеріал: 3-ізопропіл-5-метил-ізоксазол-4-карбонова кислота.

- 25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,12-6,11 (м, 1H), 5,82-5,79 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,28-4,10 (м, 3H), 4,06-4,05 (м, 1H), 3,46 (септет, 1H), 3,26 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,33 (д, 3H), 1,31 (д, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,94-0,87 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



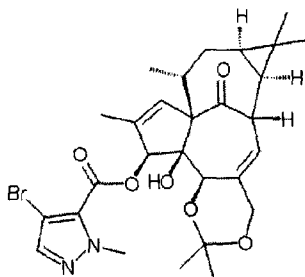
Отримання сполуки 619:

- 30 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-(2-метоксифеніл)-5-метил-ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 619)

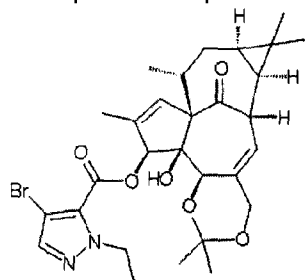
Сполуку 619 отримували відповідно до Процедури с.

Вихідний матеріал: 3-(2-Метоксифеніл)-5-метил-ізоксазол-4-карбонова кислота.

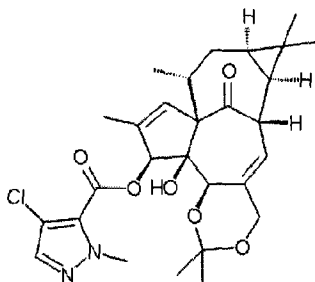
- $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,35 (м, 2H), 7,04-6,99 (м, 1H), 6,96-6,92 (д, 1H), 5,93-5,91 (м, 1H), 5,75-5,72 (м, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,20-4,13 (м, 2H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,98 (с, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,69 (д, 3H), 1,58-1,50 (м, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,88-0,80 (м, 1H), 0,76 (д, 3H), 0,66-0,58 (м, 1H).



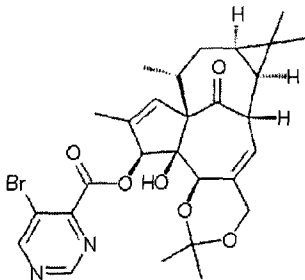
- Отримання сполуки 620:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-бром-2-метил-піразол-3-карбоксилат) (Сполука 620)  
 Сполуку 620 отримували відповідно до Процедури с.  
 5 Вихідний матеріал: 4-Бром-2-метил-піразол-3-карбонова кислота.



- Отримання сполуки 621:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-бром-2-етил-піразол-3-карбоксилат) (Сполука 621)  
 Сполуку 621 отримували відповідно до Процедури с.  
 10 Вихідний матеріал: 4-Бром-2-етил-піразол-3-карбонова кислота.

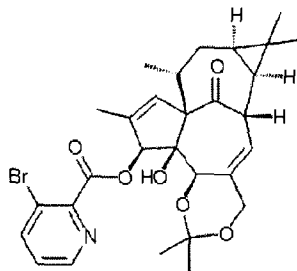


- Отримання сполуки 622:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-хлор-2-метил-піразол-3-карбоксилат) (Сполука 622)  
 Сполуку 622 отримували відповідно до Процедури с.  
 15 Вихідний матеріал: 4-Хлор-2-метил-піразол-3-карбонова кислота.



- Отримання сполуки 623:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(5-бромпіримідин-4-карбоксилат) (Сполука 623)  
 Сполуку 623 отримували відповідно до Процедури d, але подовжуючи час реакції до 40 хв.  
 20 Вихідний матеріал: 5-Бромпіримідин-4-карбоніл хлорид, отриманий з 5-бромпіримідин-4-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.  
 25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 6,16-6,14 (м, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,83-5,80 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 3H), 4,07-4,06 (м, 1H), 3,44 (с, 1H), 2,66-2,59 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,88 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (д, 3H), 0,95-0,88

(м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



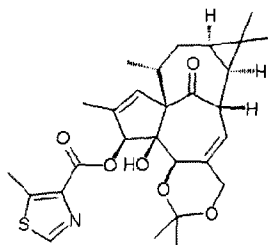
Отримання сполуки 624:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-бромпіридин-2-карбоксилат) (Сполука 624)

5 Сполуку 624 отримували відповідно до Процедури d, але подовжуючи час реакції до 40 хв.

Вихідний матеріал: 3-Бромпіридин-2-карбоніл хлорид, отриманий з 3-бромпіридин-2-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентами оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (дд, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,30 (дд, 1H), 6,13-6,12 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,80-5,77 (м, 1H), 4,20-4,15 (м, 3H), 4,05 (с, 1H), 3,85 (с, 1H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,89 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (д, 3H), 0,95-0,89 (м, 1H), 0,73-0,85 (м, 1H).



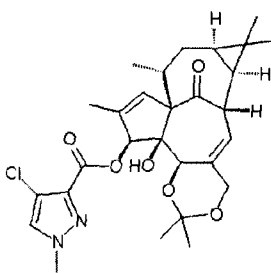
15 Отримання сполуки 625:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(5-метилтіазол-4-карбоксилат) (Сполука 625)

Сполуку 625 отримували відповідно до Процедури с.

Вихідний матеріал: 5-Метилтіазол-4-карбонова кислота.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (с, 1H), 6,13-6,11 (м, 1H), 5,79-5,77 (м, 2H), 4,25-4,13 (м, 3H), 4,06-4,05 (м, 1H), 3,50 (с, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,72-2,67 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,85 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,95-0,88 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).

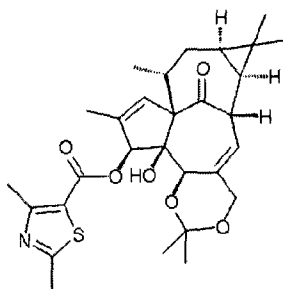


Отримання сполуки 626:

25 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-хлор-1-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 626)

Сполуку 626 отримували відповідно до Процедури с.

Вихідний матеріал: 4-Хлор-1-метилпіразол-3-карбонова кислота.



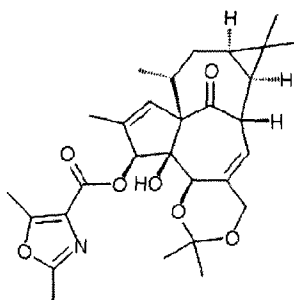
Отримання сполуки 627:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2,4-диметилтіазол-5-карбоксилат) (Сполука 627)

Сполуку 627 отримували відповідно до Процедури с.

5 Вихідний матеріал: 2,4-Диметилтіазол-5-карбонова кислота.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,10-6,09 (м, 1H), 5,80-5,79 (м, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,26-4,12 (м, 3H), 4,04-4,03 (м, 1H), 3,22 (с, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,68-2,63 (м, 1H), 2,32-2,22 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 4H), 1,48 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,94-0,88 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



10

Отримання сполуки 628:

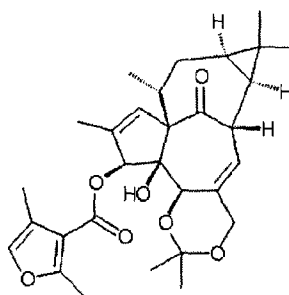
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2,5-диметилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 628)

Сполуку 628 отримували відповідно до Процедури с.

Вихідний матеріал: 2,5-Диметилізоксазол-4-карбонова кислота.

15

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,10-6,09 (м, 1H), 5,80-5,78 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,27-4,12 (м, 3H), 4,04 (ушир.с, 1H), 3,37 (с, 1H), 2,67-2,62 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,94-0,87 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



20

Отримання сполуки 629:

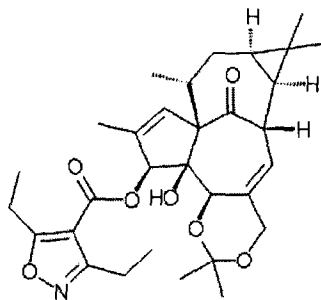
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2,4-диметилфуран-3-карбоксилат) (Сполука 629)

Сполуку 629 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 2,4-Диметилфуран-3-карбоніл хлорид.

25

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,05 (кв., 1H), 6,09-6,08 (м, 1H), 6,80-6,78 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,26-4,12 (м, 3H), 4,05 (с, 1H), 3,34 (с, 1H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,33-2,24 (м, 1H), 2,13 (д, 3H), 1,81 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,91-0,86 (м, 1H), 0,74-0,65 (м, 1H).



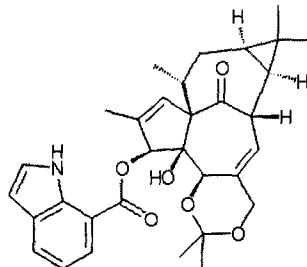
Отримання сполуки 630:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3,5-діетилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 630)

Сполуку 630 отримували відповідно до Процедури d.

- 5 Вихідний матеріал: 2,4-діетилфуран-3-карбоніл хлорид, отриманий з 2,4-діетилфуран-3-карбонової кислоти, взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

- 10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,13-6,11 (м, 1H), 5,82-5,80 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,28-4,11 (м, 3H), 4,05 (м, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,09 (кв., 2H), 2,89 (кв., 2H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,34-2,24 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,30 (т, 3H), 1,29 (т, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,93-0,87 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



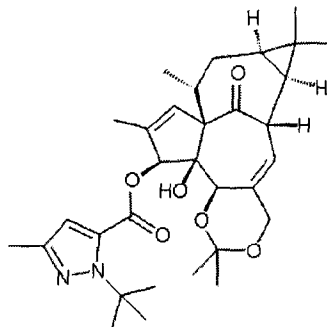
Отримання сполуки 631:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1H-індол-7-карбоксилат) (Сполука 631)

Сполуку 631 отримували відповідно до Процедури с.

Вихідний матеріал: 1H-Індол-7-карбонова кислота.

15



Отримання сполуки 632:

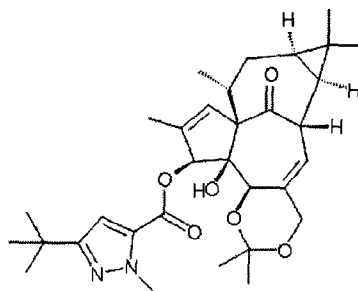
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-трет-бутил-5-метил-піразол-3-карбоксилат) (Сполука 632)

Сполуку 632 отримували відповідно до Процедури с, але заміняючи ацетонітрил N,N-диметилформамідом.

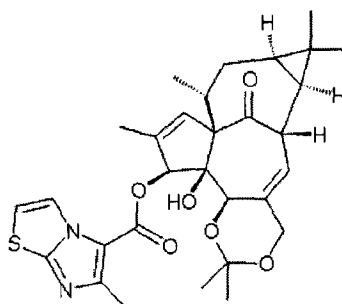
Вихідний матеріал: 2- трет-бутил-5-метил-піразол-3-карбонова кислота.

- 20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,61 (с, 1H), 6,08-6,06 (м, 1H), 5,82-5,79 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,28-4,10 (м, 3H), 4,05-4,04 (м, 1H), 3,19 (с, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 4H), 1,83-1,74 (м, 4H), 1,70 (с, 9H), 1,47 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,95-0,90 (м, 1H), 0,74-0,67 (м, 1H).

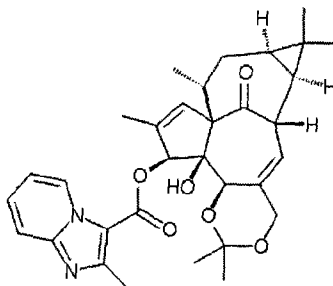
25



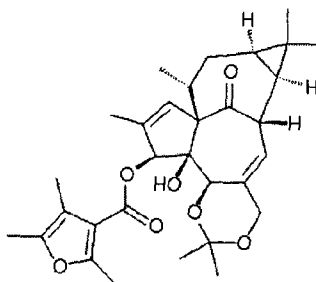
- Отримання сполуки 633:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(5-трет-бутил-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 633)  
 Сполуку 633 отримували відповідно до Процедури с, але заміняючи ацетонітрил N, N-  
 5 диметилформамідом.  
 Вихідний матеріал: 5-трет-бутил-2-метил-піразол-3-карбонова кислота.



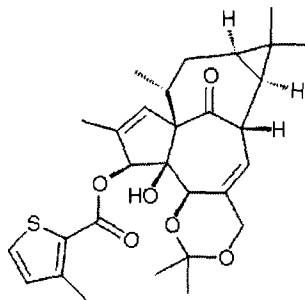
- Отримання сполуки 634:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(6-метилімідазо[2,1-в]тіазол-5-карбоксилат) (Сполука 634)  
 10 Сполуку 634 отримували відповідно до Процедури с, але заміняючи ацетонітрил N, N-  
 диметилформамідом.  
 Вихідний матеріал: 6-Метилімідазо[2,1-в]тіазол-5-карбонова кислота.



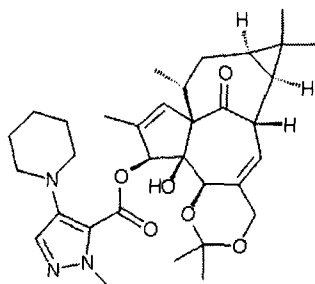
- Отримання сполуки 635:  
 15 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат) (Сполука 635)  
 Сполуку 635 отримували відповідно до Процедури с, але заміняючи ацетонітрил N, N-  
 диметилформамідом.  
 Вихідний матеріал: 2-Метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбонова кислота.



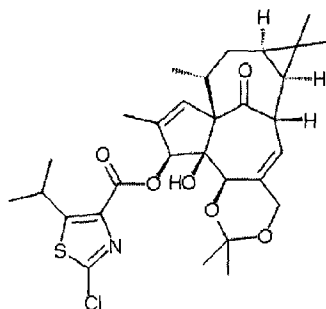
- Отримання сполуки 636:  
 20 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2,4,5-триметилфуран-3-карбоксилат) (Сполука 636)  
 Сполуку 636 отримували відповідно до Процедури с.  
 Вихідний матеріал: 2,4,5-Триметилфуран-3-карбонова кислота.



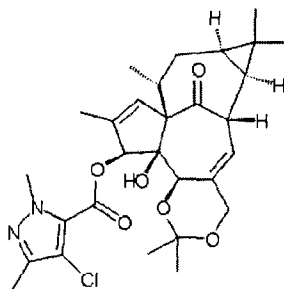
- Отримання сполуки 637:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-метилтіофен-2-карбоксилат) (Сполука 637)  
 Сполуку 637 отримували відповідно до Процедури с.  
 5 Вихідний матеріал: 3-Метилтіофен-2-карбонова кислота.



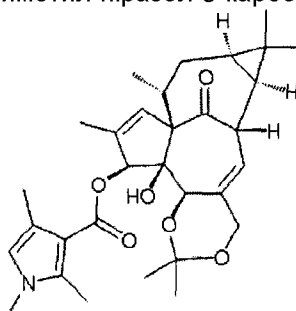
- Отримання сполуки 638:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-метил-4-(1-піперидил)піразол-3-карбоксилат) (Сполука 638)  
 Сполуку 638 отримували відповідно до Процедури d.  
 10 Вихідний матеріал: 2-Метил-4-(1-піперидил)піразол-3-карбоніл хлорид, отриманий з 2-метил-4-(1-піперидил)піразол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.  
 15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (с, 1H), 6,15-6,13 (м, 1H), 5,80-5,76 (м, 2H), 4,26-4,4,10 (м, 6H), 4,05-4,04 (м, 1H), 3,58 (с, 1H), 2,99-2,83 (м, 4H), 2,77-2,72 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H), 1,84 (д, 3H), 1,76-1,51 (м, 7H), 1,49 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,93-0,86 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



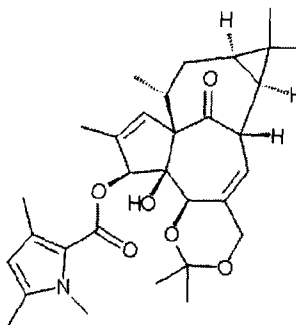
- Отримання сполуки 639:  
 20 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-хлор-5-ізопропілтіазол-4-карбоксилат) (Сполука 639)  
 Сполуку 639 отримували відповідно до Процедури с.  
 Вихідний матеріал: 2-хлор-5-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота.  
 25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,13-6,12 (м, 1H), 5,80-5,77 (м, 2H), 4,25-4,03 (м, 5H), 3,46 (с, 1H), 2,70-2,65 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,81-1,74 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,32 (д, 6H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,95-0,88 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



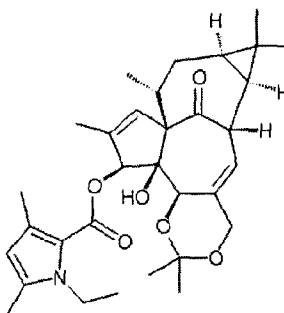
- Отримання сполуки 640:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-хлор-2,5-диметилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 640)  
 Сполуку 640 отримували відповідно до Процедури с.  
 5 Вихідний матеріал: 4-Хлор-2,5-диметил-піразол-3-карбонова кислота.



- Отримання сполуки 641:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1,2,4-триметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 641)  
 Сполуку 641 отримували відповідно до Процедури с.  
 10 Вихідний матеріал: 1,2,4-Триметилпірол-3-карбонова кислота.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,28 (м, 1H), 6,06-6,04 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 2H), 4,21-4,15 (м, 3H), 4,05-4,04 (м, 1H), 3,52 (с, 1H), 3,46 (с, 3H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,81 (д, 3H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,93-0,86 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).

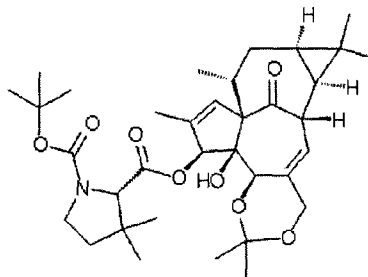


- Отримання сполуки 642:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1,3,5-триметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 642)  
 Сполуку 642 отримували відповідно до Процедури с.  
 15 Вихідний матеріал: 1,3,5-Триметилпірол-2-карбонова кислота.



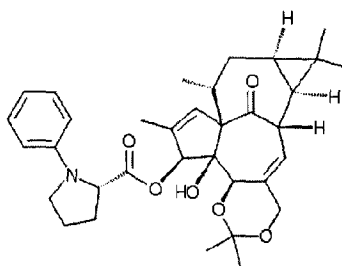
- Отримання сполуки 643:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-етил-3,5-диметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 643)  
 20

Сполуку 643 отримували відповідно до Процедури с.  
Вихідний матеріал: 1-Етил-3,5-диметилпірол-2-карбонова кислота.

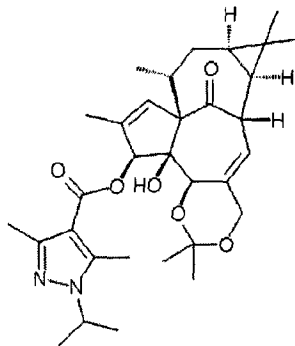


- 5 Отримання сполуки 644:  
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-трет-бутилоксикарбоніл-3,3-диметилпіролідин-2-карбоксилат)  
(Сполука 644)

Сполуку 644 отримували відповідно до Процедури с.  
Вихідний матеріал: 1-трет-бутилоксикарбоніл-3,3-диметилпіролідин-2-карбонова кислота.

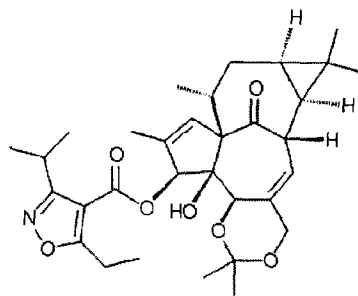


- 10 Отримання сполуки 645:  
Інгенол-5,20-ацетонід-3-((2S)-1-фенілпіролідин-2-карбоксилат) (Сполука 645)  
Сполуку 645 отримували відповідно до Процедури а, але заміняючи дихлорметан ацетонітрилом і проводячи реакцію при 90 °С протягом 18 год.  
Вихідний матеріал: (2S)-1-фенілпіролідин-2-карбонова кислота.

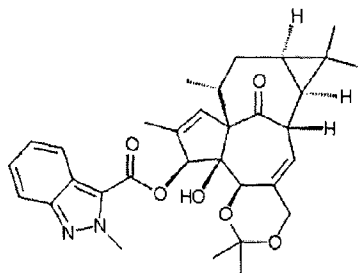


- 15 Отримання сполуки 646:  
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-ізопропіл-3,5-диметил-піразол-4-карбоксилат) (Сполука 646)  
Сполуку 646 отримували відповідно до Процедури d, але при температурі реакції 160 °С.  
Вихідний матеріал: 1-ізопропіл-3,5-диметил-піразол-4-карбоніл хлорид, отриманий з 1-ізопропіл-3,5-диметил-піразол-4-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

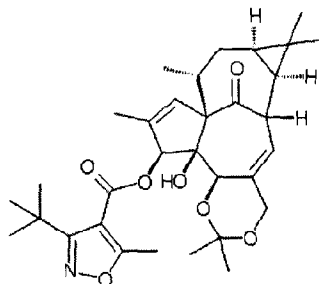
- 20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,09-6,06 (м, 1H), 5,80-5,77 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,42 (септет, 1H), 4,25-4,12 (м, 3H), 4,05 (с, 1H), 3,39 (с, 1H), 2,70-2,65 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,48-1,44 (м, 12H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,93-0,86 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



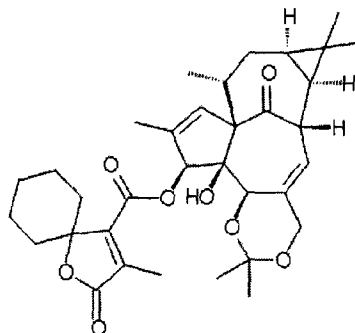
- Отримання сполуки 647:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(5-етил-3-ізопропіл-ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 647)  
 Сполуку 647 отримували відповідно до Процедури а, але заміняючи дихлорметан ацетонітрилом і проводячи реакцію при 90 °С протягом 18 год.  
 Вихідний матеріал: 5-Етил-3-ізопропіл-ізоксазол-4-карбонова кислота.



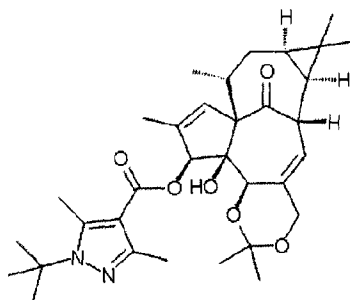
- Отримання сполуки 648:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-метиліндазол-3-карбоксилат) (Сполука 648)  
 Сполуку 648 отримували відповідно до Процедури а, але заміняючи дихлорметан ацетонітрилом і проводячи реакцію при 90 °С протягом 18 год.  
 Вихідний матеріал: 2-метиліндазол-3-карбонова кислота.



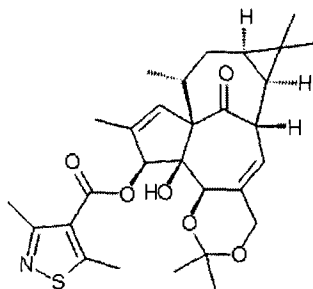
- Отримання сполуки 649:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(5-метил-3-трет-бутилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 648)  
 Сполуку 649 отримували відповідно до Процедури с.  
 Вихідний матеріал: 5-Метил-3-трет-бутилізоксазол-4-карбонової кислоти.



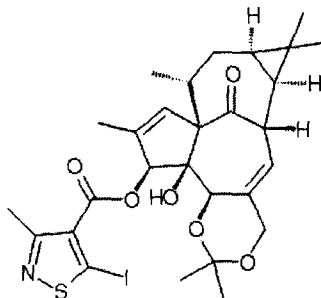
- Отримання сполуки 650:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-метил-3-оксо-4-оксаспіро[4.5]дец-1-ен-1-карбоксилат) (Сполука 650)  
 Сполуку 650 отримували відповідно до Процедури с, але втримуючи температуру реакції при 140 °С протягом 1 год.  
 Вихідний матеріал: 2-Метил-3-оксо-4-оксаспіро[4.5]дец-1-ен-1-карбонова кислота.



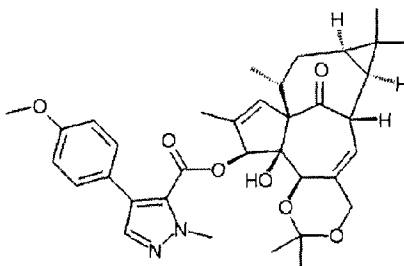
- Отримання сполуки 651:  
 Інгонол-5,20-ацетонід-3-(1-трет-бутил-3,5-диметил-піразол-4-карбоксилат) (Сполука 651)  
 Сполуку 651 отримували відповідно до Процедури с.  
 5 Вихідний матеріал: 1-трет-бутил-3,5-диметил-піразол-4-карбонова кислота.



- Отримання сполуки 652:  
 Інгонол-5,20-ацетонід-3-(3,5-диметилізотіазол-4-карбоксилат) (Сполука 652)  
 Сполуку 652 отримували відповідно до Процедури с.  
 10 Вихідний матеріал: 3,5-Диметилізотіазол-4-карбонова кислота.

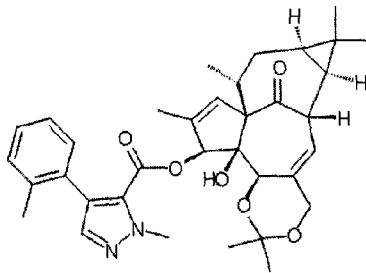


- Отримання сполуки 653:  
 Інгонол-5,20-ацетонід-3-(5-йод-3-метил-ізотіазол-4-карбоксилат) (Сполука 653)  
 Сполуку 653 отримували відповідно до Процедури с.  
 15 Вихідний матеріал: 5-Йод-3-метил-ізотіазол-4-карбонова кислота.



- Отримання сполуки 654:  
 Інгонол-5,20-ацетонід-3-(4-(4-метоксифеніл)-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 654)  
 Сполуку 654 отримували відповідно до Процедури d.  
 20 Вихідний матеріал: 4-(4-Метоксифеніл)-2-метилпіразол-3-карбонілхлорид, отриманий з 4-(4-метоксифеніл)-2-метилпіразол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі. 4-(4-Метоксифеніл)-2-метилпіразол-3-карбонову кислоту отримували відповідно до Процедури k з (4-метоксифеніл)бороновою кислотою як вихідним матеріалом.  
 25

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (с, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,88-6,82 (м, 2H), 5,95-5,94 (м, 1H), 5,76-5,71 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,20-4,00 (м, 3H), 3,96 (т, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,07 (с, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,75-1,70 (м, 4H), 1,52-1,45 (м, 4H), 1,41 (с, 3H), 1,02 (с, 6H), 0,90-0,78 (м, 1H), 0,68 (д, 3H), 0,63-0,55 (м, 1H).



5

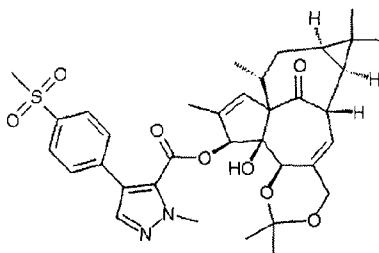
Отримання сполуки 655:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-(2-метилфеніл)-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 655)

Сполуку 655 отримували відповідно до Процедури d, але при температурі реакції 100 °С.

10 Вихідний матеріал: 4-(2-Метилфеніл)-2-метилпіразол-3-карбонілхлорид, отриманий з 4-(2-метилфеніл)-2-метилпіразол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі. 4-(2-етилфеніл)-2-метилпіразол-3-карбонову кислоту отримували відповідно до Процедури k з (2-

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (с, 1H), 7,22-7,09 (м, 4H), 5,83-5,82 (м, 1H), 5,74-5,72 (м, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,25 (с, 3H), 4,21-3,99 (м, 3H), 3,91 (с, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,72-1,67 (м, 1H), 1,58-1,53 (д, 4H), 1,47 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,03 (с, 6H), 0,84-0,77 (м, 1H), 0,69 (д, 3H), 0,64-0,56 (м, 1H).



20

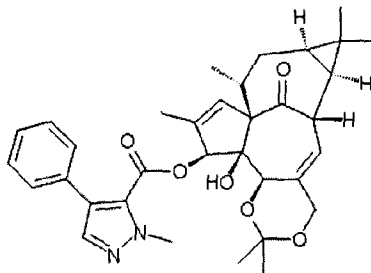
Отримання сполуки 656:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-метил-4-(4-метилсульфонілфеніл)піразол-3-карбоксилат) (Сполука 656)

Сполуку 656 отримували відповідно до Процедури d, але при температурі реакції 100 °С.

25 Вихідний матеріал: 4-(4-метилсульфонілфеніл)-2-метилпіразол-3-карбонілхлорид, отриманий з 4-(4-метилсульфонілфеніл)-2-метилпіразол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі. 4-(4-метилсульфонілфеніл)-2-метилпіразол-3-карбонову кислоту отримували відповідно до

30 Процедури k з (4-метилсульфонілфеніл)бороновою кислотою як вихідним матеріалом.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97-7,89 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 5,98-5,96 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,25 (с, 3H), 4,20-3,98 (м, 4H), 3,18 (с, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 1H), 1,69 (д, 3H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,86-0,79 (м, 1H), 0,68 (д, 3H), 0,65-0,57 (м, 1H).



35

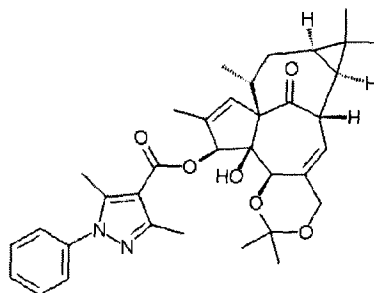
Отримання сполуки 657:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-метил-4-фенілпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 657)

Сполуку 657 отримували відповідно до Процедури d, але при температурі реакції 100 °С.

5 Вихідний матеріал: 2-метил-4-фенілпіразол-3-карбонілхлорид, отриманий з 2-метил-4-фенілпіразол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі. 2- Метил-4-фенілпіразол-3-карбонову кислоту отримували відповідно до Процедури k з фенілбороною кислотою як вихідним матеріалом.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 5H), 5,91 (м, 1H), 5,75-5,73 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,23-3,94 (м, 7H), 3,08 (с, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,67 (д, 3H), 1,52-1,44 (м, 4H), 1,41 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,84-0,78 (м, 1H), 0,65 (д, 3H), 0,62-0,54 (м, 1H).



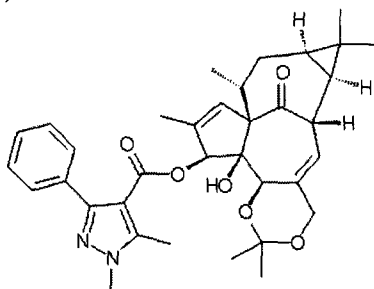
Отримання сполуки 658:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3,5-диметил-1-фенілпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 658)

15 Сполуку 658 отримували відповідно до Процедури d, але при температурі реакції 140 °С.

Вихідний матеріал: 3,5-Диметил-1-фенілпіразол-4-карбонова кислота.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,37 (м, 5H), 6,11-6,10 (м, 1H), 5,81-5,78 (м, 2H), 4,27-4,12 (м, 3H), 4,07 (с, 1H), 3,41 (с, 1H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,36-2,26 (м, 1H), 1,84 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,94-0,87 (м, 1H), 0,74-0,68 (м, 1H).

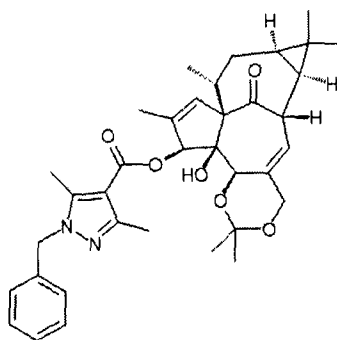


Отримання сполуки 659:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1,5-диметил-3-фенілпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 659)

25 Сполуку 659 отримували відповідно до Процедури d. Вихідний матеріал: 1,5-Диметил-3-фенілпіразол-4-карбонова кислота.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51-7,46 (м, 2H), 7,38-7,31 (м, 3H), 5,90-5,89 (м, 1H), 5,74-5,71 (м, 2H), 4,16-3,94 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,12 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 1H), 1,71 (д, 3H), 1,52-1,46 (м, 4H), 1,39 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,85-0,79 (м, 1H), 0,67 (д, 3H), 0,63-0,55 (м, 1H).



30

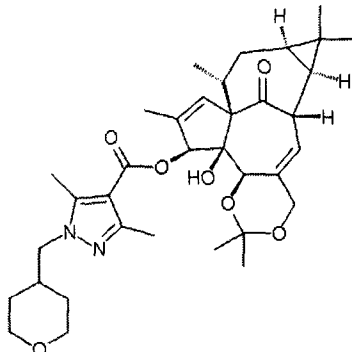
Отримання сполуки 660:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-бензил-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 660)

Сполуку 660 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 1-Бензил-3,5-диметилпіразол-4-карбонова кислота.

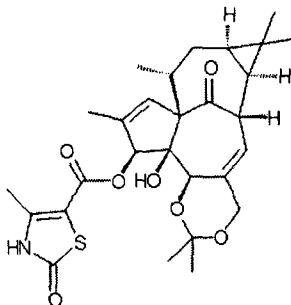
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,25 (м, 3H), 7,14-7,11 (м, 2H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,80-5,77 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,26-4,11 (м, 3H), 4,05 (с, 1H), 3,38 (с, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,33-2,23 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,94-0,86 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



Отримання сполуки 661:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3,5-диметил-1-(тетрагідропіран-4-ілметил)піразол-4-карбоксилат) (Сполука 661)

Сполуку 661 отримували нагріванням суміші інгенол-5,20-ацетонід-3-(3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксилату) (15 мг), 4-йодметил-тетрагідро-2H-пірану (80 мг) і карбонату калію (40 мг) в N, N-диметилформаміді (0,5 мл) при 120 °С в мікрохвильовій печі протягом 20 хв. Додання води і екстракція дихлорметаном з подальшим випарюванням розчинника давали неочищений продукт, який очищали хроматографією, як описано в Процедурі с, для отримання вказаної в заголовку сполуки. Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоксилат) отримували Процедурою с з 3,5-диметил-1H-піразол-4-карбоною кислотою як вихідним матеріалом.

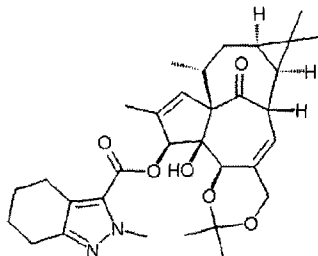


Отримання сполуки 662:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-метил-2-оксо-3H-тіазол-5-карбоксилат) (Сполука 662)

Сполуку 662 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 4-Метил-2-оксо-3H-тіазол-5-карбонілхлорид, отриманий з 4-метил-2-оксо-3H-тіазол-5-карбоною кислотою взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.



Отримання сполуки 663:

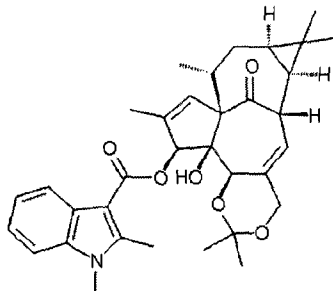
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-3-карбоксилат) (Сполука 663)

Сполуку 663 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 2-метил-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-3-карбонілхлорид, отриманий з 2-метил-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-3-карбоною кислотою взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі

протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,12-6,11 (м, 1H), 5,81-5,79 (м, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,28-4,06 (м, 7H), 3,30 (с, 1H), 2,72-2,61 (м, 5H), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,82-1,66 (м, 8H), 1,49 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,93-0,87 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



5

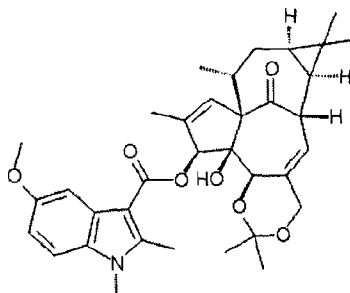
Отримання сполуки 664:

Інголен-5,20-ацетонід-3-(1,2-диметиліндол-3-карбоксилат) (Сполука 664)

Сполуку 664 отримували відповідно до Процедури d.

10 Вихідний матеріал: 1,2-диметиліндол-3-карбонілхлорид, отриманий з 1,2-диметиліндол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12-8,09 (м, 1H), 7,32-7,18 (м, 3H), 6,14 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,79-5,77 (м, 1H), 4,26-4,10 (м, 4H), 3,70 (с, 3H), 3,55 (с, 1H), 2,84-2,77 (м, 4H), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,88 (д, 3H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,06-1,03 (м, 9H), 0,93-87 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



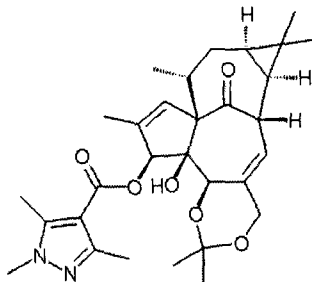
Отримання сполуки 665:

Інголен-5,20-ацетонід-3-(5-метокси-1,2-диметиліндол-3-карбоксилат) (Сполука 665)

20 Сполуку 665 отримували відповідно до Процедури d, але подовжуючи час реакції до 75 хв.

Вихідний матеріал: 5-Метокси-1,2-диметиліндол-3-карбонілхлорид, отриманий з 5-метокси-1,2-диметиліндол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,14-6,12 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,80-5,77 (м, 1H), 4,26-4,07 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,63 (с, 1H), 2,81-2,75 (м, 4H), 2,32-2,22 (м, 1H), 1,89 (д, 3H), 1,74-1,65 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,97-0,87 (м, 1H), 0,71-0,63 (м, 1H).



30

Отримання сполуки 666:

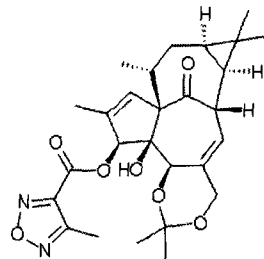
Інголен-5,20-ацетонід-3-(1,3,5-триметилпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 666)

Сполуку 666 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 1,3,5-Триметилпіразол-4-карбонілхлорид, отриманий з 1,3,5-

триметилпіразол-4-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,09-6,08 (м, 1H), 5,80-5,77 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,26-4,05 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,39 (с, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,33-2,23 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,93-0,86 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



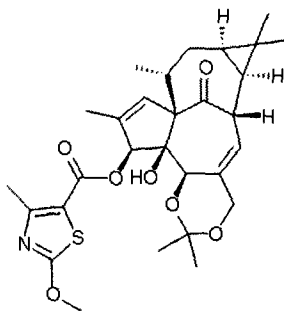
Отримання сполуки 667:

10 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксилат) (Сполука 667)

Сполуку 667 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 4-Метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбонілхлорид, отриманий з 4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

15



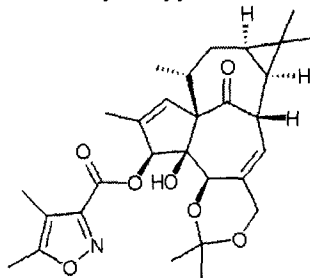
Отримання сполуки 668:

20 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-метокси-4-метилтіазол-5-карбоксилат) (Сполука 668)

Сполуку 668 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 2-метокси-4-метилтіазол-5-карбонілхлорид, отриманий з 2-метокси-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

20

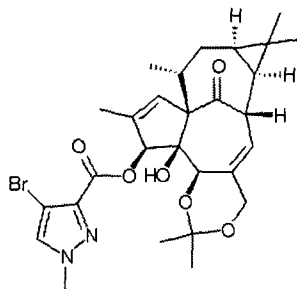


Отримання сполуки 669:

25 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4,5-диметилізоксазол-3-карбоксилат) (Сполука 669)

Сполуку 669 отримували відповідно до Процедури d. Вихідний матеріал: 4,5-Диметилізоксазол-3-карбонілхлорид, отриманий з 2-метокси-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

30

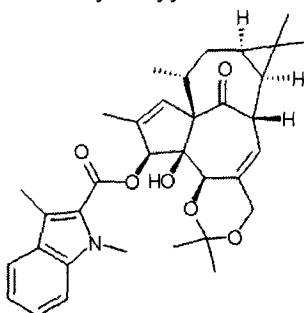


Отримання сполуки 670:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-бром-1-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 670)

Сполуку 670 отримували відповідно до Процедури d.

- 5 Вихідний матеріал: 4-Бром-1-метилпіразол-3-карбонілхлорид, отриманий з 4-бром-1-метилпіразол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

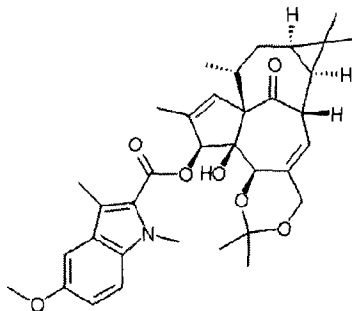


10 Отримання сполуки 671:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1,3-диметиліндол-2-карбоксилат) (Сполука 671)

Сполуку 671 отримували відповідно до Процедури d.

- 15 Вихідний матеріал: 1,3-Диметиліндол-2-карбонілхлорид, отриманий з 1,3-диметиліндол-2-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

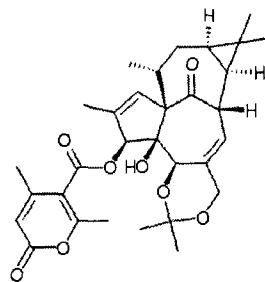


Отримання сполуки 672:

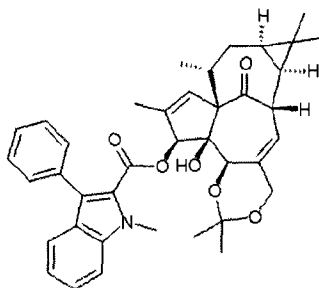
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(5-метокси-1,3-диметиліндол-2-карбоксилат) (Сполука 672)

Сполуку 672 отримували відповідно до Процедури d.

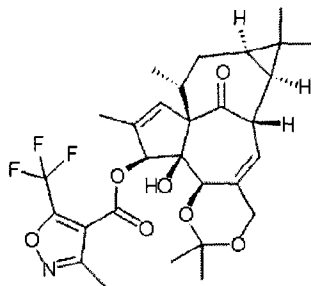
- 20 Вихідний матеріал: 5-Метокси-1,3-диметиліндол-2-карбонілхлорид, отриманий з 5-метокси-1,3-диметиліндол-2-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.



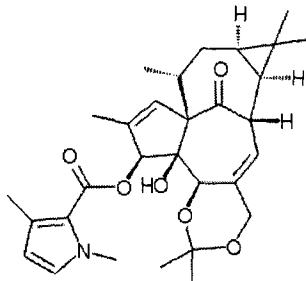
- Отримання сполуки 673:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2,4-диметил-6-оксипіран-3-карбоксилат) (Сполука 673)  
 Сполуку 673 отримували відповідно до Процедури с.  
 5 Вихідний матеріал: 2,4-Диметил-6-оксипіран-3-карбонова кислота.



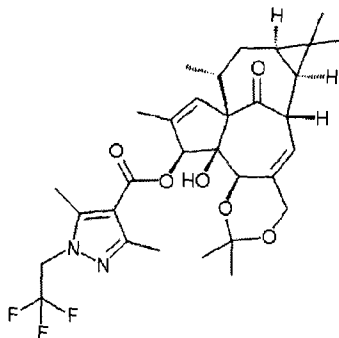
- Отримання сполуки 674:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-метил-3-феніліндол-2-карбоксилат) (Сполука 674)  
 Сполуку 674 отримували відповідно до Процедури d.  
 10 Вихідний матеріал: 1-метил-3-феніліндол-2-карбонілхлорид, отриманий з 1-метил-3-феніліндол-2-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.



- Отримання сполуки 675:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-метил-5-(трифторметил)ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 675)  
 Сполуку 675 отримували відповідно до Процедури с.  
 15 Вихідний матеріал: 3-Метил-5-(трифторметил)ізоксазол-4-карбонова кислота.



- Отримання сполуки 676:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1,3-диметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 676)  
 Сполуку 676 отримували відповідно до Процедури с, але змінюючи умови реакції на 60 хв. при 140 °С.  
 20 Вихідний матеріал: 1,3-Диметилпірол-2-карбонова кислота.



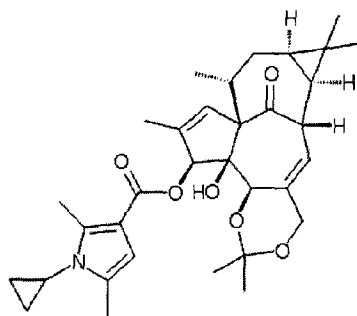
Отримання сполуки 677:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3,5-диметил-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксилат) (Сполука 677)

5 Сполуку 677 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 3,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбонілхлорид, отриманий з 2,2,2-трифторетилпіразол-4-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,11-6,09 (м, 1H), 5,80-5,79 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,61 (кв., 2H), 4,27-4,05 (м, 4H), 3,35 (с, 1H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,35-2,24 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,93-0,86 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



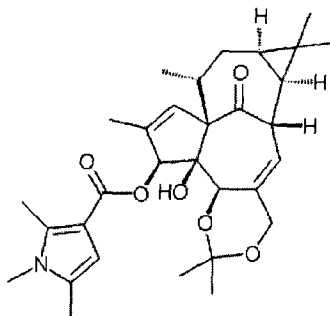
15 Отримання сполуки 678:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-циклопропіл-2,5-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 678)

Сполуку 678 отримували відповідно до Процедури d, але подовжуючи час реакції до 60 хв.

Вихідний матеріал: 1-Циклопропіл-2,5-диметилпірол-3-карбонілхлорид, отриманий з 1-циклопропіл-2,5-диметилпірол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,16 (м, 1H), 6,04-6,02 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,18-4,13 (м, 3H), 4,03 (с, 1H), 3,36 (с, 1H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,32-2,23 (м, 4H), 1,80-1,71 (м, 4H), 1,46 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,13-1,07 (м, 5H), 1,04 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,94-0,88 (м, 3H), 0,73-0,65 (м, 1H).



Отримання сполуки 679:

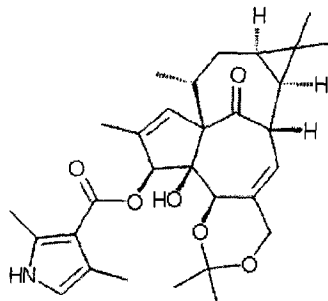
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1,2,5-триметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 679)

Сполуку 679 отримували відповідно до Процедури d, але подовжуючи час реакції до 100 хв.

30 Вихідний матеріал: 1,2,5-Триметилпірол-3-карбонілхлорид, отриманий з 1,2,5-

триметилпірол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,22-6,21 (м, 1H), 6,04-6,02 (м, 1H), 5,77-5,73 (м, 2H), 4,19-4,14 (м, 3H), 4,03 (с, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,38 (с, 1H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,19 (д, 3H), 1,80 (д, 3H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,94-0,88 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



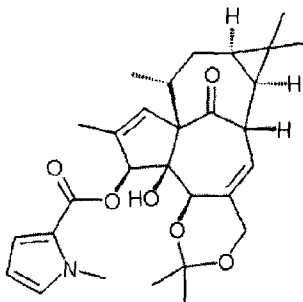
Отримання сполуки 680:

10 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксилат) (Сполука 680)

Сполуку 680 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 2,4-Диметил-1H-пірол-3-карбонілхлорид, отриманий з 2,4-диметил-1H-пірол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,40 (ушир.с, 1H), 6,11-6,10 (м, 1H), 5,96-5,95 (м, 1H), 5,86-5,83 (м, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,30-4,10 (м, 4H), 3,72 (ушир.с, 1H), 2,66-2,61 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,33-2,23 (м, 4H), 1,87-1,76 (м, 4H), 1,47 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,95-0,89 (м, 1H), 0,77-0,69 (м, 1H).

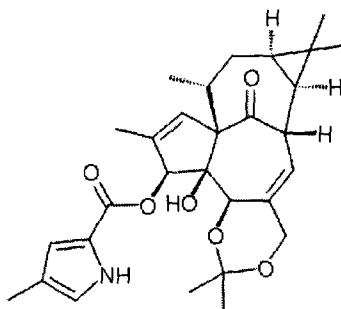


Отримання сполуки 681:

20 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-метилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 681)

Сполуку 681 отримували відповідно до Процедури d.

25 Вихідний матеріал: 1-Метилпірол-2-карбонілхлорид, отриманий з 1-метилпірол-2-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.



Отримання сполуки 682:

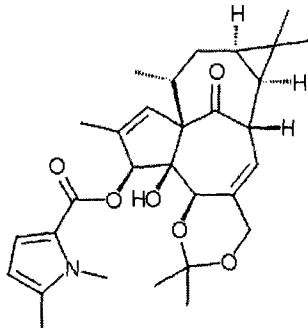
30 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-метил-1H-пірол-2-карбоксилат) (Сполука 682)

Сполуку 682 отримували відповідно до Процедури d, але подовжуючи час реакції до 75 хв.

Вихідний матеріал: 4-Метил-1H-пірол-2-карбонілхлорид, отриманий з 4-метил-1H-пірол-2-

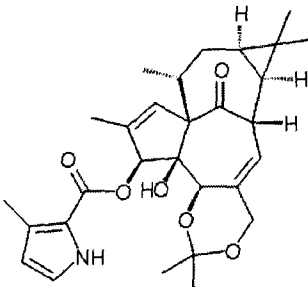
карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,97 (ушир.с, 1H), 6,76-6,72 (м, 2H), 6,08-6,07 (м, 1H), 5,79-5,76 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,25-4,12 (м, 3H), 4,04-4,03 (м, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,67-2,62 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,82-1,73 (м, 4H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,03 (д, 3H), 0,95-0,88 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



Отримання сполуки 683:

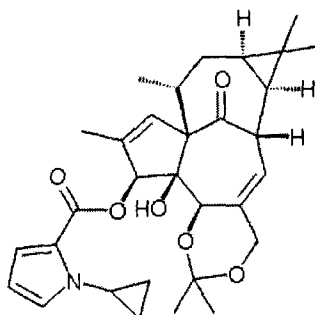
- 10 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1,5-диметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 683)  
Сполуку 683 отримували відповідно до Процедури с, але подовжуючи час реакції до 40 хв.  
Вихідний матеріал: 1,5-Диметилпірол-2-карбонова кислота.



Отримання сполуки 684:

- 15 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-метил-1H-пірол-2-карбоксилат) (Сполука 684)  
Сполуку 684 отримували відповідно до Процедури с, але подовжуючи час реакції до 40 хв.  
Вихідний матеріал: 3-Метил-1H-пірол-2-карбонова кислота.

- 20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,93 (ушир.с, 1H), 6,86 (т, 1H), 6,12-6,08 (м, 2H), 5,80-5,77 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,26-4,13 (м, 3H), 4,05-4,04 (м, 1H), 3,38 (с, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,35-2,23 (м, 4H), 1,82 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,94-0,88 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).

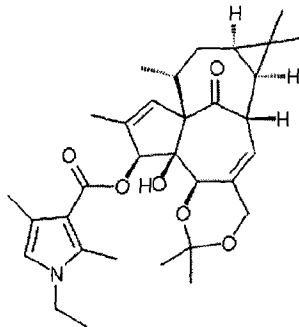


Отримання сполуки 685:

- 25 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-циклопропілпірол-2-карбоксилат) (Сполука 685)  
Сполуку 685 отримували відповідно до Процедури d.  
Вихідний матеріал: 1-Циклопропілпірол-2-карбонілхлорид, отриманий з 1-циклопропілпірол-2-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

- 30  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,92 (дд, 1H), 6,88 (т, 1H), 6,09-6,06 (м, 2H), 5,79-5,75 (м, 2H), 4,24-4,13 (м, 3H), 4,05-4,04 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,32 (с, 1H), 2,70-2,65 (м, 1H), 2,32-2,23 (м,

1H), 1,84-1,73 (м, 4H), 1,47 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05-0,88 (м, 11H), 0,74-0,66 (м, 1H).



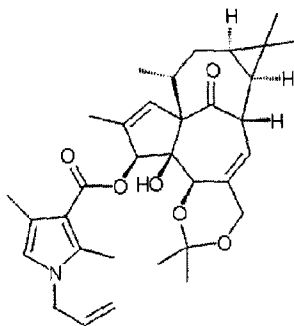
Отримання сполуки 686:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-етил-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 686)

5 Сполуку 686 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 1-Етил-2,4-диметилпірол-3-карбонілхлорид, отриманий з 1-етил-2,4-диметилпірол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,33-6,32 (м, 1H), 6,06-6,04 (м, 1H), 5,77-5,75 (м, 2H), 4,21-4,17 (м, 3H), 4,04 (с, 1H), 3,81 (т, 2H), 3,54 (с, 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,34-2,24 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,82 (д, 3H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,33 (т, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,93-0,86 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).

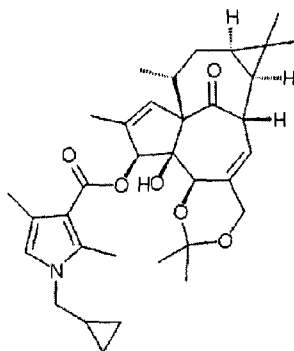


15 Отримання сполуки 687:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-аліл-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 687)

Сполуку 687 отримували відповідно до Процедури d.

20 Вихідний матеріал: 1-Аліл-2,4-диметилпірол-3-карбонілхлорид, отриманий з 1-аліл-2,4-диметилпірол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

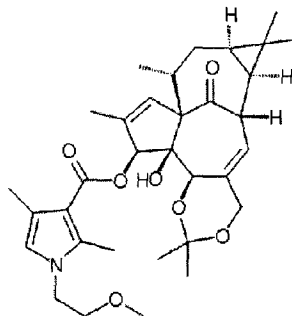


Отримання сполуки 688:

25 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-(циклопропілметил)-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 688)

Сполуку 688 отримували відповідно до Процедури d. Вихідний матеріал: 1-(Циклопропілметил)-2,4-диметилпірол-3-карбонілхлорид, отриманий з 1-(циклопропілметил)-2,4-диметилпірол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з

подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

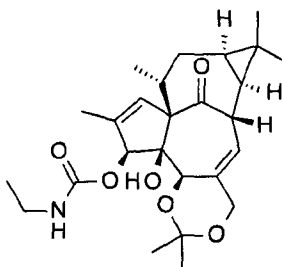


Отримання сполуки 689:

5 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(1-(2-метоксіетил)-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 689)  
Сполуку 689 отримували відповідно до Процедури d.

Вихідний матеріал: 1-(2-Метоксіетил)-2,4-диметилпірол-3-карбонілхлорид, отриманий з 1-(2-метоксіетил)-2,4-диметилпірол-3-карбонової кислоти взаємодією з 1,25 еквівалентом оксалілхлориду в дихлорметані і краплею диметилформаміду при кімнатній температурі протягом 30 хв. з подальшим випарюванням летких речовин у вакуумі.

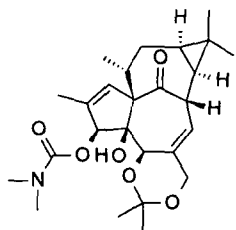
10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,36 (м, 1H), 6,06-6,04 (м, 1H), 5,77-5,75 (м, 2H), 4,21-4,14 (м, 3H), 4,04 (с, 1H), 3,94 (т, 2H), 3,58 (т, 2H), 3,53 (с, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,20 (д, 3H), 1,81 (д, 3H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,93-0,86 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



15 Отримання сполуки 801:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-етил-карбамат) (Сполука 801)

Сполуку 801 отримували відповідно до Процедури i. Вихідний матеріал: Етилізоціанат.

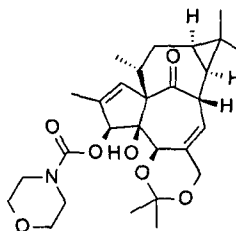


Отримання сполуки 802:

20 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N,N-диметилкарбамат) (Сполука 802)

Сполуку 802 отримували відповідно до Процедури g.

Вихідний матеріал: N,N-Диметилкарбамоїлхлорид.



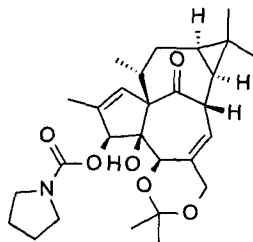
Отримання сполуки 803:

25 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(морфолін-4-карбоксилат) (Сполука 803)

Сполуку 803 отримували відповідно до Процедури g.

Вихідний матеріал: Морфолін-4-карбонілхлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,04-6,03 (м, 1H), 5,77-5,76 (м, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,23-4,12 (м, 3H), 3,97 (с, 1H), 3,70-3,63 (м, 4H), 3,50-3,47 (м, 5H), 2,52-2,47 (м, 1H), 2,34-2,25 (м, 1H), 1,78 (д, 3H), 1,77-1,70 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,94-0,85 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



5

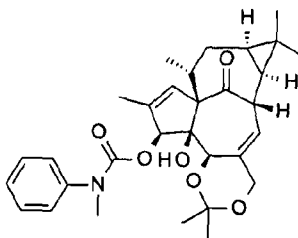
Отримання сполуки 804:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(піролідин-1-карбоксилат) (Сполука 804)

Сполуку 804 отримували відповідно до Процедури г. Вихідний матеріал: Піролідин-1-карбонілхлорид.

10

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,01 (м, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,16-4,11 (м, 3H), 3,96 (с, 1H), 3,65 (с, 1H), 3,44-3,33 (м, 4H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,33-2,44 (м, 1H), 1,90-1,85 (м, 4H), 1,79 (д, 3H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,94-0,85 (м, 1H), 0,72-0,65 (м, 1H).



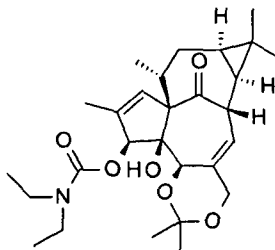
15

Отримання сполуки 805:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-фенілкарбамат) (Сполука 805)

Сполуку 805 отримували відповідно до Процедури г.

Вихідний матеріал: N-Метил-N-феніл-карбамоїлхлорид.



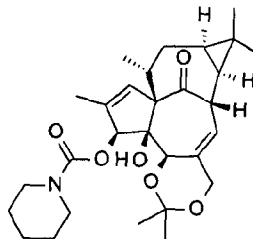
20

Отримання сполуки 806:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N,N-діетилкарбамат) (Сполука 806)

Сполуку 806 отримували відповідно до Процедури г.

Вихідний матеріал: N,N-Діетилкарбамоїлхлорид.



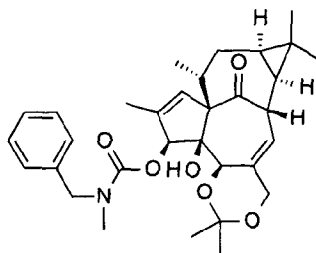
25

Отримання сполуки 807:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(піперидин-1-карбоксилат) (Сполука 807)

Сполуку 807 отримували відповідно до Процедури г.

Вихідний матеріал: Піперидин-1-карбонілхлорид.

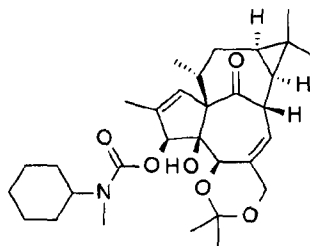


Отримання сполуки 808:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-бензил-N-метилкарбамат) (Сполука 808)

Сполуку 808 отримували відповідно до Процедури g.

- 5 Вихідний матеріал: N-Бензил-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N-бензил-N-метиламіну, відповідно до Процедури f.

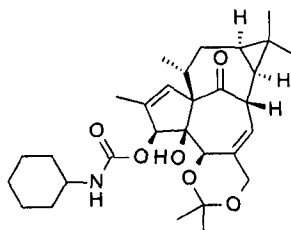


Отримання сполуки 809:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-циклогексил-N-метилкарбамат) (Сполука 809)

Сполуку 809 отримували відповідно до Процедури g.

- 10 Вихідний матеріал: N-Циклогексил-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N-циклогексил-N-метиламіну, відповідно до Процедури f.

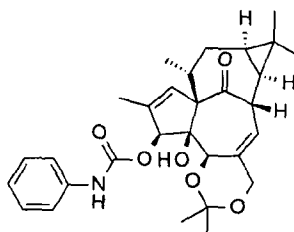


Отримання сполуки 810:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-циклогексилкарбамат) (Сполука 810)

Сполуку 810 отримували відповідно до Процедури i.

- 15 Вихідний матеріал: Циклогексилізоціанат.

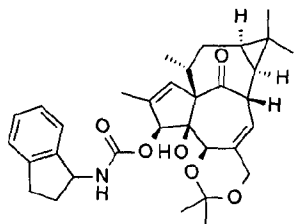


Отримання сполуки 811:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-фенілкарбамат) (Сполука 811)

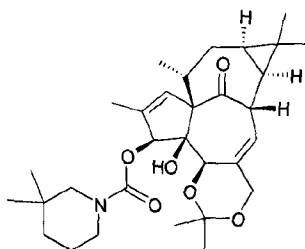
Сполуку 811 отримували відповідно до Процедури i.

- 20 Вихідний матеріал: Фенілізоціанат.

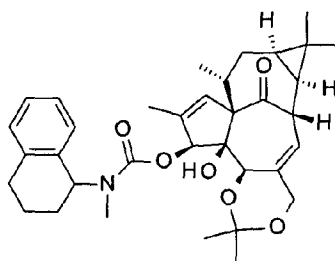


Отримання сполуки 812:

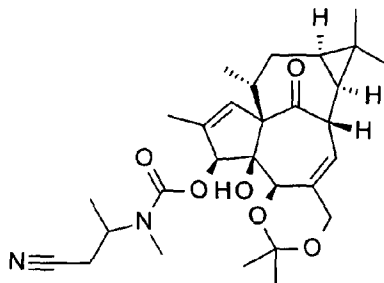
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-(індан-1-іл)карбамат) (Сполука 812)  
 Сполуку 812 отримували відповідно до Процедури і.  
 Вихідний матеріал: Ізоціанат-1-індан.



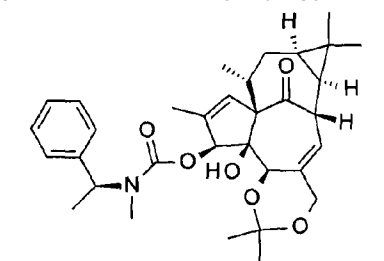
- 5 Отримання сполуки 813:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3,3-диметилпіперидин-1-карбоксилат) (Сполука 813)  
 Сполуку 813 отримували відповідно до Процедури і.  
 Вихідний матеріал: 3,3-Диметилпіперидин-1-карбонілхлорид, отриманий з 3,3-диметилпіперидину, відповідно до Процедури f.



- 10 Отримання сполуки 814:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-тетралін-1-ілкарбамат) (Сполука 814)  
 Сполуку 814 отримували відповідно до Процедури і.  
 Вихідний матеріал: N-Метил-N-тетралін-1-ілкарбамоїлхлорид, отриманий з N-метил-N-(тетралін-1-іл)аміну, відповідно до Процедури f.

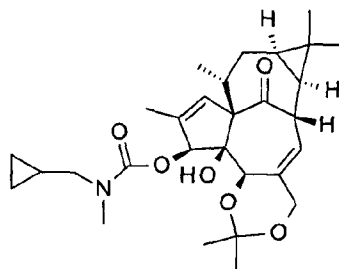


- 15 Отримання сполуки 815:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-(2-ціано-1-метилетил)-N-метилкарбамат) (Сполука 815)  
 Сполуку 815 отримували відповідно до Процедури h.  
 Вихідний матеріал: N-(2-ціано-1-метилетил)-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N-(2-ціано-1-метилетил)-N-метиламіну, відповідно до Процедури f.



- 20 Отримання сполуки 816:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-((S)-фенетил)карбамат) (Сполука 816)  
 Сполуку 816 отримували відповідно до Процедури h.  
 Вихідний матеріал: N-Метил-N-((S)-1-фенетил)карбамоїлхлорид, отриманий з N-метил-N-((S)-1-фенілетил)аміну, відповідно до Процедури f.





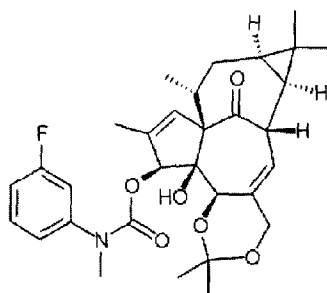
Отримання сполуки 817:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-(циклопропілметил)карбамат) (Сполука 817)

Сполуку 817 отримували відповідно до Процедури h.

5 Вихідний матеріал: N-(Циклопропілметил)-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N-(циклопропілметил)-N-метиламіну, відповідно до Процедури f.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,03-6,02 (м, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,17-4,12 (м, 3H), 3,97 (с, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,30-3,13 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,56 (ушир.с, 1H), 2,34-2,25 (м, 1H), 1,79-1,70 (м, 4H), 1,45 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,29 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,94-0,86 (м, 1H), 0,72-0,65 (м, 1H), 0,53-0,48 (м, 2H), 0,24-0,16 (м, 2H).

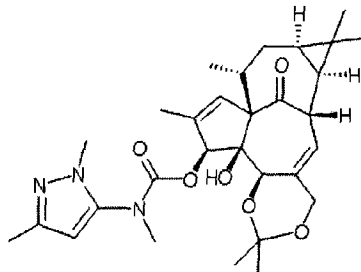


Отримання сполуки 818:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-(3-фторфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 818)

Сполуку 818 отримували відповідно до Процедури j.

15 Вихідний матеріал: N-(3-Фторфеніл)-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з 3-фтор-N-метиланіліну, відповідно до Процедури f з піридину як третинного аміну.



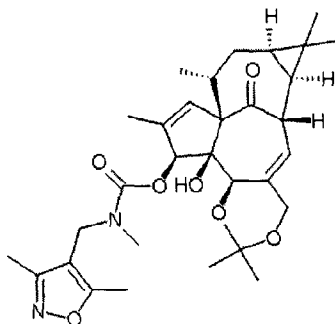
Отримання сполуки 819:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-(2,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамат) (Сполука 819)

20 Сполуку 819 отримували відповідно до Процедури h.

Вихідний матеріал: N-(2,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N,1,3-триметил-1H-піразол-5-аміну, відповідно до Процедури f.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,96 (ушир.с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 4,21-4,05 (м, 3H), 3,95 (с, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 3,11 (ушир.с, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,84-1,74 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,90-0,83 (м, 1H), 0,75 (ушир.д, 3H), 0,68-0,60 (м, 1H).



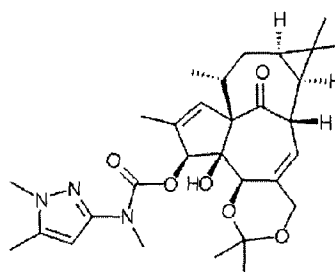
Отримання сполуки 820:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метилкарбамат) (Сполука 820)

Сполуку 820 отримували відповідно до Процедури h.

5 Вихідний матеріал: N-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил]-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з 1-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метилметанаміну, відповідно до Процедури f.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,05 (с, 1H), 5,78-5,76 (м, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,46 (ушир.с, 1H), 4,24-4,11 (м, 4H), 3,98 (с, 1H), 3,52 (с, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,50 (ушир.с, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,30-2,21 (м, 4H), 1,78 (д, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (д, 3H), 0,94-0,89 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



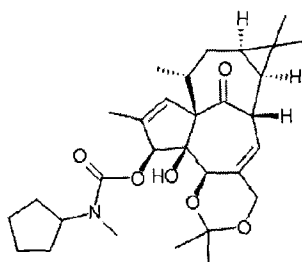
Отримання сполуки 821:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-(1,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамат) (Сполука 821)

Сполуку 821 отримували відповідно до Процедури h.

15 Вихідний матеріал: N-(1,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N, 1,5-триметилпіразол-3-аміну, відповідно до Процедури f.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,96 (ушир.с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,21-4,05 (м, 3H), 3,95 (с, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 3,11 (ушир.с, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,82-1,64 (м, 5H), 1,45 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,90-0,85 (м, 1H), 0,75 (ушир.с, 3H), 0,68-0,60 (м, 1H).

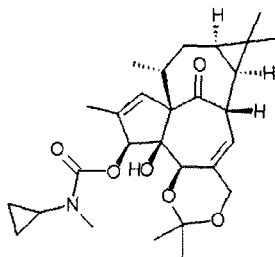


Отримання сполуки 822:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-циклопентил-N-метилкарбамат) (Сполука 822)

Сполуку 822 отримували відповідно до Процедури h.

25 Вихідний матеріал: N-Циклопентил-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N-метилциклопентанаміну, відповідно до Процедури f.



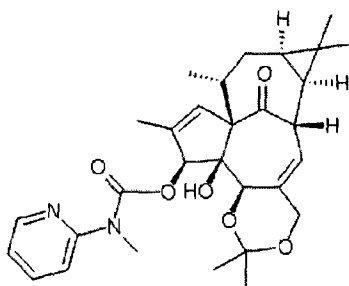
Отримання сполуки 823:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-циклопропіл-N-метилкарбамат) (Сполука 823)

Сполуку 823 отримували відповідно до Процедури h.

5 Вихідний матеріал: N-Циклопропіл-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N-метилциклопропанаміну, відповідно до Процедури f.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,04-6,01 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,17-4,12 (м, 3H), 3,98 (с, 1H), 3,52 (с, 1H), 3,27 (ушир.с, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,65-2,57 (м, 2H), 2,34-2,25 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,45 (с, 3H), 1,39 (с, 1H), 1,16-1,08 (м, 5H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,94-0,87 (м, 1H), 0,74-0,65 (м, 4H).



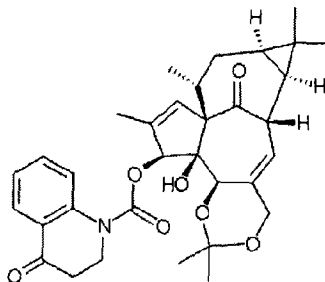
Отримання сполуки 824:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-(2-піридил)карбамат) (Сполука 824)

Сполуку 824 отримували відповідно до Процедури j.

15 Вихідний матеріал: N-Метил-N-(2-піридил)карбамоїлхлорид, отриманий з N-метилпіридин-2-аміну, відповідно до Процедури f.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38-8,36 (м, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,00-5,98 (м, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,04 (ушир.с, 1H), 4,27-4,11 (м, 3H), 3,95 (с, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 2H), 1,81 (д, 3H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,96-0,88 (м, 1H), 0,79 (д, 3H), 0,69-0,63 (м, 1H).

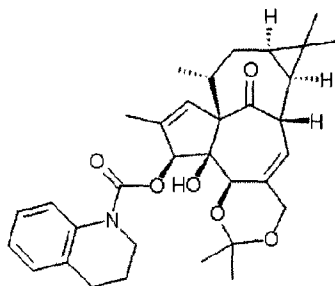


Отримання сполуки 825:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(4-оксо-2,3-дигідрохінолін-1-карбоксилат) (Сполука 825)

Сполуку 825 отримували відповідно до Процедури j.

25 Вихідний матеріал: 4-Оксо-2,3-дигідрохінолін-1-карбонілхлорид, отриманий з 2,3-дигідро-1H-хінолін-4-ону, відповідно до Процедури f.



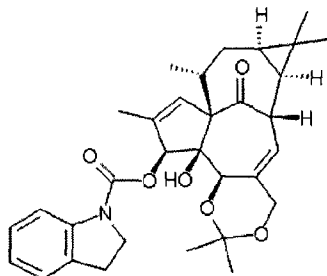
Отримання сполуки 826:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбоксилат) (Сполука 826)

Сполуку 826 отримували відповідно до Процедури j.

5 Вихідний матеріал: 3,4-Дигідро-2Н-хінолін-1-карбонілхлорид, отриманий з 1,2,3,4-тетрагідрохіноліну, відповідно до Процедури f.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (д, 1H), 7,16-6,98 (м, 3H), 6,03 (д, 1H), 5,77-5,75 (м, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,23-4,11 (м, 3H), 4,00 (с, 1H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,39 (с, 1H), 2,79 (т, 2H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 2,01-1,92 (м, 2H), 1,81 (д, 3H), 1,71-1,63 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,92-0,83 (м, 4H), 0,71-0,63 (м, 1H).



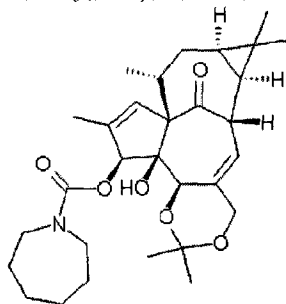
Отримання сполуки 827:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(індолін-1-карбоксилат) (Сполука 827)

Сполуку 827 отримували відповідно до Процедури j.

15 Вихідний матеріал: Індолін-1-карбонілхлорид, отриманий з індоліну, відповідно до Процедури f.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (ушир.с, 1H), 7,22-7,09 (м, 2H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,09 (ушир.с, 1H), 5,79-5,77 (м, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,25-4,12 (м, 3H), 4,08-4,02 (м, 3H), 3,50 (ушир.с, 1H), 3,18-3,10 (м, 2H), 2,64 (ушир.с, 1H), 2,34-2,24 (м, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 20 1,43 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,94-0,86 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



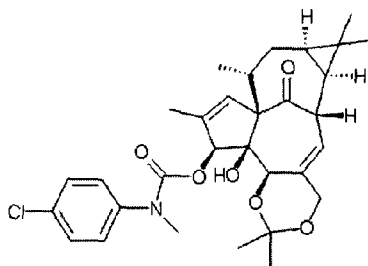
Отримання сполуки 828:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(азепан-1-карбоксилат) (Сполука 828)

Сполуку 828 отримували відповідно до Процедури j.

25 Вихідний матеріал: Азепан-1-карбонілхлорид, отриманий з азепану, відповідно до Процедури f.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,03-6,01 (м, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,17-4,12 (м, 3H), 3,97 (с, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,49-3,27 (м, 4H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,35-2,26 (м, 1H), 1,79-1,55 (м, 12H), 1,46 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,94-0,88 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



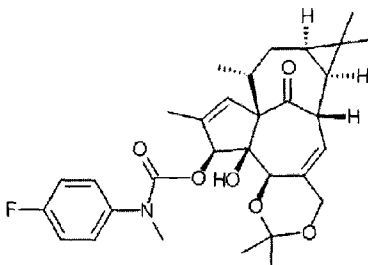
Отримання сполуки 829:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-(4-хлорфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 829)

Сполуку 829 отримували відповідно до Процедури j.

5 Вихідний матеріал: N-(4-Хлорфеніл)-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з 4-хлор-N-метиланіліну, відповідно до Процедури f.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31 (д, 2H), 7,20 (д, 2H), 5,94 (с, 1H), 5,76-5,73 (м, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,21-4,07 (м, 3H), 3,95 (с, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,22 (с, 1H), 3,14 (д, 1H), 2,17-2,07 (м, 1H), 1,75 (д, 3H), 1,63-1,57 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,90-0,83 (м, 1H), 0,76 (д, 3H), 0,69-0,61 (м, 1H).



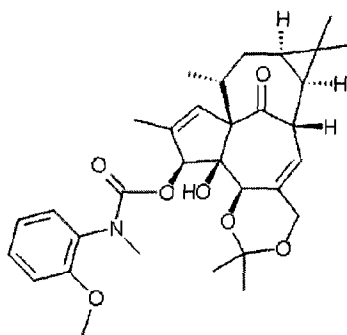
Отримання сполуки 830:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-(4-фторфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 830)

Сполуку 830 отримували відповідно до Процедури j.

15 Вихідний матеріал: N-(4-Фторфеніл)-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з 4-фтор-N-метиланіліну, відповідно до Процедури f.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24-7,19 (м, 2H), 7,06-6,98 (м, 2H), 5,92 (ушир.с, 1H), 5,76-5,73 (м, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,17-4,06 (м, 3H), 3,95 (с, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,23 (ушир.с, 1H), 3,13 (д, 1H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,74 (д, 3H), 1,63-1,57 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,92-0,83 (м, 1H), 0,73 (д, 3H), 0,69-0,61 (м, 1H).

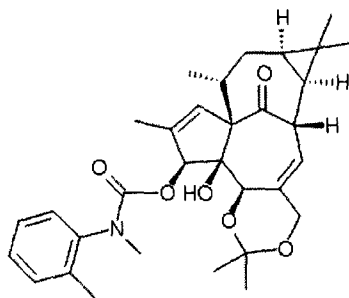


Отримання сполуки 831:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-(2-метоксифеніл)карбамат) (Сполука 831)

Сполуку 831 отримували відповідно до Процедури j.

25 Вихідний матеріал: N-(2-Метоксифеніл)-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з 2-метокси-N-метиланіліну, відповідно до Процедури f.

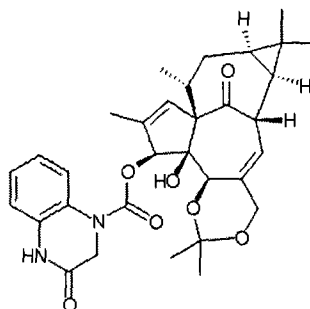


Отримання сполуки 832:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-(2-метилфеніл)карбамат) (Сполука 832)

Сполуку 832 отримували відповідно до Процедури j.

- 5 Вихідний матеріал: N-(2-Метилфеніл)- N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з 2-метил-N-метиланіліну, відповідно до Процедури f.



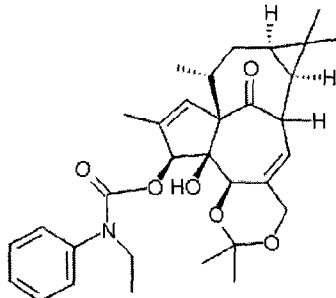
Отримання сполуки 833:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-оксо-2,4-дигідрохіноксалін-1-карбоксилат) (Сполука 833)

- 10 Сполуку 833 отримували відповідно до Процедури j.

Вихідний матеріал: 3-Оксо-2,4-дигідрохіноксалін-1-карбонілхлорид, отриманий з 3,4-дигідро-1H-хіноксалін-2-ону, відповідно до Процедури f.

- 15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,15-7,01 (м, 2H), 6,90 (дд, 1H), 6,07-6,06 (м, 1H), 5,80-5,78 (м, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,25-4,09 (м, 3H), 4,00 (с, 1H), 3,39 (с, 1H), 2,39 (ушир.с, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,92-0,84 (м, 4H), 0,71-0,63 (м, 1H).



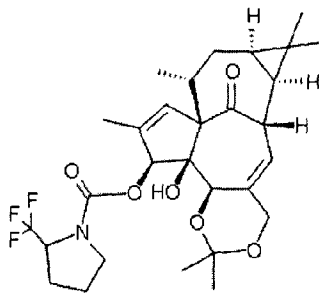
Отримання сполуки 834:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-етил-N-фенілкарбамат) (Сполука 834)

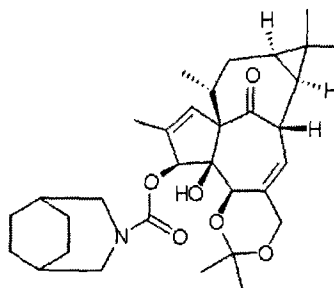
- 20 Сполуку 834 отримували відповідно до Процедури j.

Вихідний матеріал: N-етил-N-феніл-карбамоїлхлорид, отриманий з N-етиланіліну, відповідно до Процедури f.

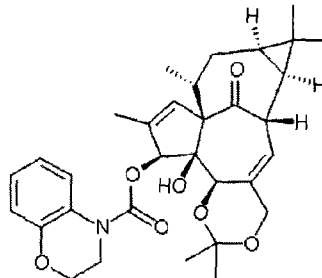
- 25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,32 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 3H), 5,89 (с, 1H), 5,73-5,70 (м, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,17-4,14 (м, 2H), 4,04 (ушир.д, 1H), 3,94-3,93 (м, 1H), 3,79-3,64 (м, 2H), 3,16 (ушир.с, 1H), 2,04-1,78 (м, 2H), 1,75 (д, 3H), 1,54-1,49 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,17 (т, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,90-0,81 (м, 1H), 0,70-0,56 (м, 4H).



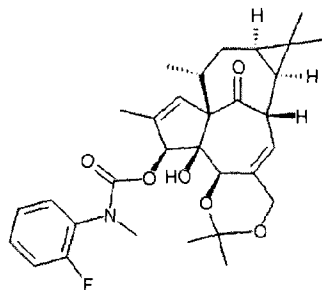
- Отримання сполуки 835:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (Сполука 835)  
 Сполуку 835 отримували відповідно до Процедури j.  
 5 Вихідний матеріал: 2-(Трифторметил)піролідин-1-карбонілхлорид, отриманий з 2-(трифторметил)піролідину, відповідно до Процедури f.



- Отримання сполуки 836:  
 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-карбоксилат) (Сполука 836)  
 10 Сполуку 836 отримували відповідно до Процедури j.  
 Вихідний матеріал: 3-Азабіцикло[3.2.2]нонан-3-карбонілхлорид, отриманий з 3-азабіцикло[3.2.2]нонану, відповідно до Процедури f.

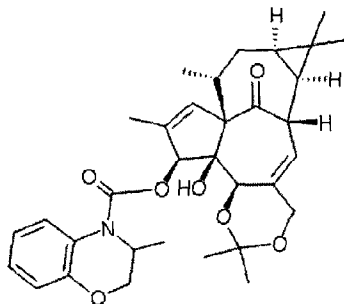


- Отримання сполуки 837:  
 15 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат) (Сполука 837)  
 Сполуку 837 отримували відповідно до Процедури j.  
 Вихідний матеріал: 2,3-Дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбонілхлорид, отриманий з 2,3-дигідро-1,4-бензоксазину, відповідно до Процедури f.



- Отримання сполуки 838:  
 20 Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-(2-фторфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 838)  
 Сполуку 838 отримували відповідно до Процедури j.  
 Вихідний матеріал: N-(2-фторфеніл)-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з 2-фтор-N-метиланіліну, відповідно до Процедури f.  
 25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,21 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 2H), 5,87 (ушир.с, 1H), 5,73-5,72

(м, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,16-4,14 (м, 2H), 4,09-4,02 (м, 1H), 3,93 (с, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,21 (с, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,73 (ушир.с, 4H), 1,52-1,45 (м, 4H), 1,38 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,88-0,82 (м, 1H), 0,65-0,55 (м, 4H).

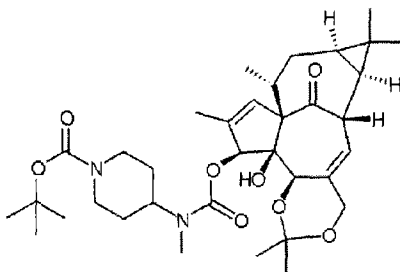


5 Отримання сполуки 839:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3-метил-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат) (Сполука 839)

Сполуку 839 (суміш діастереомерів) отримували відповідно до Процедури j.

Вихідний матеріал: 3-Метил-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбонілхлорид, отриманий з 3-метил-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазину, відповідно до Процедури f.



10

Отримання сполуки 842:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-(N-(трет-бутилоксикарбоніл-4-піперидил)карбамат) (Сполука 842)

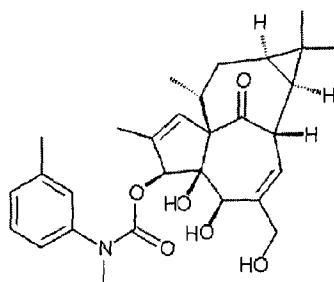
Сполуку 842 отримували відповідно до Процедури j.

15

Вихідний матеріал: трет-бутил-4-(хлоркарбоніл(метил)аміно)піперидин-1-карбоксилат, отриманий з трет-бутил-4-метиламінопіперидин-1-карбоксилату, відповідно до Процедури f.

20

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,03-6,01 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,27-4,10 (м, 5H), 3,98 (с, 1H), 3,49-3,38 (м, 2H), 3,28 (ушир.с, 1H), 2,78 (ушир.с, 4H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,32-2,24 (м, 1H), 1,79-1,55 (м, 8H), 1,46 (с, 9H), 1,45 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,94-0,87 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



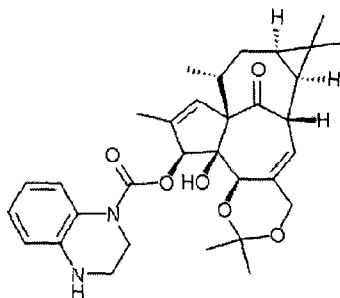
Отримання сполуки 843:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-(3-метилфеніл)карбамат) (Сполука 843)

Сполуку 843 отримували відповідно до Процедури j.

25

Вихідний матеріал: N-Метил-N-(3-метилфеніл)карбамоїлхлорид, отриманий з N, 3-диметиланіліну, відповідно до Процедури f.



Отримання сполуки 844:

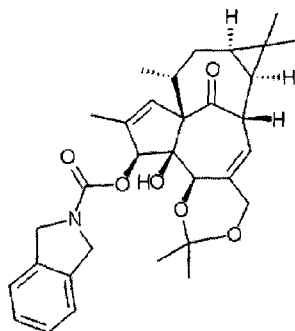
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(3,4-дигідро-2Н-хіноксалін-1-карбоксилат) (Сполука 844)

Сполуку 844 отримували відповідно до Процедури j.

5 Вихідний матеріал: 3,4- Дигідро-2Н-хіноксалін-1-карбонілхлорид, отриманий з 1,2,3,4-тетрагідрохіноксаліну, відповідно до Процедури f.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (ушир.д, 1H), 7,67 (ушир.с, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 6,07-6,06 (м, 1H), 5,81-5,79 (м, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,27-3,94 (м, 9H), 3,34 (с, 1H), 2,39 (ушир.с, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,73-1,64 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,92-0,84 (м, 4H), 0,71-0,63 (м, 1H).

10



Отримання сполуки 845:

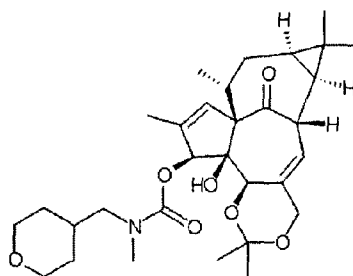
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(ізоіндолін-2-карбоксилат) (Сполука 845)

Сполуку 845 отримували відповідно до Процедури j.

15 Вихідний матеріал: ізоіндолін-2-карбонілхлорид, отриманий з ізоіндоліну, відповідно до Процедури f.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32-7,25 (м, 4H), 6,07-6,06 (м, 1H), 5,78-5,76 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,79-4,72 (м, 4H), 4,20-4,13 (м, 3H), 4,00 (с, 1H), 3,59 (с, 1H), 2,66-2,61 (м, 1H), 2,35-2,25 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,94-0,86 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).

20

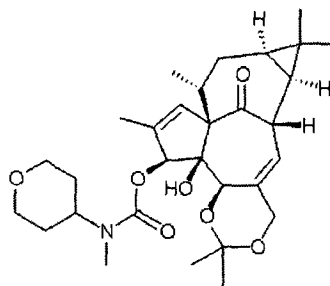


Отримання сполуки 846:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-(тетрагідропіран-4-ілметил)карбамат) (Сполука 846)

Сполуку 846 отримували відповідно до Процедури j.

25 Вихідний матеріал: N-Метил-N-(тетрагідропіран-4-ілметил)карбамоїлхлорид, отриманий з N-метил-1-тетрагідропіран-4-ілметанаміну, відповідно до Процедури f.



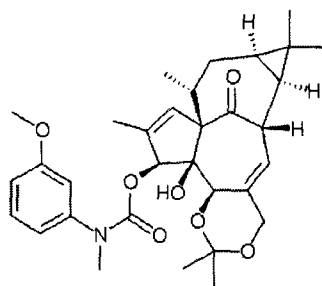
Отримання сполуки 847:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-(тетрагідропіран-4-іл)карбамат) (Сполука 847)

Сполуку 847 отримували відповідно до Процедури j.

- 5 Вихідний матеріал: N-Метил-N-(тетрагідропіран-4-іл)карбамоїлхлорид, отриманий з N-метилтетрагідропіран-4-аміну, відповідно до Процедури f.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,04-6,03 (м, 1H), 5,77-5,75 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,22-3,98 (м, 7H), 3,45 (ушир.с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,85-1,58 (м, 8H), 1,45 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,94-0,86 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



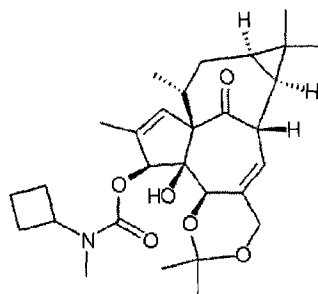
10

Отримання сполуки 848:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-(3-метоксифеніл)карбамат) (Сполука 848)

Сполуку 848 отримували відповідно до Процедури j.

- 15 Вихідний матеріал: N-Метил-N-(3-метоксифеніл)карбамоїлхлорид, отриманий з N-метил-3-метоксіаніліну, відповідно до Процедури f.

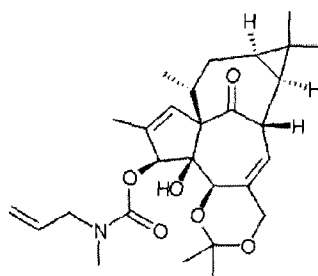


Отримання сполуки 849:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-циклобутил-N-метилкарбамат) (Сполука 849)

Сполуку 849 отримували відповідно до Процедури h.

- 20 Вихідний матеріал: N-Циклобутил-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N-метилциклобутанаміну, відповідно до Процедури f.

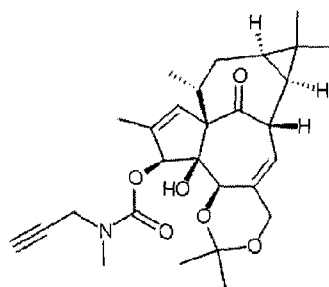


Отримання сполуки 850:

Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-аліл-N-метилкарбамат) (Сполука 850)

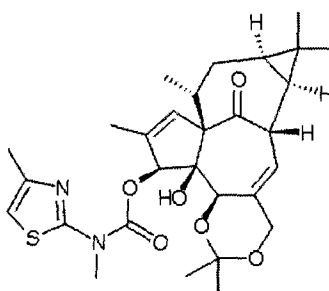
- 25 Сполуку 850 отримували відповідно до Процедури h.

Вихідний матеріал: N-Аліл-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N-метилпроп-2-ен-1-аміну, відповідно до Процедури f.



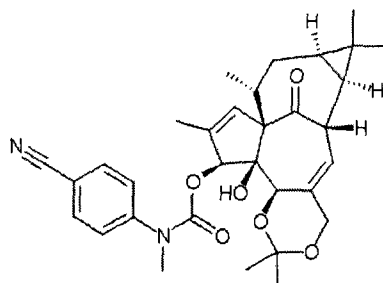
- 5 Отримання сполуки 851:  
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-проп-2-інілкарбамат) (Сполука 851)  
Сполуку 851 отримували відповідно до Процедури h.

Вихідний матеріал: N-Метил-N-проп-2-інілкарбамоїлхлорид, отриманий з N-метилпроп-2-ін-1-аміну, відповідно до Процедури f.



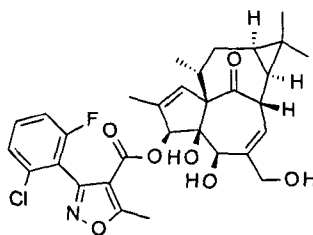
- 10 Отримання сполуки 852:  
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-метил-N-(4-метилтіазол-2-іл)карбамат) (Сполука 852)  
Сполуку 852 отримували відповідно до Процедури j.

Вихідний матеріал: N-Метил-N-(4-метилтіазол-2-іл)карбамоїлхлорид, отриманий з N, 4-диметилтіазол-2-аміну, відповідно до Процедури f.



- 15 Отримання сполуки 853:  
Інгенол-5,20-ацетонід-3-(N-(4-ціанофеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 853)  
Сполуку 853 отримували відповідно до Процедури j.

20 Вихідний матеріал: N-(4-Ціанофеніл)-N-метилкарбамоїлхлорид, отриманий з N-метил-4-ціаноаніліну, відповідно до Процедури f.

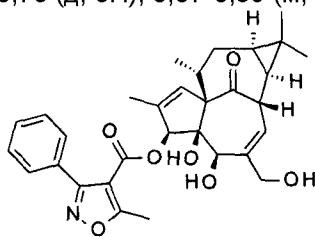


- 25 Приклад 501:  
Інгенол 3-(5-метил-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 501)  
Сполуку 501 отримували відповідно до Процедури e.

Вихідний матеріал: Сполука 601.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,34 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,02 (д, 1H),

5,85-5,84 (м, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,18-4,07 (м, 3H), 3,99-3,97 (м, 1H), 3,51 (с, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 1H), 1,64 (д, 3H), 1,59 (с, 1H), 1,03 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,90-0,82 (м, 1H), 0,73 (д, 3H), 0,67-0,59 (м, 1H).



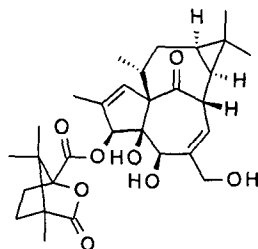
5 Приклад 502:

Інгенол 3-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 502)

Сполуку 502 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 602.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56-7,53 (м, 2H), 7,48-7,38 (м, 3H), 6,00 (д, 1H), 5,94-5,93 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,16-4,01 (м, 3H), 3,98 (д, 1H), 3,36 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,29-2,25 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,80-1,74 (м, 1H), 1,74 (д, 3H), 1,27 (с, 1H), 1,03 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,90-0,82 (м, 1H), 0,71 (д, 3H), 0,65-0,57 (м, 1H).



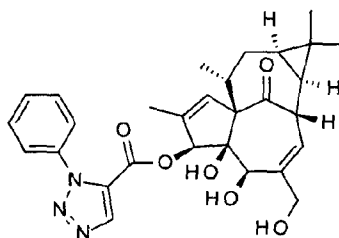
15 Приклад 503

Інгенол 3-(1S-камфанат) (Сполука 503)

Сполуку 503 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 603.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,09-6,05 (м, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,21-4,12 (м, 3H), 4,03 (д, 1H), 3,62 (с, 1H), 2,55-2,42 (м, 2H), 2,31-2,21 (м, 2H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,80 (д, 3H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,13 (с, 3H), 1,09 (с, 6H), 1,05 (с, 3H), 0,98-0,86 (м, 7H), 0,74-0,66 (м, 1H).



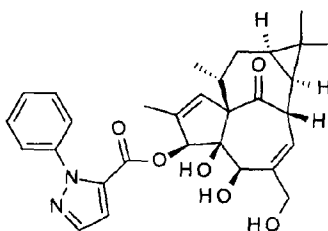
25 Приклад 504

Інгенол 3-(3-фенілтриазол-4-карбоксилат) (Сполука 504)

Сполуку 504 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 604.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,28 (с, 1H), 7,55-7,49 (м, 5H), 6,05 (м, 1H), 6,02-6,01 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,69 (д, 1H), 4,15-4,10 (м, 3H), 4,01 (м, 1H), 3,55 (с, 1H), 2,40-2,37 (м, 1H), 2,24-2,15 (м, 2H), 1,75 (д, 3H), 1,74-1,64 (м, 1H), 1,04 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,92-0,85 (м, 4H), 0,71-0,63 (м, 1H).



30

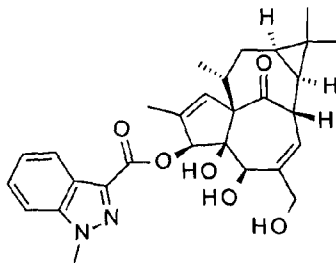
Приклад 505

Інгенол 3-(2-фенілпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 505)

Сполуку 505 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 605.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,82 (д, 1H), 7,49-7,45 (м, 5H), 7,03 (д, 1H), 5,86-5,83 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,35 (д, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,62 (т, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 2H), 3,58 (д, 1H), 2,28-2,10 (м, 2H), 1,70 (д, 3H), 1,69-1,58 (м, 1H), 1,02 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,80-0,70 (м, 4H), 0,62-0,54 (м, 1H).



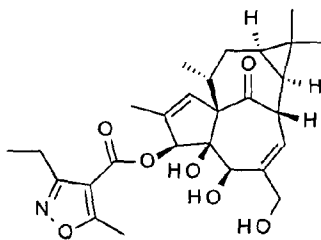
Приклад 506

Інгенол 3-(1-метиліндазол-3-карбоксилат) (Сполука 506)

10 Сполуку 506 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 606.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,15-8,12 (м, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 6,00 (м, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,90-5,89 (м, 1H), 5,51 (д, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,68 (т, 1H), 4,22-4,27 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,99-3,89 (м, 2H), 3,72 (д, 1H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,39-2,30 (м, 1H), 1,79 (д, 3H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,04 (с, 6H), 0,95 (д, 3H), 0,85-0,77 (м, 1H), 0,67-0,59 (м, 1H).



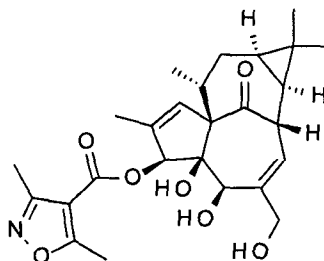
Приклад 507

Інгенол 3-(3-етил-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 507)

20 Сполуку 507 отримували відповідно до Процедури е. Сполуку 507 отримували у вигляді аморфної сполуки.

Вихідний матеріал: Сполука 607.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, CDCl $_3$ ) 6,13-6,12 (м, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,65 (ушир.с, 1H), 4,24-4,15 (м, 3H), 4,11 (с, 1H), 3,68 (с, 1H), 2,88 (кв., 2H), 2,66 (с, 3H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,34-2,15 (м, 2H), 1,83 (д, 3H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,29 (т, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,96-0,90 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



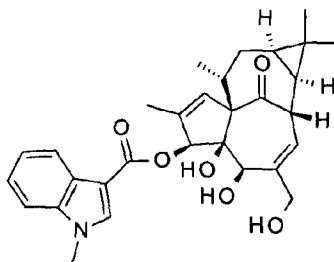
Приклад 508

Інгенол 3-(3-метил-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 508)

30 Сполуку 508 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 608.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, CDCl $_3$ ) 6,12 (м, 1H), 6,08-6,07 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,74 (м, 1H), 4,23-4,16 (м, 3H), 4,11 (с, 1H), 3,71 (с, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,36-2,26 (м, 2H), 1,84-1,71 (м, 4H), 1,07 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,95-0,89 м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



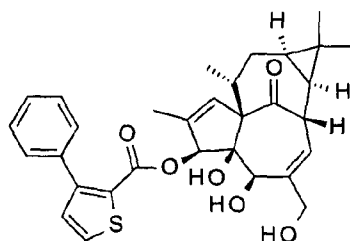
## Приклад 509

Інгенол 3-(1-метиліндол-3-карбоксилат) (Сполука 509)

Сполуку 509 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 609.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,13-8,10 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,39-7,28 (м, 3H), 6,10 (м, 1H), 6,06 (д, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,43 (ушир.с, 1H), 4,17-4,12 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,69 (с, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H), 2,41 (ушир.с, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,87 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,05-1,03 (м, 9H), 0,99-0,93 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



10

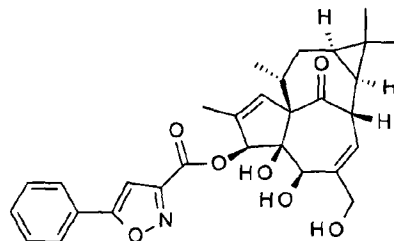
## Приклад 510

Інгенол 3-(3-фенілтіофен-2-карбоксилат) (Сполука 510)

Сполуку 510 отримували відповідно до Процедури е.

15 Вихідний матеріал: Сполука 610.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,57 (д, 1H), 7,45-7,35 (м, 5H), 7,09 (д, 1H), 5,96-5,97 (м, 1H), 5,91 (д, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,04-3,94 (м, 4H), 3,31 (с, 1H), 2,59 (ушир.с, 1H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,77 (д, 3H), 1,64-1,55 (м, 1H), 1,01 (с, 3H), 0,97 (с, 3H), 0,90-0,82 (м, 4H), 0,66-0,58 (м, 1H).



20

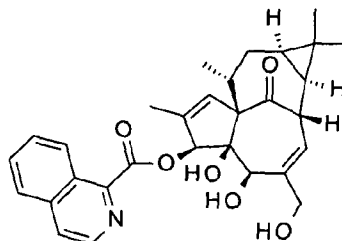
## Приклад 511

Інгенол 3-(5-фенілізоксазол-3-карбоксилат) (Сполука 511)

Сполуку 511 отримували відповідно до Процедури е.

25 Вихідний матеріал: Сполука 611.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,82-7,77 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 6,15-6,14 (м, 1H), 6,07 (д, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,20-4,09 (м, 4H), 3,86 (с, 1H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,29-2,23 (м, 1H), 1,87-1,76 (м, 4H), 1,06 (с, 3H), 1,05-1,02 (м, 6H), 1,00-0,89 (м, 1H), 0,74-0,67 (м, 1H).



30

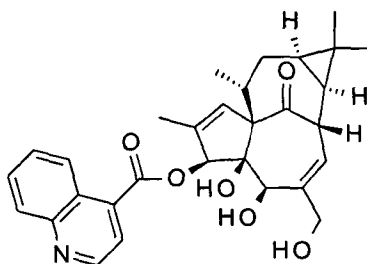
## Приклад 512

Інгенол 3-(ізохінолін-1-карбоксилат) (Сполука 512)

Сполуку 512 отримували відповідно до Процедури е. Вказану в заголовку сполуку очищали флеш-хроматографією (дихлорметан/метанол 98:2 → дихлорметан/метанол 95:5).

Вихідний матеріал: Сполука 612.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,81-7,71 (м, 2H), 6,16-6,15 (м, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,29-4,18 (м, 3H), 3,60 (д, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H), 2,45-2,36 (м, 2H), 1,94 (д, 3H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,17 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,02-0,95 (м, 4H), 0,78-0,70 (м, 1H).



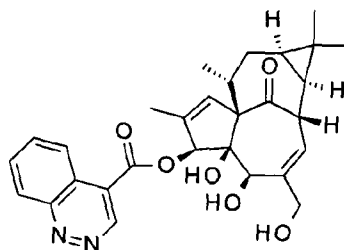
Приклад 513

Інгенол 3-(хінолін-4-карбоксилат) (Сполука 513)

Сполуку 513 отримували відповідно до Процедури е. Вказану в заголовку сполуку очищали флеш-хроматографією (дихлорметан/метанол 98:2 → дихлорметан/метанол 95:5).

Вихідний матеріал: Сполука 613.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (д, 1H), 8,84-8,80 (м, 1H), 8,20-8,17 (м, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 6,17 (м, 1H), 6,10 (д, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,76 (д, 1H), 4,29-4,19 (м, 4H), 3,84 (с, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,40-2,31 (м, 2H), 1,88 (д, 3H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,98-0,92 (м, 1H), 0,76-0,68 (м, 1H).



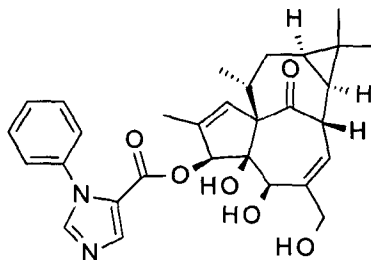
Приклад 514

Інгенол 3-(цінолін-4-карбоксилат) (Сполука 514)

Сполуку 514 отримували відповідно до Процедури е. Вказану в заголовку сполуку очищали флеш-хроматографією (дихлорметан/метанол 98:2 → дихлорметан/метанол 95:5).

Вихідний матеріал: Сполука 614.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,65 (с, 1H), 8,89-8,86 (м, 1H), 8,65-8,61 (м, 1H), 8,10-8,00 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,04 (д, 1H), 5,93-5,92 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,59 (д, 1H), 4,69 (т, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,73 (д, 1H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,93 (д, 3H), 0,85-0,79 (м, 1H), 0,69-0,61 (м, 1H).



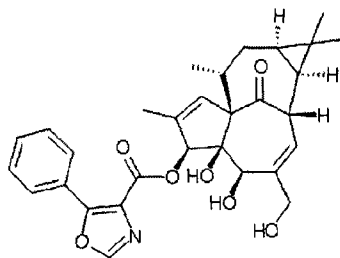
Приклад 515

Інгенол 3-(3-фенілімідазол-4-карбоксилат) (Сполука 515)

Сполуку 515 отримували відповідно до Процедури е. Вказану в заголовку сполуку очищали флеш-хроматографією (дихлорметан/метанол 98:2 → дихлорметан/метанол 95:5).

Вихідний матеріал: Сполука 615.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,37-7,32 (м, 2H), 6,00-5,98 (м, 2H), 5,61 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,53 (д, 1H), 4,14-4,10 (м, 3H), 3,98 (ушир.с, 1H), 3,53 (с, 1H), 2,65 (ушир.с, 1H), 2,30-2,15 (м, 2H), 1,73-1,65 (м, 4H), 1,04 (с, 6H), 0,93-0,85 (м, 4H), 0,71-0,63 (м, 1H).



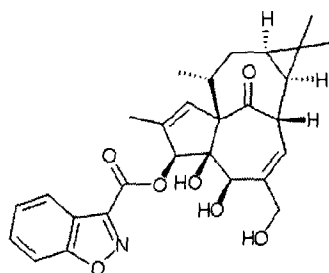
## Приклад 516

Інгенол 3-(5-фенілоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 516)

Сполуку 516 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 616.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (с, 1H), 7,92-7,88 (м, 2H), 7,53-7,48 (м, 3H), 5,92 (с, 1H), 5,90 (д, 1H), 5,86-5,85 (м, 1H), 5,42 (д, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,63 (т, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,98-3,85 (м, 2H), 3,64 (д, 1H), 2,25-2,10 (м, 2H), 1,75 (д, 3H), 1,51-1,44 (м, 1H), 1,01 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,77-0,70 (м, 4H), 0,58-0,50 (м, 1H).



10

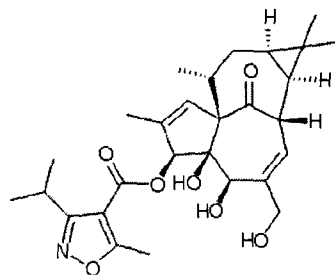
## Приклад 517

Інгенол 3-(1,2-бензоксазол-3-карбоксилат) (Сполука 517)

Сполуку 517 отримували відповідно до Процедури е.

15 Вихідний матеріал: Сполука 617.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,17-8,14 (м, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 1H), 6,19-6,18 (м, 1H), 6,09-6,08 (м, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,26-4,16 (м, 3H), 4,12 (ушир.с, 1H), 3,80 (с, 1H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 2H), 1,90 (д, 3H), 1,86-1,74 (м, 1H), 1,06-1,03 (м, 9H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



20

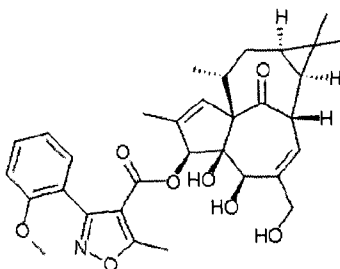
## Приклад 518

Інгенол 3-(3-ізопропіл-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 518)

Сполуку 518 отримували відповідно до Процедури е.

25 Вихідний матеріал: Сполука 618.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,13-6,12 (м, 1H), 6,08-6,07 (д, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,67 (д, 1H), 4,23-4,18 (м, 3H), 4,11 (ушир.с, 1H), 3,69 (с, 1H), 3,44 (септет, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,60-2,51 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 2H), 1,83 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,33 (д, 3H), 1,32 (д, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,96-0,86 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



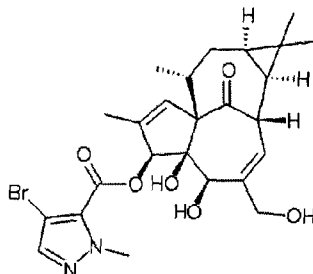
## Приклад 519

Інгенол 3-(3-(2-метоксифеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 519)

Сполуку 519 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 619.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,46-7,36 (м, 2H), 7,04 (дт, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,01 (д, 1H), 5,91-5,90 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,14-4,06 (м, 2H), 3,98 (дд, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,26 (с, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,26-2,21 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,72 (д, 3H), 1,65-1,61 (м, 1H), 1,55-1,46 (м, 1H), 1,04 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,90-0,83 (м, 1H), 0,74 (д, 3H), 0,65-0,57 (м, 1H).



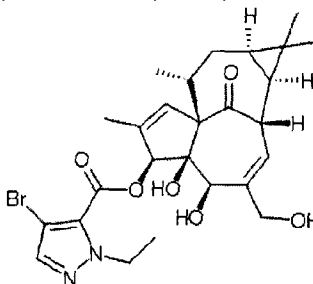
## 10 Приклад 520

Інгенол 3-(4-бром-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 520)

Сполуку 520 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 620.

- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,52 (с, 1H), 6,15-6,14 (м, 1H), 6,08 (д, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,21-4,05 (м, 7H), 3,85 (с, 1H), 2,77-2,73 (м, 1H), 2,30-2,17 (м, 2H), 1,87 (д, 3H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



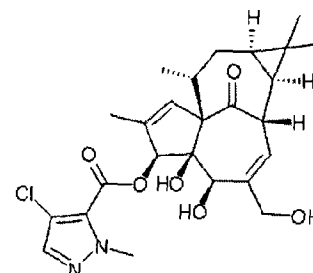
## Приклад 521

Інгенол 3-(4-бром-2-етилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 521)

- 20 Сполуку 521 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 621.

- 25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,54 (с, 1H), 6,15-6,13 (м, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,68-4,55 (м, 2H), 4,24-4,13 (м, 4H), 4,07 (д, 1H), 3,87 (с, 1H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 2H), 1,87 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,44 (т, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



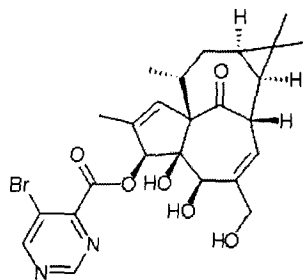
## Приклад 522

Інгенол 3-(4-хлор-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 522)

Сполуку 522 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 622.

- 30  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,48 (с, 1H), 6,14-6,13 (м, 1H), 6,09-6,06 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,23-4,11 (м, 7H), 4,07-4,05 (д, 1H), 3,83 (с, 1H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,31-2,20 (м, 2H), 1,87 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,97-0,87 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



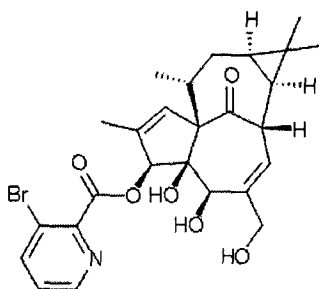
## Приклад 523

Інгенол 3-(5-бромпіримідин-4-карбоксилат) (Сполука 523)

Сполуку 523 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 623.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,21 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 6,16-6,14 (м, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,22-4,12 (м, 4H), 4,06-4,04 (м, 2H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,33-2,24 (м, 2H), 1,90 (д, 3H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98-0,90 (м, 4H), 0,75-0,67 (м, 1H).



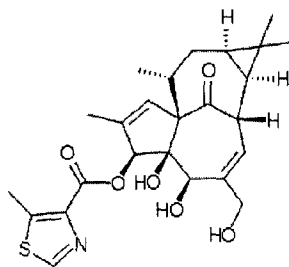
## 10 Приклад 524

Інгенол 3-(3-бромпіридин-2-карбоксилат) (Сполука 524)

Сполуку 524 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 624.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,58 (дд, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,34 (дд, 1H), 6,11-6,13 (м, 1H), 6,07-6,05 (м, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,74 (д, 1H), 4,21-4,15 (м, 3H), 4,00 (д, 1H), 3,69 (д, 1H), 2,56-2,48 (м, 2H), 2,34-2,24 (м, 1H), 1,91 (д, 3H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,12 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98-0,92 (м, 4H), 0,75-0,67 (м, 1H).



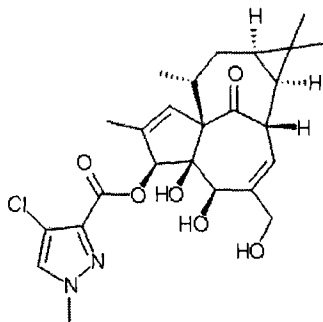
## 20 Приклад 525

Інгенол 3-(5-метилтіазол-4-карбоксилат) (Сполука 525)

Сполуку 525 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 625.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,59 (с, 1H), 6,10-6,05 (м, 2H), 5,70 (с, 1H), 4,21-4,14 (м, 4H), 4,04 (с, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,66-2,59 (м, 2H), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,86 (д, 3H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,98-0,91 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



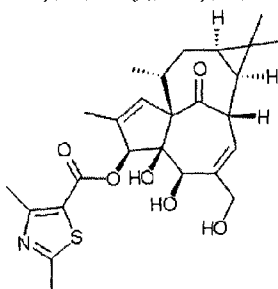
## Приклад 526

Інгенол 3-(4-хлор-1-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 526)

Сполуку 526 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 626.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,47 (с, 1H), 6,10-6,05 (м, 2H), 5,82 (с, 1H), 4,18-4,12 (м, 3H), 4,04 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,87 (с, 1H), 3,79 (д, 1H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,34-2,21 (м, 2H), 1,87 (д, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,98-0,92 (м, 1H), 0,74-0,67 (м, 1H).



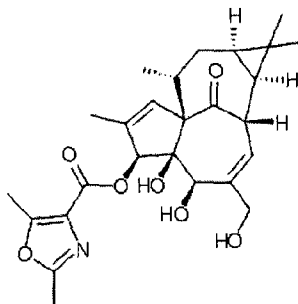
## 10 Приклад 527

Інгенол 3-(2,4-диметилтіазол-5-карбоксилат) (Сполука 527)

Сполуку 527 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 627.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,10-6,08 (м, 1H), 6,07-6,05 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,21-4,15 (м, 3H), 4,08 (с, 1H), 3,62 (д, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,62-2,54 (м, 2H), 2,32-2,25 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



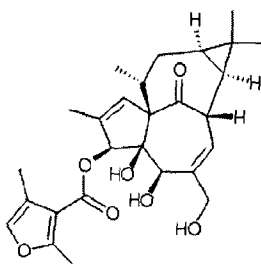
## 20 Приклад 528

Інгенол 3-(2,5-диметилзоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 528)

Сполуку 528 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 628.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,03-6,00 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 4,51-4,47 (м, 2H), 4,25-4,10 (м, 3H), 4,02 (ушир.с, 1H), 3,55 (с, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,57-2,54 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,95-0,88 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



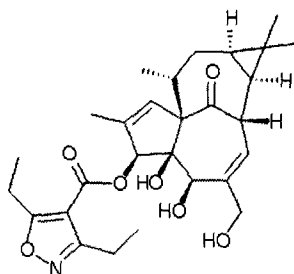
Приклад 529

Інгенол 3-(2,4-диметилфуран-3-карбоксилат) (Сполука 529)

5 Сполуку 529 отримували відповідно до Процедури е. Сполуку 529 отримували у вигляді аморфної сполуки.

Вихідний матеріал: Сполука 629.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,06 (кв., 1H), 6,09-6,06 (м, 2H), 5,62 (м, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,19-4,13 (м, 3H), 4,12-4,09 (м, 1H), 3,66 (с, 1H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,39 (т, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,12 (д, 3H), 1,83 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,98-0,90 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



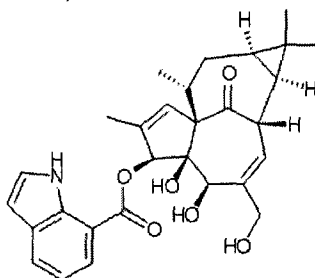
Приклад 530

Інгенол 3-(3,5-діетилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 530)

15 Сполуку 530 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 630.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,14-6,12 (м, 1H), 6,08-6,07 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,23-4,18 (м, 3H), 4,12-4,11 (м, 1H), 3,69 (с, 1H), 3,09 (дкв., 2H), 2,89 (дкв., 2H), 2,59-2,52 (м, 1H), 2,35-2,25 (м, 2H), 1,83 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,31 (т, 3H), 1,29 (т, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,96-0,89 (м, 1H), 0,74-0,65 (м, 1H); спостерігається 0,5 моль етилацетату: 4,12 (кв., 0,5×2H), 2,04 (с, 0,5×3H), 1,26 (т, 0,5×3H).



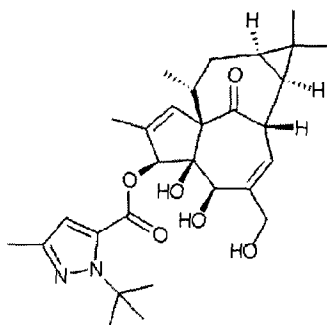
Приклад 531

Інгенол 3-(1H-індол-7-карбоксилат) (Сполука 531)

25 Сполуку 531 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 631.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,13 (ушир.с, 1H), 7,90-7,85 (м, 2H), 7,31-7,29 (м, 1H), 7,18 (т, 1H), 6,62-6,60 (м, 1H), 6,13-6,12 (м, 1H), 6,08 (д, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,69 (д, 1H), 4,27-4,16 (м, 4H), 3,85 (с, 1H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,43 (ушир.с, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H), 1,88 (д, 3H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,04 (д, 3H), 0,98-0,92 (м, 1H), 0,76-0,68 (м, 1H)



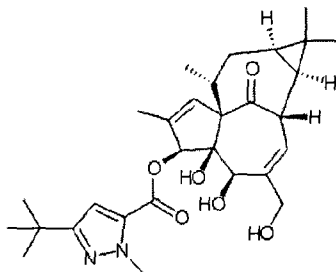
## Приклад 532

Інгенол 3-(2-трет-бутил-5-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 532)

Сполуку 532 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 632.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,65 (с, 1H), 6,09-6,06 (м, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,20-4,13 (м, 3H), 4,08 (д, 1H), 3,54 (с, 1H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,33-2,24 (м, 5H), 1,82 (д, 3H), 1,80-1,75 (м, 1H), 1,70 (с, 9H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,98-0,91 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



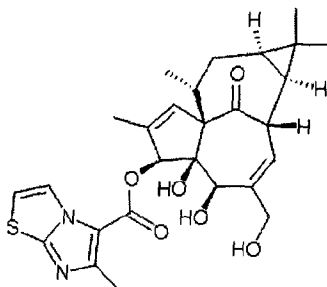
## 10 Приклад 533

Інгенол 3-(5-трет-бутил-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 533)

Сполуку 533 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 633.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,63 (с, 1H), 6,12-6,10 (м, 1H), 6,08-6,06 (д, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,20-4,15 (м, 3H), 4,13 (с, 3H), 4,10 (д, 1H), 3,62 (с, 1H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,40 (т, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,31 (с, 9H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (д, 3H), 0,97-0,91 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



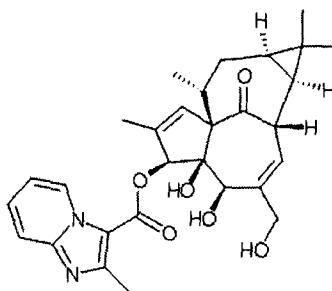
## 20 Приклад 534

Інгенол 3-(6-метилімідазо[2,1-в]тіазол-5-карбоксилат) (Сполука 534)

Сполуку 534 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 634.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,09 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,15-6,13 (м, 1H), 6,08 (д, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,24-4,17 (м, 4H), 4,14-4,13 (м, 1H), 3,80 (ушир.с, 1H), 2,63-2,59 (м, 5H), 2,33-2,25 (м, 1H), 1,86 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



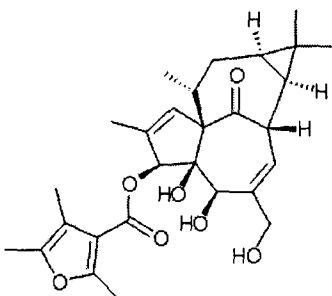
## Приклад 535

Інгенол 3-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат) (Сполука 535)

Сполуку 535 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 635.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9,37 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,06-7,01 (м, 1H), 6,19-6,08 (м, 2H), 5,80 (с, 1H), 4,33-4,17 (м, 4H), 3,43 (ушир.с, 2H), 2,72-2,63 (м, 4H), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,88 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (д, 3H), 0,97-0,85 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



10

## Приклад 536

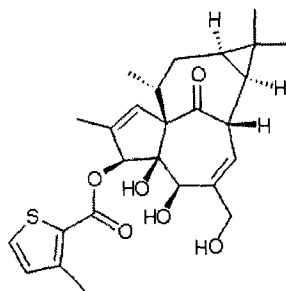
Інгенол 3-(2,4,5-триметилфуран-3-карбоксилат) (Сполука 536)

Сполуку 536 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 636.

15

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,07-6,04 (м, 2H), 5,63 (с, 1H), 4,65 (д, 1H), 4,20-4,14 (м, 3H), 4,09 (д, 1H), 3,71 (с, 1H), 2,80 (т, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,82 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,94-0,90 (м, 1H), 0,72-0,65 (м, 1H).



20

## Приклад 537

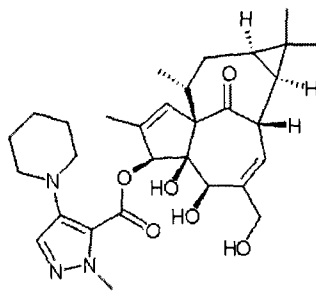
Інгенол 3-(3-метилтіофен-2-карбоксилат) (Сполука 537)

Сполуку 537 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 637.

25

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,42 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 6,06-6,04 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,49 (ушир.с, 1H), 4,22-4,12 (м, 3H), 4,09-4,08 (м, 1H), 3,63 (с, 1H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,32-2,22 (м, 1H), 1,84 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,96-0,90 (м, 1H), 0,73-0,66 (м, 1H).



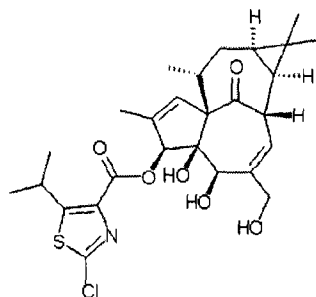
## Приклад 538

Інгенол 3-(2-метил-4-(1-піперидил)піразол-3-карбоксилат) (Сполука 538)

Сполуку 538 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 638.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,36 (с, 1H), 6,10-6,07 (м, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,23-4,13 (м, 3H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (с, 1H), 2,97-2,82 (м, 4H), 2,68-2,62 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,87 (д, 3H), 1,84-1,59 (м, 8H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,98-0,94 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



10

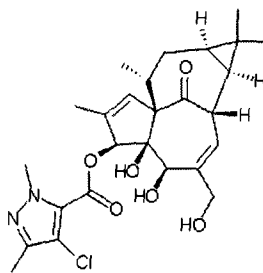
## Приклад 539

Інгенол 3-(2-хлор-5-ізопропілтіазол-4-карбоксилат) (Сполука 539)

Сполуку 539 отримували відповідно до Процедури е.

15 Вихідний матеріал: Сполука 639.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,09-6,05 (м, 2H), 5,77 (с, 1H), 4,19-4,08 (м, 5H), 4,04-3,98 (м, 2H), 2,64-2,55 (м, 2H), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,85 (д, 3H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,34 (д, 3H), 1,32 (д, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,97-0,91 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



20

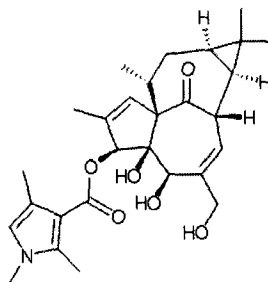
## Приклад 540

Інгенол 3-(4-хлор-2,5-диметилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 540)

Сполуку 540 отримували відповідно до Процедури е.

25 Вихідний матеріал: Сполука 640.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,14-6,12 (м, 1H), 6,08-6,06 (м, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,21-4,04 (м, 8H), 3,85 (с, 1H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,42 (ушир.с, 1H), 2,30-2,21 (м, 4H), 1,86 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



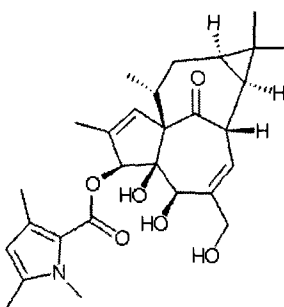
## Приклад 541

Інгенол 3-(1,2,4-триметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 541)

Сполуку 541 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 641.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,29 (м, 1H), 6,06-6,03 (м, 2H), 5,55 (с, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,16-4,08 (м, 4H), 3,68 (с, 1H), 3,47 (с, 3H), 2,63-2,52 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,29-2,20 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,83 (д, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,99-0,93 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



10

## Приклад 542

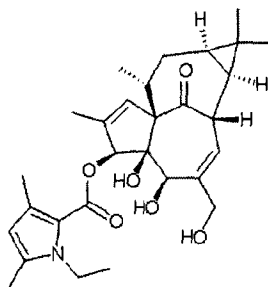
Інгенол 3-(1,3,5-триметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 542)

Сполуку 542 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 642.

15

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,06-6,05 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,17-4,08 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,70 (с, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,44 (т, 1H), 2,29-2,24 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 1,83 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,95-0,90 (м, 1H), 0,72-0,65 (м, 1H).



20

## Приклад 543

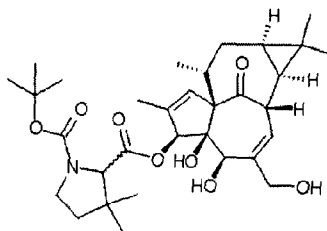
Інгенол 3-(1-етил-3,5-диметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 543)

Сполуку 543 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 643.

25

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,07-6,05 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,32-4,24 (м, 2H), 4,17-4,09 (м, 4H), 3,67 (с, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,36-2,34 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 7H), 1,84 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,27 (т, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,95-0,90 (м, 1H), 0,72-0,65 (м, 1H).

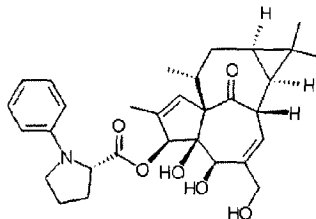


## Приклад 544

Інгенол 3-(1-трет-бутилоксикарбоніл-3,3-диметилпіролідин-2-карбоксилат) (Сполука 544)

Сполуку 544 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 644.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) показав суміш сполук.

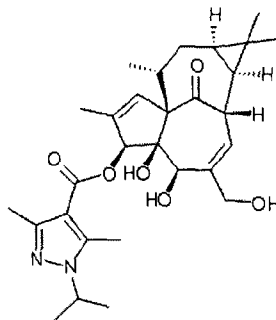
## Приклад 545

Інгенол 3-((2S)-1-фенілпіролідин-2-карбоксилат) (Сполука 545)

10 Сполуку 545 отримували відповідно до Процедури е з наступними змінами: Тетрагідрофуран заміняли метанолом, і час реакції при кімнатній температурі становив 0,5 год.

Вихідний матеріал: Сполука 645.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,27-7,21 (м, 2H), 6,72 (т, 1H), 6,54 (д, 2H), 6,01-5,99 (м, 1H), 5,96 (д, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,43 (дд, 1H), 4,13-4,03 (м, 2H), 3,88-3,83 (м, 2H), 3,49-3,37 (м, 3H), 2,70 (с, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 2H), 2,13-1,96 (м, 3H), 1,75 (д, 3H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,49-1,40 (м, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,89-0,81 (м, 4H), 0,62-0,54 (м, 1H).



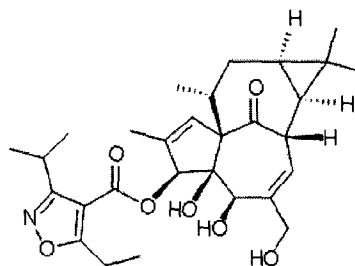
## Приклад 546

Інгенол 3-(1-ізопропіл-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 546)

20 Сполуку 546 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 646.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,07-6,04 (м, 2H), 5,61 (с, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,43 (септет, 1H), 4,19-4,10 (м, 4H), 3,70 (с, 1H), 2,70 (т, 1H), 2,62-2,58 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,46 (д, 6H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,97-0,90 (д, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



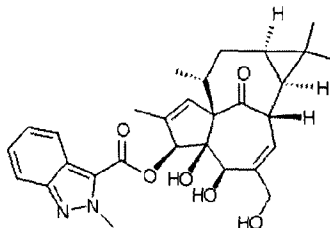
## Приклад 547

Інгенол 3-(5-етил-3-ізопропілізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 547)

Сполуку 547 отримували відповідно до Процедури е з наступними змінами: Тетрагідрофуран заміняли метанолом, і час реакції при кімнатній температурі становив 0,5 год.

Вихідний матеріал: Сполука 647.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,13-6,12 (м, 1H), 6,08-6,06 (д, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,75 (д, 1H), 4,23-4,17 (м, 3H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,70 (с, 1H), 3,45 (септет, 1H), 3,12-3,04 (м, 2H), 2,58-2,46 (м, 2H), 2,35-2,26 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,33 (д, 3H), 1,32 (д, 3H), 1,30 (т, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,96-0,89 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



Приклад 548

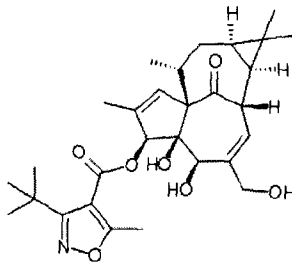
- 10 Інгенол 3-(2-метиліндазол-3-карбоксилат) (Сполука 548)

Сполуку 548 отримували відповідно до Процедури е з наступними змінами:

Тетрагідрофуран заміняли метанолом, і час реакції при кімнатній температурі становив 0,5 год.

Вихідний матеріал: Сполука 648.

- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,97-7,94 (м, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 6,22-6,21 (м, 1H), 6,10-6,08 (м, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,75 (д, 1H), 4,54 (с, 3H), 4,26-4,18 (м, 4H), 3,80 (с, 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 2,32-2,22 (м, 2H), 1,91 (д, 3H), 1,75-1,67 (м, 1H), 1,07 (д, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



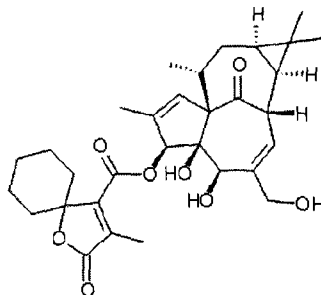
- 20 Приклад 549

Інгенол 3-(5-метил-3-трет-бутил-ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 549)

Сполуку 549 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 649.

- 25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,13-6,11 (м, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,66 (ушир.с, 1H), 4,22-4,15 (м, 3H), 4,12 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 2H), 1,83 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,07 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,96-0,89 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



Приклад 550

- 30 Інгенол 3-(2-метил-3-оксо-4-оксаспіро[4.5]дец-1-ен-1-карбоксилат) (Сполука 550)

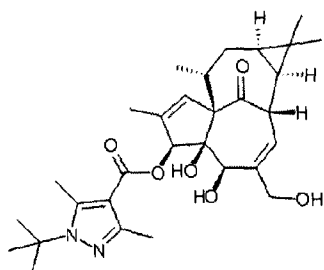
Сполуку 550 отримували відповідно до Процедури е з наступними змінами:

Тетрагідрофуран заміняли метанолом, і час реакції при кімнатній температурі становив 0,5 год.

Вихідний матеріал: Сполука 650.

- 35  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,15-6,13 (м, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,26-4,11 (м, 4H), 3,72 (с, 1H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,45-2,42 (м, 1H), 2,31-2,13 (м, 5H), 1,95-1,90 (м, 1H),

1,82 (д, 3H), 1,78-1,67 (м, 7H), 1,58-1,50 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,95-0,89 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



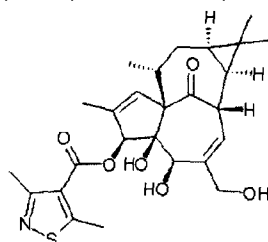
Приклад 551

5 Інгенол 3-(1-трет-бутил-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 551)

Сполуку 551 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 651.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,08-6,05 (м, 2H), 5,58 (с, 1H), 4,47 (ушир.с, 1H), 4,17-4,10 (м, 4H), 3,65 (с, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,36-2,21 (м, 5H), 1,83 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,65 (с, 9H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,96-0,91 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).

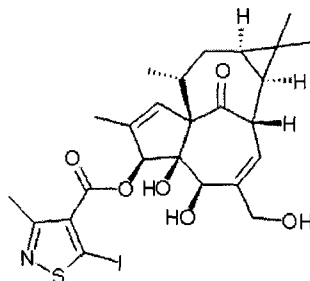


Приклад 552

15 Інгенол 3-(3,5-диметилізотіазол-4-карбоксилат) (Сполука 552)

Сполуку 552 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 652.



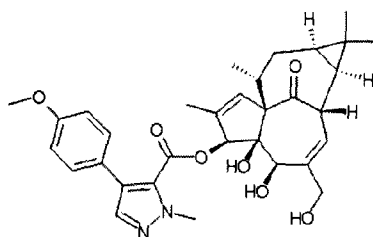
Приклад 553

20 Інгенол 3-(5-йод-3-метил-ізотіазол-4-карбоксилат) (Сполука 553)

Сполуку 553 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 653.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,16-6,14 (м, 1H), 6,08 (д, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,25-4,12 (м, 4H), 3,75 (с, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 2H), 1,90 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,96-0,90 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



25 Приклад 554

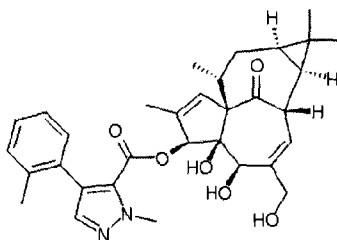
Інгенол 3-(4-(4-метоксифеніл)-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 554)

Сполуку 554 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 654.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,43 (с, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 2H), 6,02-6,00 (м, 1H),

5,95-5,93 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,16-4,08 (м, 4H), 4,02-3,95 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,23 (с, 1H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,75 (д, 3H), 1,58-1,55 (м, 1H), 1,50-1,41 (м, 1H), 1,02 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,90-0,83 (м, 1H), 0,69 (д, 3H), 0,63-0,55 (м, 1H).



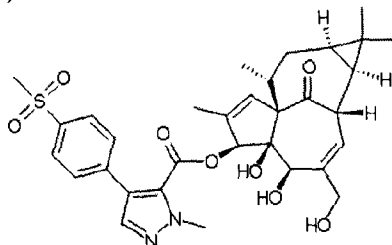
5 Приклад 555

Інгенол 3-(4-(2-метилфеніл)-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 555)

Сполуку 555 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 655.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,37 (с, 1H), 7,24-7,11 (м, 4H), 6,00-5,98 (м, 1H), 5,87-5,85 (м, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,25 (с, 3H), 4,16-4,06 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 3H), 3,00 (с, 1H), 2,36 (ушир.с, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,66 (д, 3H), 1,61-1,48 (м, 2H), 1,04 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,90-0,83 (м, 1H), 0,72 (д, 3H), 0,65-0,57 (м, 1H).



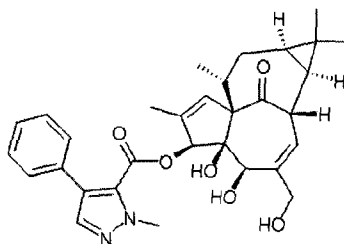
15 Приклад 556

Інгенол 3-(2-метил-4-(4-метилсульфонілфеніл)піразол-3-карбоксилат) (Сполука 556)

Сполуку 556 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 656.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,91 (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 7,51 (с, 1H), 6,02-6,01 (д, 1H), 5,96-5,95 (м, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,25 (с, 3H), 4,16-4,03 (м, 5H), 3,62 (ушир.с, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,14-2,05 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 1H), 1,71 (д, 3H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,33-1,29 (м, 1H), 1,02 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,90-0,80 (м, 1H), 0,68 (д, 3H), 0,65-0,57 (м, 1H).



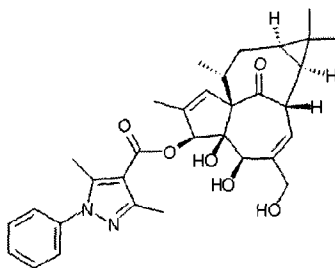
25 Приклад 557

Інгенол 3-(2-метил-4-фенілпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 557)

Сполуку 557 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 657.

30  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,47 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 5H), 6,01 (д, 1H), 5,92-5,91 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,16-4,11 (м, 2H), 4,01-3,95 (м, 3H), 3,17 (с, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,72 (д, 3H), 1,64-1,59 (м, 1H), 1,49-1,41 (м, 1H), 1,03 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,88-0,81 (м, 1H), 0,67 (д, 3H), 0,63-0,55 (м, 1H).



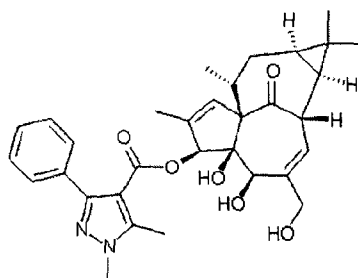
Приклад 558

Інгенол 3-(3,5-диметил-1-фенілпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 558)

Сполуку 558 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 658.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,53-7,37 (м, 5H), 6,10-6,09 (м, 1H), 6,07-6,05 (м, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,70 (д, 1H), 4,22-4,11 (м, 4H), 3,75 (с, 1H), 2,72-2,61 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,35-2,25 (м, 1H), 1,86 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,98-0,90 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



10

Приклад 559

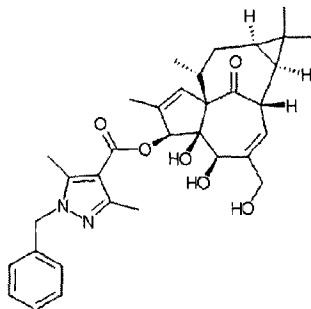
Інгенол 3-(1,5-диметил-3-фенілпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 559)

Сполуку 559 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 659.

15

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,49-7,45 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 3H), 5,98 (д, 1H), 5,89-5,87 (м, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,11-4,08 (м, 2H), 3,99-3,94 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,21 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,46 (ушир.с, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,73 (д, 3H), 1,71-1,64 (м, 1H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,02 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,90-0,84 (м, 1H), 0,68 (д, 3H), 0,63-0,55 (м, 1H).



20

Приклад 560

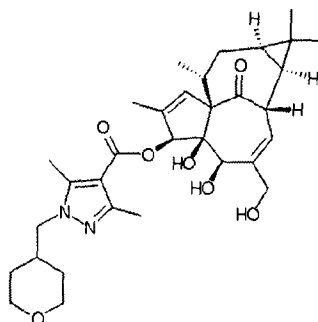
Інгенол 3-(1-бензил-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 560)

Сполуку 560 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 660.

25

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,37-7,28 (м, 3H), 7,16-7,13 (м, 2H), 6,08-6,05 (м, 2H), 5,61 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,52 (ушир.с, 1H), 4,18-4,10 (м, 4H), 3,67 (с, 1H), 2,61-2,56 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,44-2,41 (с, 4H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,94-0,86 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



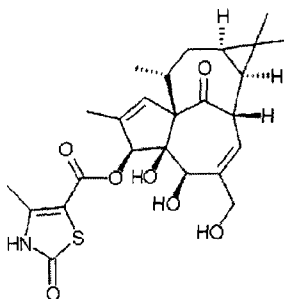
## Приклад 561

Інгенол 3-(3,5-диметил-1-(тетрагідропіран-4-ілметил)піразол-4-карбоксилат) (Сполука 561)

Сполуку 561 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 661.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,08-6,05 (м, 2H), 5,60 (с, 1H), 4,53 (ушир.с, 1H), 4,17-4,11 (м, 4H), 4,00-3,95 (м, 2H), 3,87 (д, 2H), 3,67 (с, 1H), 3,40-3,32 (м, 2H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,51 (3, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,32-2,13 (м, 2H), 1,84 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,55-1,35 (м, 5H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (3, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,95-0,85 (м, 1H), 0,73-0,66 (м, 1H).



10

## Приклад 562

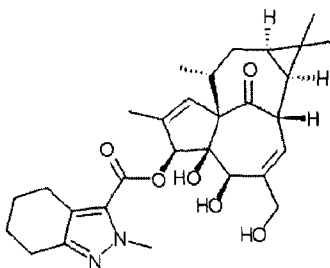
Інгенол 3-(4-метил-2-оксо-3H-тіазол-5-карбоксилат) (Сполука 562)

Сполуку 562 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 662.

15

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 11,91 (ушир.с, 1H), 5,93 (м, 1H), 5,88-5,86 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,41 (д, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,64 (т, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,98-3,85 (м, 2H), 3,63-3,58 (м, 1H), 2,56-2,51 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,33-2,26 (м, 1H), 1,78-1,64 (м, 4H), 1,03 (с, 6H), 0,89 (д, 3H), 0,81-0,74 (м, 1H), 0,65-0,57 (м, 1H).



20

## Приклад 563

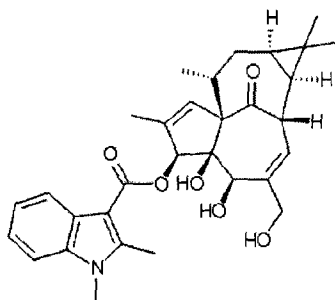
Інгенол 3-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-3-карбоксилат) (Сполука 563)

Сполуку 563 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 663.

25

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,12-6,10 (м, 1H), 6,08-6,06 (м, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,23-4,11 (м, 7H), 3,71 (с, 1H), 2,71-2,57 (м, 6H), 2,34-2,24 (м, 1H), 1,84 (д, 3H), 1,81-1,70 (м, 5H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,96-0,88 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



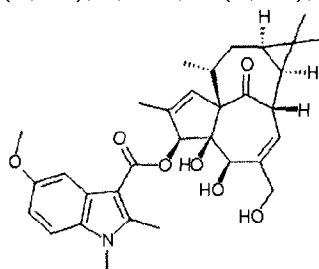
## Приклад 564

Інгенол 3-(1,2-диметиліндол-3-карбоксилат) (Сполука 564)

Сполуку 564 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 664.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,04-8,01 (м, 1H), 7,33-7,19 (м, 3H), 6,13-6,11 (м, 1H), 6,07-6,05 (м, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,19-4,13 (м, 4H), 3,81 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,76-2,65 (м, 5H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,89 (д, 3H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,05-1,03 (м, 9H), 0,99-0,91 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



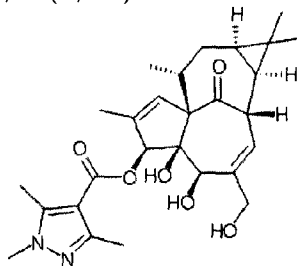
## 10 Приклад 565

Інгенол 3-(5-метокси-1,2-диметиліндол-3-карбоксилат) (Сполука 565)

Сполуку 565 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 665.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,56 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,88 (дд, 1H), 6,13-6,11 (м, 1H); 6,07-6,06 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,18-4,13 (м, 4H), 3,83 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,72-2,62 (м, 2H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,90 (д, 3H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,99-0,92 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



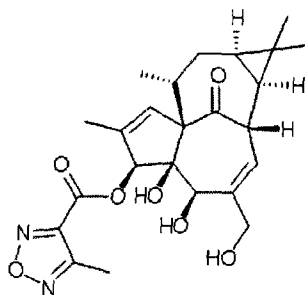
## Приклад 566

20 Інгенол 3-(1,3,5-триметилпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 566)

Сполуку 566 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 630.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,08-6,05 (м, 2H), 5,62 (с, 1H), 6,07 (д, 1H), 4,19-4,10 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,71 (с, 1H), 3,73 (т, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,32-2,22 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



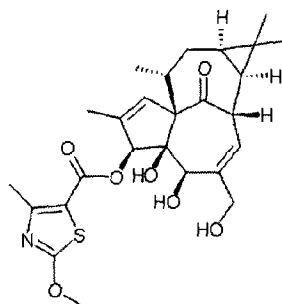
## Приклад 567

Інгенол 3-(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксилат) (Сполука 567)

Сполуку 567 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 667.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,18-6,17 (м, 1H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,67 (д, 1H), 4,23-4,10 (м, 4H), 3,71 (с, 1H), 2,66-2,60 (м, 4H), 2,31-2,21 (м, 2H), 1,86 (д, 3H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,96-0,89 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



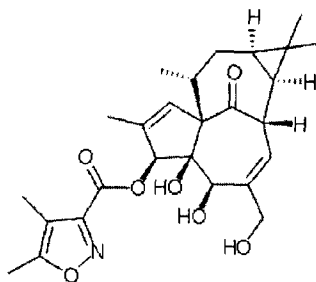
## 10 Приклад 568

Інгенол 3-(2-метокси-4-метилтіазол-5-карбоксилат) (Сполука 568)

Сполуку 568 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 668.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,08-6,05 (м, 2H), 5,65 (с, 1H), 4,53 (ушир.с, 1H), 4,22-4,13 (м, 3H), 4,06 (с, 1H), 3,58 (с, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,59-2,52 (м, 1H), 2,41 (ушир.с, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,78-1,73 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,96-0,89 (м, 1H), 0,74-0,67 (м, 1H).



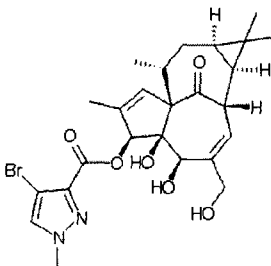
## 20 Приклад 569

Інгенол 3-(4,5-диметилізоксазол-3-карбоксилат) (Сполука 569)

Сполуку 569 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 669.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 6,11-6,10 (м, 1H), 6,06-6,04 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,23-4,13 (м, 3H), 4,05 (д, 1H), 3,89 (с, 1H), 2,65-2,59 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,85 (д, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,96-0,88 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



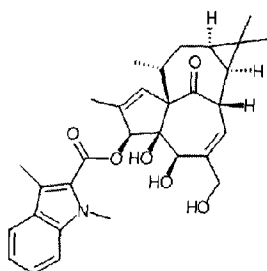
## Приклад 570

Інгенол 3-(4-бром-1-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 570)

Сполуку 570 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 670.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,50 (с, 1H), 6,11-6,09 (м, 1H), 6,08-6,06 (м, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,18-4,11 (м, 3H), 4,04 (д, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,88 (с, 1H), 3,75 (д, 1H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 2H), 1,88 (д, 3H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,99-0,92 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



10

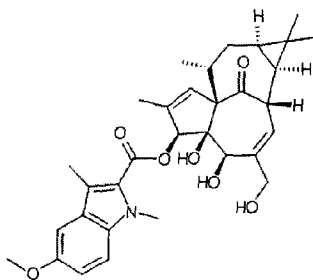
## Приклад 571

Інгенол 3-(1,3-диметиліндол-2-карбоксилат) (Сполука 571)

Сполуку 571 отримували відповідно до Процедури е.

15 Вихідний матеріал: Сполука 671.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,68-7,65 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,17-7,12 (м, 1H), 6,14-6,13 (м, 1H), 6,08-6,06 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,60 (ушир.с, 1H), 4,23-4,13 (м, 4H), 4,01 (с, 3H), 3,76 (с, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,54-2,49 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,88 (д, 3H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,97-0,88 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



20

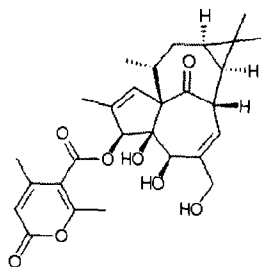
## Приклад 572

Інгенол 3-(5-метокси-1,3-диметиліндол-2-карбоксилат) (Сполука 572)

Сполуку 572 отримували відповідно до Процедури е.

25 Вихідний матеріал: Сполука 672.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,26-7,23 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 2H), 6,14-6,12 (м, 1H), 6,08-6,06 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,58 (ушир.с, 1H), 4,22-4,14 (м, 4H), 3,99 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,75 (с, 1H), 2,68-2,62 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,49 (ушир.с, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 1,88 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,02 (д, 3H), 0,97-0,88 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



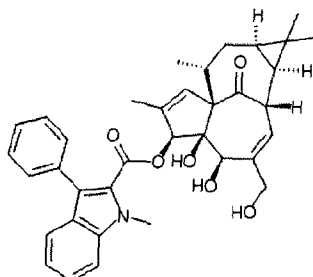
## Приклад 573

Інгенол 3-(2,4-диметил-6-оксопіран-3-карбоксилат) (Сполука 573)

Сполуку 573 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 673.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,14-6,13 (м, 1H), 6,10-6,08 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,76 (ушир.с, 1H), 4,22-4,18 (м, 3H), 4,12 (с, 1H), 3,76 (с, 1H), 2,51-2,46 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,23 (д, 3H), 2,11 (ушир.с, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,96-0,88 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 1H).



10

## Приклад 574

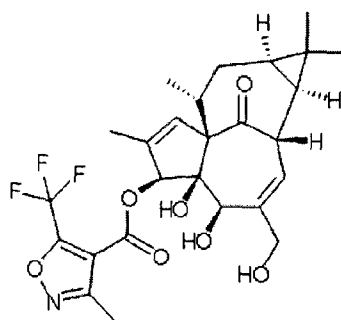
Інгенол 3-(1-метил-3-феніліндол-2-карбоксилат) (Сполука 574)

Сполуку 574 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 674.

15

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,46-7,34 (м, 8H), 7,15-7,10 (м, 1H), 6,01-5,99 (м, 1H), 5,89-5,87 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,12-4,11 (м, 5H), 3,98-3,91 (м, 2H), 3,81-3,79 (д, 1H), 3,02 (с, 1H), 2,35 (ушир.с, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,70-1,66 (д, 4H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,03 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,89-0,82 (м, 1H), 0,74 (д, 3H), 0,64-0,56 (м, 1H).



20

## Приклад 575

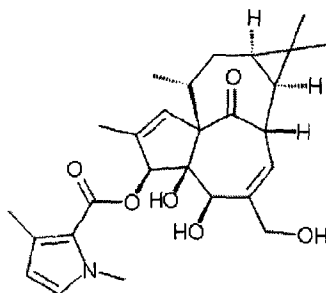
Інгенол 3-(3-метил-5-(трифторметил)ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 575)

Сполуку 575 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 675.

25

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,16-6,14 (м, 1H), 6,09-6,06 (м, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,25-4,14 (м, 3H), 4,10 (с, 1H), 3,08 (ушир.с, 3H), 2,57-2,48 (м, 4H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,06 (с, 6H), 0,99 (д, 3H), 0,94-0,87 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



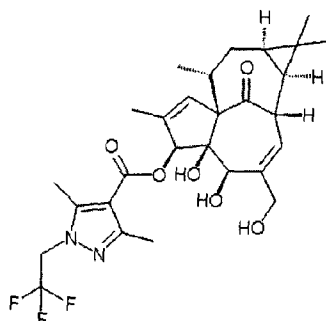
## Приклад 576

Інгенол 3-(1,3-диметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 576)

5 Сполуку 576 отримували відповідно до Процедури е з наступними змінами: Тетрагідрофуран заміняли метанолом, і час реакції при кімнатній температурі становив 0,5 год.

Вихідний матеріал: Сполука 676.

10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,71 (д, 1H), 6,08-6,04 (м, 2H), 5,98 (д, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,19-4,09 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,72 (с, 1H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,30-2,22 (м, 1H), 1,84 (д, 3H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,95-0,86 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



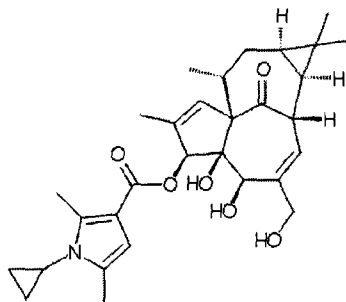
## Приклад 577

Інгенол 3-(3,5-диметил-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксилат) (Сполука 577)

Сполуку 577 отримували відповідно до Процедури е.

15 Вихідний матеріал: Сполука 677.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,09-6,08 (м, 1H), 6,06-6,04 (м, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,82 (д, 1H), 4,62 (кв., 2H), 4,22-4,12 (м, 4H), 3,77 (с, 1H), 2,97 (ушир.с, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,34-2,24 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,96-0,88 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



20

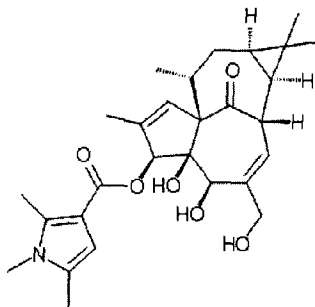
## Приклад 578

Інгенол 3-(1-циклопропіл-2,5-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 578)

Сполуку 578 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 678.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,18-6,17 (м, 1H), 6,04-6,00 (м, 2H), 5,58 (с, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,16-4,05 (м, 4H), 3,60 (с, 1H), 2,93-2,87 (м, 1H), 2,76 (ушир.с, 1H), 2,61-2,56 (м, 4H), 2,28-2,19 (м, 4H), 1,80 (д, 3H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,15-1,08 (м, 2H), 1,06 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,95-0,88 (м, 3H), 0,72-0,65 (м, 1H).



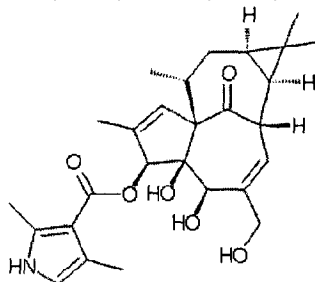
## Приклад 579

Інгенол 3-(1,2,5-триметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 579)

Сполуку 579 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 679.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,23-6,22 (м, 1H), 6,05-6,00 (м, 2H), 5,57 (с, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,16-4,06 (м, 4H), 3,57 (с, 1H), 3,41 (с, 3H), 2,60-2,54 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,28-2,19 (м, 4H), 1,81 (д, 3H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,98-0,92 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



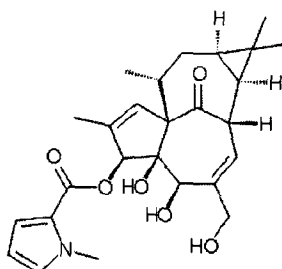
## 10 Приклад 580

Інгенол 3-(2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксилат) (Сполука 580)

Сполуку 580 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 680.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 10,51 (ушир.с, 1H), 6,09-6,05 (м, 2H), 5,95 (д, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,89 (ушир.с, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,23-4,07 (м, 4H), 3,11 (ушир.с, 1H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,35-2,25 (м, 4H), 1,82 (д, 3H), 1,79-1,74 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,98-0,88 (м, 4H), 0,75-0,67 (м, 1H).



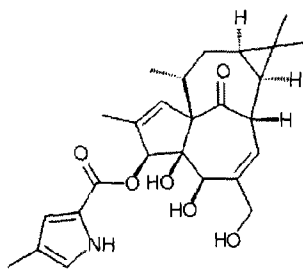
## 20 Приклад 581

Інгенол 3-(1-метилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 581)

Сполуку 581 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 681.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,96 (дд, 1H), 6,84 (т, 1H), 6,14 (дд, 1H), 6,06-6,03 (м, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,18-4,06 (м, 4H), 3,93 (с, 3H), 3,64 (с, 1H), 2,77 (ушир.с, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H), 1,82 (д, 3H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,97-0,91 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



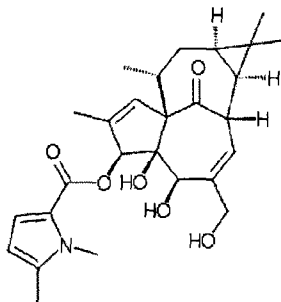
## Приклад 582

Інгенол 3-(4-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат) (Сполука 582)

Сполуку 582 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 682.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,54 (с, 1H), 6,77-6,72 (м, 2H), 6,06-6,02 (м, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,80 (д, 1H), 4,26-4,07 (м, 4H), 3,80 (с, 1H), 2,79 (т, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,82-1,73 (м, 4H), 1,05 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,96-0,88 (м, 1H), 0,73-0,66 (м, 1H).



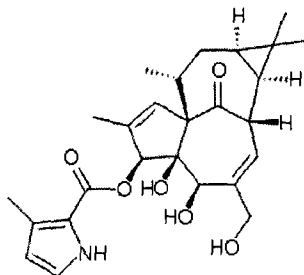
## 10 Приклад 583

Інгенол 3-(1,5-диметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 583)

Сполуку 583 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 683.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,91 (д, 1H), 6,04-6,02 (м, 2H), 5,94 (д, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,17-4,05 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,64 (с, 1H), 2,80 (т, 1H), 2,61-2,56 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 4H), 1,81 (д, 3H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,01 (д, 3H), 0,97-0,91 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



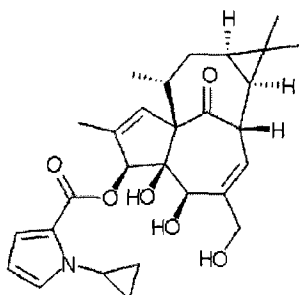
## 20 Приклад 584

Інгенол 3-(3-метил-1Н-пірол-2-карбоксилат) (Сполука 584)

Сполуку 584 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 684.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,33 (с, 1H), 6,87 (т, 1H), 6,11 (т, 1H), 6,08-6,04 (м, 2H), 5,66 (с, 1H), 4,76 (д, 1H), 4,23-4,10 (м, 4H), 3,81 (с, 1H), 2,62-2,57 (м, 2H), 2,34-2,23 (м, 4H), 1,81 (д, 3H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,96-0,88 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



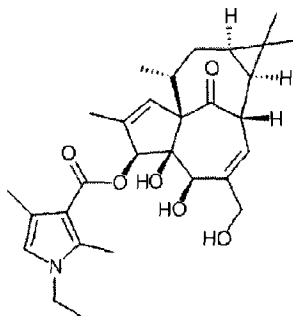
## Приклад 585

Інгенол 3-(1-циклопропілпірол-2-карбоксилат) (Сполука 585)

Сполуку 585 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 685.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,95 (дд, 1H), 6,91 (т, 1H), 6,09 (дд, 1H), 6,05-6,03 (м, 2H), 5,70 (с, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,18-4,07 (м, 4H), 3,73 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 2,74 (т, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,03-0,91 (м, 8H), 0,73-0,66 (м, 1H).



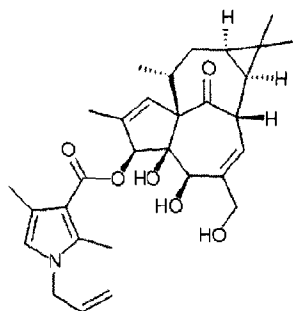
## 10 Приклад 586

Інгенол 3-(1-етил-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 586)

Сполуку 586 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 686.

- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,34-6,33 (м, 1H), 6,05-6,02 (м, 2H), 5,58 (с, 1H), 4,60 (д, 1H), 4,17-4,08 (м, 4H), 3,81 (кв., 2H), 3,73 (с, 1H), 2,77 (ушир.с, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,19 (д, 3H), 1,83 (д, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,33 (т, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,97-0,91 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



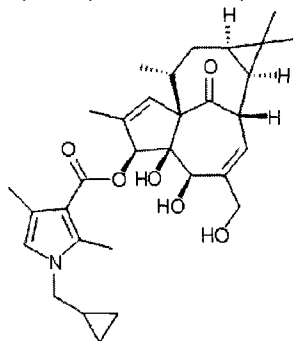
## 20 Приклад 587

Інгенол 3-(1-аліл-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 587)

Сполуку 587 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 687.

- 25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,32 (кв., 1H), 6,05-6,03 (м, 2H), 5,94-5,81 (м, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,23-5,18 (м, 1H), 5,03-4,96 (м, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,39-4,36 (м, 2H), 4,17-4,08 (м, 4H), 3,74 (с, 1H), 2,81 (ушир.с, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,19 (д, 3H), 1,83 (д, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,97-0,90 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



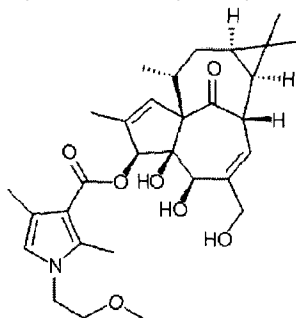
## 30 Приклад 588

Інгенол 3-(1-(циклопропілметил)-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 588)

Сполуку 588 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 688.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,42 (кв., 1H), 6,05-6,03 (м, 2H), 5,58 (с, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,17-4,08 (м, 4H), 3,73 (с, 1H), 3,63 (д, 2H), 2,74 (с, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,30-2,24 (м, 1H), 2,20 (д, 3H), 1,83 (д, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,13-1,08 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,97-0,91 (м, 1H), 0,72-0,59 (м, 3H), 0,34-0,29 (м, 2H).



5

Приклад 589

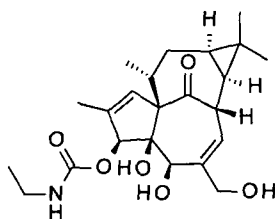
Інгенол 3-(1-(2-метоксіетил)-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 589)

Сполуку 589 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 689.

10

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 6,37 (с, 1H), 6,05-6,03 (м, 2H), 5,57 (с, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,16-4,08 (м, 4H), 3,94 (т, 2H), 3,71 (с, 1H), 3,58 (т, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,70-2,58 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,83 (д, 3H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,97-0,91 (м, 1H), 0,72-0,64 (м, 1H).



15

Приклад 701:

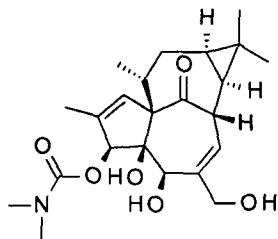
Інгенол 3-(N-етилкарбамат) (Сполука 701)

Сполуку 701 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 801.

20

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6,98 (т, 1H), 5,86-5,83 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 5,20 (ушир.с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 2H), 3,57-3,5 (м, 2H) (співпав з водопоглинанням), 3,05-3,00 (м, 2H), 2,5 (м, 1H) (співпало з розчинником поглинання), 2,31-2,23 (м, 1H), 1,71 (д, 3H), 1,68-1,63 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (т, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,87 (д, 3H), 0,84-0,74 (м, 1H), 0,65-0,57 (м, 1H).



25

Приклад 702:

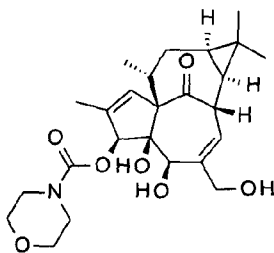
Інгенол 3-(N,N-диметилкарбамат) (Сполука 702)

Сполуку 702 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 802.

30

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,86-5,84 (м, 2H), 5,45 (с, 1H), 5,28 (д, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,65 (т, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,97-3,84 (м, 2H), 3,57-3,55 (м, 1H), 2,84 (с, 6H), 2,5 (м, 1H) (співпало з розчинником поглинання), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,70 (д, 3H), 1,68-1,63 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,88 (д, 3H), 0,81-0,74 (м, 1H), 0,64-0,57 (м, 1H).



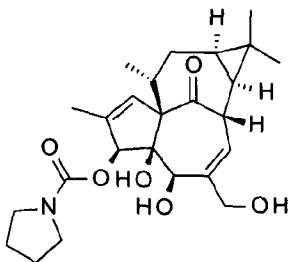
Приклад 703:

Інгенол 3-(морфолін-4-карбоксилат) (Сполука 703)

Сполуку 703 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 803.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 5,86-5,85 (м, 2H), 5,51 (с, 1H), 5,29 (д, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,62 (т, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,97-3,83 (м, 2H), 3,60-3,53 (м, 5H), 3,40-3,32 (м, 4H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,70 (д, 3H), 1,68-1,63 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (з; 3H), 0,87 (д, 3H), 0,81-0,74 (м, 1H), 0,64-0,56 (м, 1H).



10

Приклад 704:

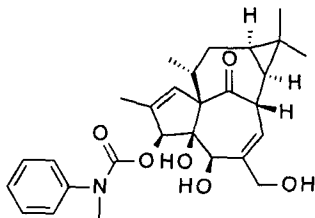
Інгенол 3-(піролідін-1-карбоксилат) (Сполука 704)

Сполуку 704 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 804.

15

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 5,86-5,83 (м, 2H), 5,45 (с, 1H), 5,24 (д, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,60 (т, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,99-3,84 (м, 2H), 3,56 (д, 1H), 3,43-3,39 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 3H), 2,5 (м, 1H) (співпало з розчинником поглинання), 2,32-2,24 (м, 1H), 1,84-1,76 (м, 4H), 1,72-1,65 (м, 4H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,87 (д, 3H), 0,83-0,74 (м, 1H), 0,64-0,56 (м, 1H).



20

Приклад 705:

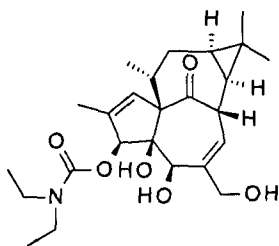
Інгенол 3-(N-метил-N-фенілкарбамат) (Сполука 705)

Сполуку 705 отримували відповідно до Процедури е. Сполуку 705 отримували у вигляді аморфної сполуки.

Вихідний матеріал: Сполука 805.

25

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,37-7,30 (м, 4H), 7,22-7,16 (м, 1H), 5,85-5,84 (м, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,34 (д, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,61 (т, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,97-3,82 (м, 2H), 3,57 (д, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,68 (д, 3H), 1,53-1,45 (м, 1H), 1,03 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,76-0,70 (м, 1H), 0,65 (д, 3H), 0,58-0,50 (м, 1H).



30

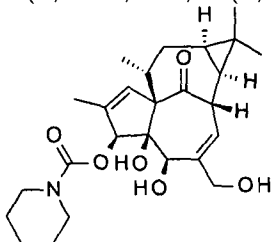
Приклад 706:

Інгенол 3-(N, N-діетилкарбамат) (Сполука 706)

Сполуку 706 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 806.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 5,87-5,84 (м, 2H), 5,49 (с, 1H), 5,27 (д, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,60 (т, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,97-3,83 (м, 2H), 3,58 (д, 1H), 3,38-3,10 (м, 4H), 2,5 (м, 1H) (співпало з розчинником поглинання), 2,34-2,25 (м, 1H), 1,70 (д, 3H), 1,69-1,62 (м, 1H), 1,05 (т, 6H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,88 (д, 3H), 0,88-0,74 (м, 1H), 0,64-0,56 (м, 1H).



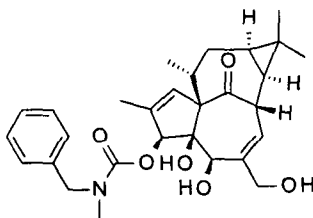
Приклад 707:

Інгенол 3-(піперидин-1-карбоксилат) (Сполука 707)

Сполуку 707 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 807.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 5,86-5,84 (м, 2H), 5,47 (с, 1H), 5,29 (д, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,61 (т, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,96-3,83 (м, 2H), 3,57 (д, 1H), 3,38-3,27 (м, 4H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,70 (д, 3H), 1,68-1,62 (м, 1H), 1,58-1,40 (м, 6H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,88 (д, 3H), 0,84-0,75 (м, 1H), 0,64-0,56 (м, 1H).



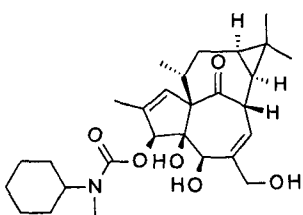
Приклад 708:

Інгенол 3-(N-бензил-N-метилкарбамат) (Сполука 708)

Сполуку 708 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 808.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,31-7,24 (м, 5H), 5,86-5,82 (м, 2H), 5,53 (с, 1H), 5,34-5,28 (м, 1H), 5,03 (с, 0,4 H), 4,91 (с, 0,6 H), 4,61 (т, 1H), 4,54-4,32 (м, 2H), 4,24-4,12 (м, 1H), 3,99-3,83 (м, 2H), 3,58 (д, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,37-2,18 (м, 2H), 1,73-1,47 (м, 4H), 1,05 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,90-0,70 (м, 4H), 0,61-0,53 (м, 1H).



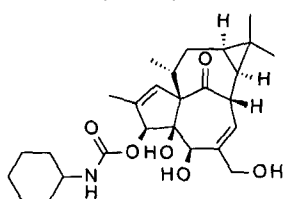
Приклад 709:

Інгенол 3-(N-циклогексил-N-метилкарбамат) (Сполука 709)

Сполуку 709 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 809.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 5,86-5,85 (м, 2H), 5,50 (с, 1H), 5,27-5,25 (м, 1H), 4,96-4,92 (м, 1H), 4,61 (т, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,97-3,75 (м, 3H), 3,58 (д, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,5 (м, 1H) (співпало з розчинником поглинання), 2,36-2,26 (м, 1H), 1,78-1,09 (м, 14H), 1,04 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,88 (д, 3H), 0,84-0,74 (м, 1H), 0,65-0,57 (м, 1H).



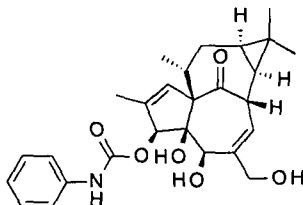
Приклад 710:

Інгенол 3-(N-циклогексилкарбамат) (Сполука 710)

Сполуку 710 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 810.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  6,90 (д, 1H), 5,85-5,81 (м, 2H), 5,35 (с, 1H), 5,16 (д, 1H), 4,84 (м, 1H), 4,58 (т, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,97-3,81 (м, 2H), 3,50 (д, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 2,5 (м, 1H) (співпало з розчинником поглинання), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,80-1,52 (м, 10H), 1,30-1,09 (м, 4H), 1,06 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,87 (д, 3H), 0,81-0,74 (м, 1H), 0,65-0,57 (м, 1H).



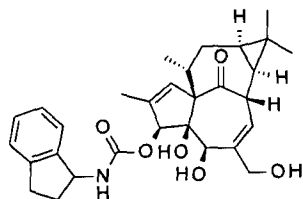
10 Приклад 711:

Інгенол 3-(N-фенілкарбамат) (Сполука 711)

Сполуку 711 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 811.

- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,44 (с, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,29 (т, 2H), 6,99 (т, 1H), 5,91-5,87 (м, 2H), 5,55 (с, 1H), 5,31 (д, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,62 (т, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,99-3,84 (м, 2H), 3,60 (д, 1H), 2,60-2,57 (м, 1H), 2,36-2,27 (м, 1H), 1,76 (д, 3H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,91 (д, 3H), 0,82-0,75 (м, 1H), 0,67-0,59 (м, 1H).



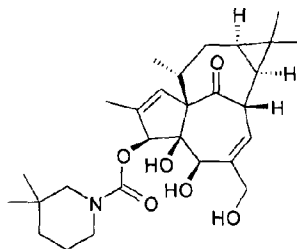
Приклад 712:

20 Інгенол 3-(N-(індан-1-іл)карбамат) (Сполука 712)

Сполуку 712 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 812.

- 25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,43 (д, 1H), 7,26-7,18 (м, 4H), 5,86-5,84 (м, 2H), 5,46 (с, 1H), 5,20 (д, 1H), 5,01 (кв., 1H), 4,87 (с, 1H), 4,59 (т, 1H), 4,21-4,15 (м, 1H), 3,99-3,83 (м, 2H), 3,54 (д, 1H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 1H), 2,47-2,35 (м, 2H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,91-1,79 (м, 1H), 1,78-1,62 (м, 4H), 1,05 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,86 (д, 3H), 0,81-0,74 (м, 1H), 0,64-0,57 (м, 1H).



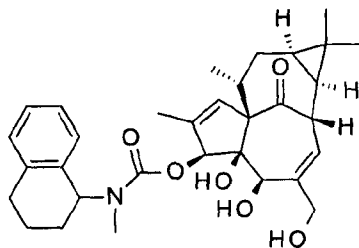
Приклад 713:

Інгенол 3-(3,3-диметилпіперидин-1-карбоксилат) (Сполука 713)

30 Сполуку 713 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 813.

- 35  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  6,04-6,02 (м, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,19-5,17 (м, 1H), 4,78-4,69 (м, 1H), 4,16-4,07 (м, 3H), 4,01 (ушир.с, 1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,49-3,05 (м, 4H), 2,66 (ушир.с, 1H), 2,51 (м, 1H), 2,29-2,22 (м, 1H), 1,78 (м, 3H), 1,70-1,55 (м, 3H), 1,42-1,31 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,99-0,82 (м, 10H), 0,72-0,65 (м, 1H).



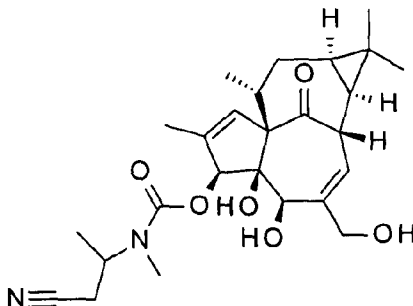
Приклад 714:

Інгенол 3-(N-метил-N-тетралін-1-ілкарбамат) (Сполука 714)

Сполуку 714 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 814.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19-7,10 (м, 4H), 6,06-5,95 (м, 2H), 5,50-5,20 (м, 2H), 4,74-4,50 (2 ушир.с, 1H), 4,18-3,55 (м, 5H), 2,77-1,59 (м, 16H), 1,16-1,05 (м, 6H), 0,97-0,82 (м, 4H), 0,72-0,63 (м, 1H).



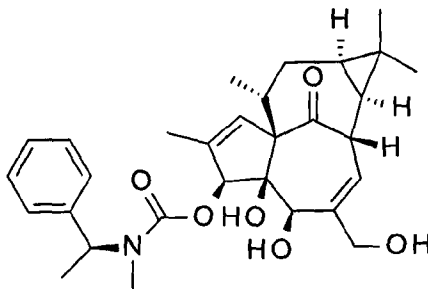
10 Приклад 715:

Інгенол 3-(N-(2-ціано-1-метилетил)- N-метилкарбамат) (Сполука 715)

Сполуку 715 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 815.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,05-6,01 (м, 2H), 5,26 (с, 1H), 4,84-4,38 (м, 2H), 4,15-4,09 (м, 3H), 4,03 (м, 1H), 3,89-3,70 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 3H), 2,64-2,42 (м, 3H), 2,31-2,23 (м, 1H), 1,85-1,71 (м, 4H), 1,60 (м, 2H), 1,40-1,35 (м, 2H), 1,11-1,10 (м, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98-0,98 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



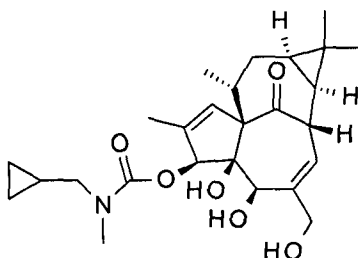
20 Приклад 716:

Інгенол 3-(N-метил-N-((S)-1-фенетил)карбамат) (Сполука 716)

Сполуку 716 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 816.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,27 (м, 5H), 6,05-6,04 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,57-5,40 (м, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,73-4,45 (2 ушир.с, 1H), 4,13-4,08 (м, 3H), 4,03 (с, 1H), 3,76-3,69 (2 ушир.с, 1H), 2,73-2,17 (м, 6H), 1,81 (д, 3H), 1,80-1,54 (м, 4H), 1,11 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,95-0,84 (м, 4H), 0,70-0,62 (м, 1H).



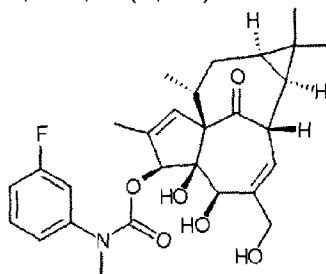
Приклад 717:

Інгенол 3-(N-метил-N-(циклопропілметил)карбамат) (Сполука 717)

Сполуку 717 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 817.

- 5 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,04-6,03 (д, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,20-5,17 (м, 1H), 4,73 (ушир.с, 1H), 4,16-4,06 (м, 3H), 4,02 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,29-3,10 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,63 (ушир.с, 1H), 2,54-2,50 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99-0,88 (м, 5H), 0,73-0,65 (м, 1H), 0,56-0,50 (м, 2H), 0,26-0,19 (м, 2H).



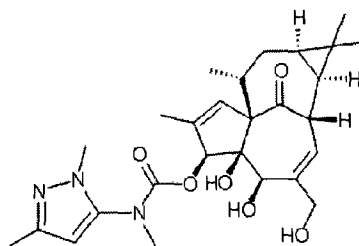
10 Приклад 718:

Інгенол 3-(N-(3-фторфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 718)

Сполуку 718 отримували відповідно до Процедури е. Сполуку 718 отримували у вигляді аморфної сполуки.

Вихідний матеріал: Сполука 818.

- 15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,28 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 2H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,38 (ушир.с, 1H), 4,13-4,05 (м, 3H), 3,99 (д, 1H), 3,59 (с, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,45 (т, 1H), 2,19-2,12 (м, 2H), 1,76 (д, 3H), 1,70-1,62 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,94-0,88 (м, 1H), 0,79 (д, 3H), 0,70-0,62 (м, 1H).



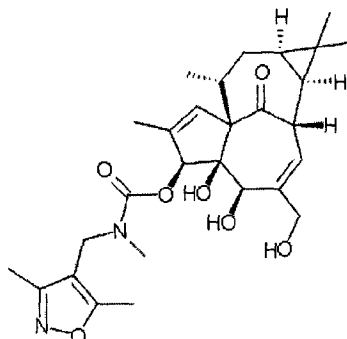
20 Приклад 719:

Інгенол 3-(N-(2,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамат) (Сполука 719)

Сполуку 719 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 819.

- 25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,02 (ушир.д, 1H), 5,95 (ушир.с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,20-4,04 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,41 (ушир.с, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,51 (ушир.с, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 5H), 1,07 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,92-0,86 (м, 1H), 0,77 (ушир.д, 3H), 0,69-0,64 (м, 1H).



Приклад 720:

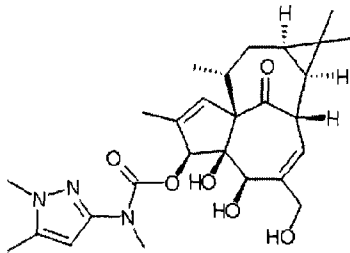
30 Інгенол 3-(N-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метилкарбамат) (Сполука 720)

Сполуку 720 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 820.

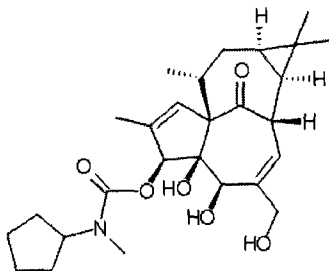
- <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,05-6,02 (м, 2H), 5,28 (с, 1H), 4,79 (ушир.с, 1H), 4,37-4,24 (м, 2H), 4,14-4,10 (м, 3H), 4,04 (ушир.с, 1H), 3,83 (ушир.с, 1H), 2,80 (с, 4H), 2,49 (ушир.с, 1H), 2,38 (с, 3H),

2,31-2,22 (м, 4H), 1,83-1,69 (м, 4H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97-0,90 (м, 4H), 0,72-0,65 (м, 1H).



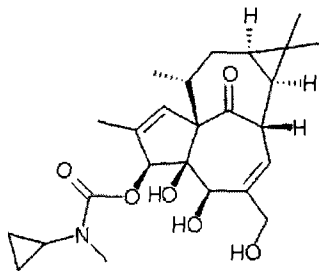
- Приклад 721:  
 Інгенол 3-(N-(1,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамат) (Сполука 721)  
 5 Сполуку 721 отримували відповідно до Процедури е.  
 Вихідний матеріал: Сполука 821.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,20-5,87 (м, 4H), 5,53 (с, 1H), 4,17-4,11 (м, 3H), 3,89 (д, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,50 (ушир.с, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,51 (ушир.с, 1H), 2,30-2,21 (м, 5H), 1,85 (д, 3H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,13 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,00-0,93 (м, 1H), 0,85 (д, 3H), 0,72-0,65 (м, 1H).



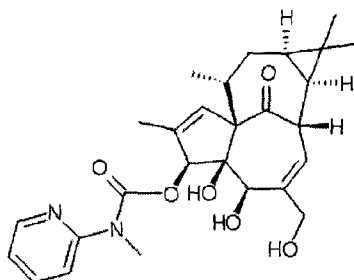
- 10 Приклад 722:  
 Інгенол 3-(N-циклопентил-N-метилкарбамат) (Сполука 722)  
 Сполуку 722 отримували відповідно до Процедури е.  
 Вихідний матеріал: Сполука 822.

- 15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,05-6,03 (м, 1H), 5,99-5,98 (ушир.с, 1H), 5,16 (2×с, 1H), 4,70 (ушир.с, 1H), 4,17-4,02 (м, 4H), 3,77 (с, 1H), 3,32-3,27 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,53-2,50 (м, 2H), 2,29-2,19 (м, 1H), 1,85-1,70 (м, 8H), 1,33-1,13 (м, 4H), 1,11 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97-0,88 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



- 20 Приклад 723:  
 Інгенол 3-(N-циклопропіл-N-метилкарбамат) (Сполука 723)  
 Сполуку 723 отримували відповідно до Процедури е.  
 Вихідний матеріал: Сполука 823.

- 25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,05-6,03 (м, 1H), 6,00-5,98 (м, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,46 (ушир.с, 1H), 4,16-4,02 (м, 4H), 3,72 (с, 1H), 3,36-3,28 (м, 3H), 2,92 (с, 1H), 2,60-2,50 (м, 2H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,11 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97-0,90 (м, 4H), 0,77-0,65 (м, 5H).



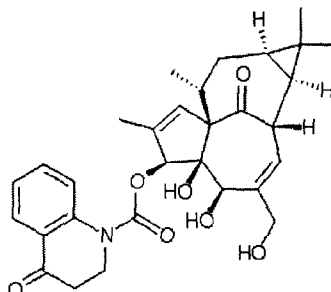
Приклад 724:

Інгенол 3-(N-метил-N-(2-піридил)карбамат) (Сполука 724)

Сполуку 724 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 824.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36-8,34 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 6,34 (ушир.с, 1H), 6,04-6,02 (м, 1H), 5,98-5,96 (м, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,19-4,13 (м, 3H), 3,90 (д, 1H), 3,61 (д, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,49 (т, 1H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,09-2,04 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,18 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 0,99-0,93 (м, 1H), 0,78 (д, 3H), 0,72-0,64 (м, 1H).



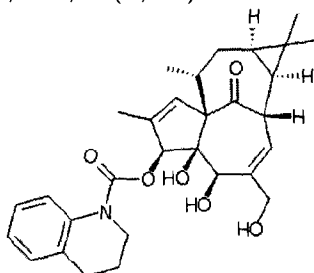
10 Приклад 725:

Інгенол 3-(4-оксо-2,3-дигідрохінолін-1-карбоксилат) (Сполука 725)

Сполуку 725 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 825.

- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02-7,99 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 6,06 (д, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,89 (д, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 4,18-4,05 (м, 5H), 3,83 (с, 1H), 2,85-2,75 (м, 3H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,84 (д, 3H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,93-0,86 (м, 4H), 0,71-0,63 (м, 1H).



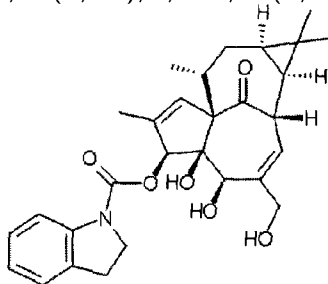
Приклад 726:

20 Інгенол 3-(3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоксилат) (Сполука 726)

Сполуку 726 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 826.

- 25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (ушир.д, 1H), 7,17-7,00 (м, 3H), 6,03-6,01 (м, 1H), 5,98 (д, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,64 (ушир.с, 1H), 4,14-4,09 (м, 3H), 4,03 (д, 1H), 3,84-3,72 (м, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,67 (ушир.с, 1H), 2,43 (ушир.с, 1H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,83 (д, 3H), 1,74-1,65 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,93-0,86 (м, 4H), 0,71-0,63 (м, 1H).



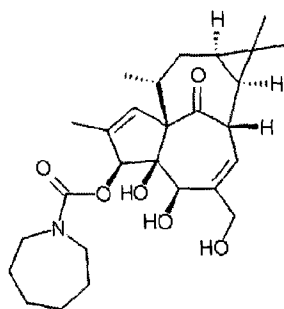
Приклад 727:

Інгенол 3-(індолін-1-карбоксилат) (Сполука 727)

30 Сполуку 727 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 827.

- 35  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (ушир.д, 1H), 7,18 (д, 2H), 6,99 (т, 1H), 6,06-6,05 (м, 2H), 5,41 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,17-4,02 (м, 6H), 3,80 (с, 1H), 3,17 (т, 2H), 2,57 (ушир.с, 1H), 2,43 (ушир.с, 1H), 2,31-2,23 (м, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,78-1,73 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,95-0,90 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



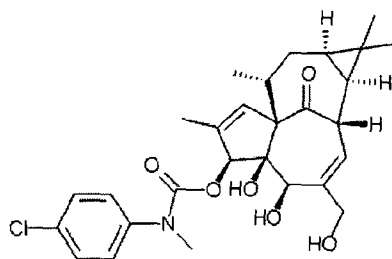
Приклад 728:

Інгенол 3-(азепан-1-карбоксилат) (Сполука 728)

Сполуку 728 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 828.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,04-6,02 (м, 1H), 5,98 (м, 1H), 5,20-5,19 (м, 1H), 5,87-5,85 (м, 1H), 4,13-4,08 (м, 3H), 4,03-4,01 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,47-3,26 (м, 4H), 2,80-2,76 (м, 1H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 1,80 (д, 3H), 1,75-1,56 (м, 9H), 1,11 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,94 (д, 3H), 0,91-0,86 (м, 1H), 0,72-0,65 (м, 1H).



10

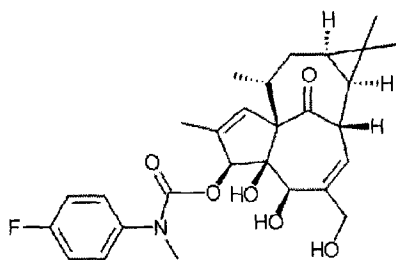
Приклад 729:

Інгенол 3-(N-(4-хлорфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 729)

Сполуку 729 отримували відповідно до Процедури е.

15 Вихідний матеріал: Сполука 829.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,30 (м, 2H), 7,23-7,20 (м, 2H), 6,00 (д, 1H), 5,93 (ушир.с, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,48 (ушир.с, 1H), 4,13-4,05 (м, 3H), 3,98 (с, 1H), 3,60 (с, 1H), 3,30 (с, 3H), 2,62 (ушир.с, 1H), 2,15-2,10 (м, 1H), 1,75 (с, 3H), 1,70-1,64 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,94-0,86 (м, 4H), 0,70-0,62 (м, 1H).



20

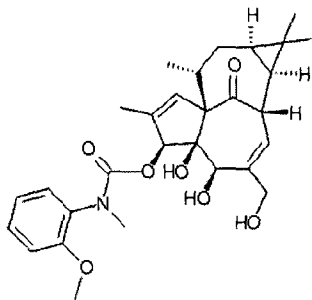
Приклад 730:

Інгенол 3-(N-(4-фторфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 730)

Сполуку 730 отримували відповідно до Процедури е.

25 Вихідний матеріал: Сполука 830.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,01 (м, 4H), 6,00-5,98 (м, 1H), 5,91 (ушир.с, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,48 (ушир.с, 1H), 4,11-4,04 (м, 3H), 3,97 (д, 1H), 3,59 (ушир.с, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,71 (ушир.с, 1H), 2,12 (ушир.с, 1H), 1,74 (с, 3H), 1,60 (ушир.с, 2H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,94-0,87 (м, 1H), 0,73 (ушир.с, 3H), 0,69-0,61 (м, 1H).



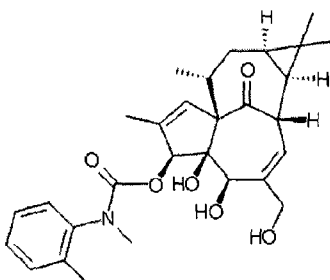
Приклад 731:

Інгенол 3-(N-метил-N-(2-метоксифеніл)карбамат) (Сполука 731)

Сполуку 731 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 831.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-7,28 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,02-6,98 (м, 2H), 5,99 (д, 1H), 5,82 (д, 1H), 5,68 (ушир.с, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,98 (д, 1H), 3,88-3,80 (м, 4H), 3,30-3,24 (м, 4H), 2,40 (ушир.с, 1H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,72 (д, 3H), 1,55-1,48 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,95-0,87 (м, 1H), 0,64-0,55 (м, 4H).



10

Приклад 732:

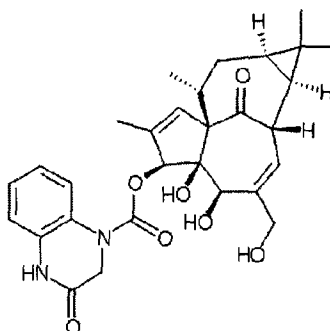
Інгенол 3-(N-метил-N-(2-метилфеніл)карбамат) (Сполука 732)

Сполуку 732 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 832.

15

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23-7,16 (м, 4H), 6,04-5,80 (м, 2H), 5,41 (с, 1H), 4,11-3,90 (м, 4H), 3,24-3,16 (м, 4H), 2,29-2,19 (м, 4H), 1,77 (с, 3H), 1,72-1,45 (м, 4H), 1,06-1,02 (м, 6H), 0,92-0,83 (м, 1H), 0,64-0,56 (м, 4H).



20

Приклад 733:

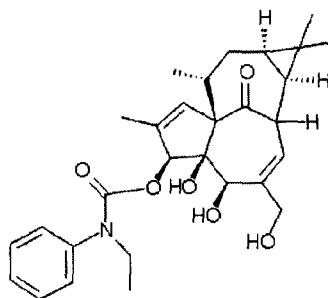
Інгенол 3-(3-оксо-2,4-дигідрокінокалін-1-карбоксілат) (Сполука 733)

Сполуку 733 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 833.

25

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (ушир.с, 1H), 7,68 (ушир.д, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,90 (дд, 1H), 6,04-6,02 (м, 2H), 5,57 (с, 1H), 4,72 (д, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,20-4,11 (м, 3H), 4,02-4,00 (м, 2H), 2,77 (ушир.с, 1H), 2,31-2,17 (м, 2H), 1,82 (д, 3H), 1,68-1,60 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,93-0,84 (м, 4H), 0,70-0,62 (м, 1H).



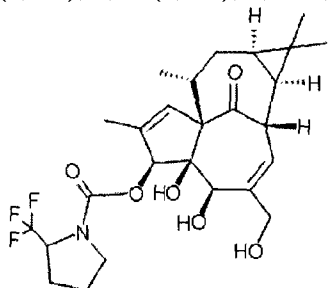
Приклад 734:

Інгенол 3-(N-етил-N-фенілкарбамат) (Сполука 734)

Сполуку 734 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 834.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,20 (м, 5H), 5,99-5,97 (д, 1H), 5,88 (ушир.с, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,09-3,93 (м, 5H), 3,76-3,66 (дкв., 2H), 3,44 (ушир.с, 1H), 2,64 (ушир.с, 1H), 2,01 (ушир.с, 1H), 1,80-1,53 (м, 5H), 1,18 (т, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,95-0,89 (м, 1H), 0,72-0,58 (м, 4H).



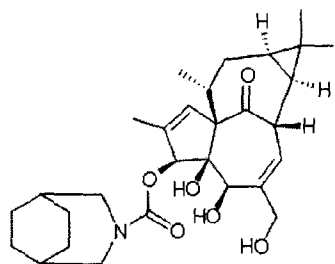
10 Приклад 735:

Інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (Сполука 735)

Сполуку 735 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 835.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,04-6,00 (м, 2H), 5,31 (с, 1H), 4,84 (ушир.с, 1H), 4,49-4,40 (ушир.д, 1H), 4,16-4,02 (м, 4H), 3,83-3,47 (м, 3H), 2,90 (ушир.с, 1H), 2,49 (ушир.с, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,13-1,91 (м, 4H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,10-1,09 (2×с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97-0,89 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



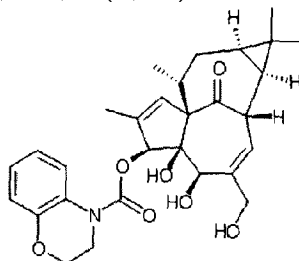
Приклад 736:

20 Інгенол 3-(3-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-карбоксилат) (Сполука 736)

Сполуку 736 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 836.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,04-6,03 (м, 1H), 5,99-5,98 (м, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,77 (ушир.с, 1H), 4,12-4,07 (м, 3H), 4,03 (с, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,59-3,50 (м, 2H), 2,60 (ушир.с, 1H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,06-2,01 (ушир.д, 2H), 1,80 (д, 3H), 1,78-1,62 (м, 9H), 1,11 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,99-0,90 (м, 4H), 0,72-0,65 (м, 1H).



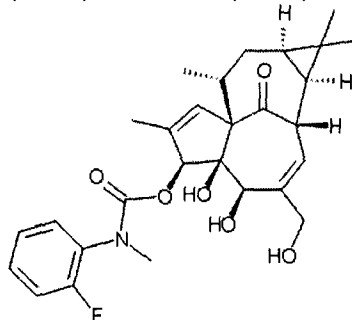
Приклад 737:

Інгенол 3-(2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат) (Сполука 737)

Сполуку 737 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 837.

- 5 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (ушир.с, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,91-6,84 (м, 2H), 6,06-6,05 (м, 1H), 5,98-5,96 (м, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,29 (т, 2H), 4,17-4,11 (м, 3H), 4,05-3,86 (м, 3H), 3,75 (с, 1H), 2,71 (с, 1H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,73-1,64 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,94-0,86 (м, 4H), 0,71-0,63 (м, 1H).



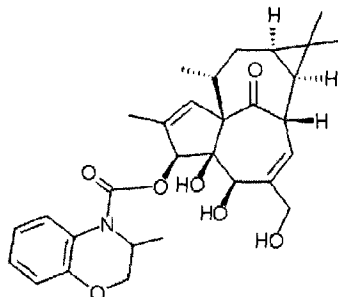
10 Приклад 738:

Інгенол 3-(N-(2-фторфеніл)- N-метилкарбамат) (Сполука 738)

Сполуку 738 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 838.

- 15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,24 (м, 2H), 7,17-7,08 (м, 2H), 6,00-5,98 (м, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,18-3,92 (м, 6H), 3,53 (с, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,68 (с, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,80 (д, 3H), 1,8-1,7 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,93-0,89 (м, 1H), 0,68-0,60 (м, 4H).



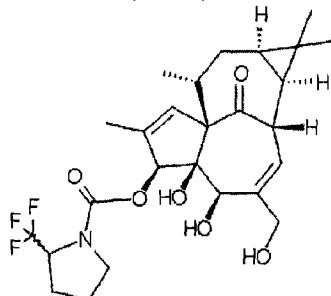
Приклад 739:

Інгенол 3-(3-метил-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат) (Сполука 739)

20 Сполуку 739 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 839.

- 25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98-7,95 (д, 1H), 7,05-6,98 (м, 1H), 6,91-6,85 (м, 2H), 6,08-5,96 (м, 2H), 5,48 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,73-4,68 (м, 1H), 4,20-4,04 (м, 6H), 3,83 (с, 1H), 2,75 (с, 1H), 2,54-2,48 (м, 1H), 2,38-2,29 (м, 1H), 1,81 (д, 3H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,25 (д, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,91-0,86 (м, 1H), 0,74-0,64 (м, 1H).



Приклад 740:

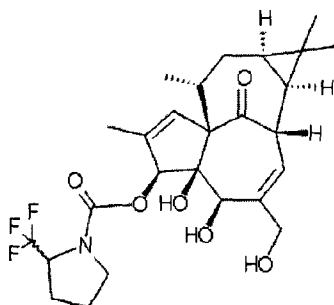
Інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (ІЗОМЕР А) (Сполука 740)

30 Сполуку 740 отримували відповідно до Процедури е. Сполука 740 була першим ізомером, що підлягає збору, внаслідок хроматографічного очищення.

Вихідний матеріал: Сполука 835.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,06-6,02 (м, 2H), 5,26 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 4,14-3,97

(м, 4H), 3,86-3,51 (м, 3H), 2,50-2,02 (м, 7H), 1,81 (с, 3H), 1,80-1,71 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (д, 3H), 0,95-0,90 (м, 1H), 0,73-0,66 (м, 1H).

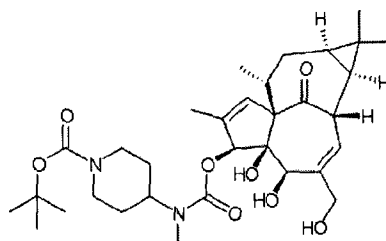


Приклад 741:

- 5 Інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (ІЗОМЕР В) (Сполука 741)  
Сполуку 741 отримували відповідно до Процедури е. Сполука 741 була другим ізомером, що підлягає збору, внаслідок хроматографічного очищення.

Вихідний матеріал: Сполука 835.

- 10  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,06-6,00 (м, 2H), 5,25 (с, 1H), 4,59-4,43 (м, 2H), 4,14-4,03 (м, 4H), 3,72-3,52 (м, 3H), 2,50-2,02 (м, 7H), 1,81-1,72 (м, 4H), 1,11 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99-0,93 (м, 4H), 0,71-0,66 (м, 1H).

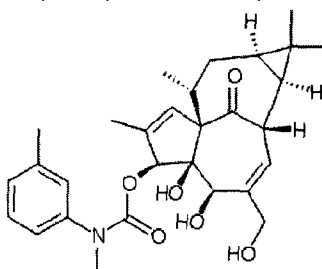


Приклад 742:

- 15 Інгенол 3-(N-метил-N-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-піперидил)карбамат (Сполука 742)  
Сполуку 742 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 842.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,05-6,03 (м, 1H), 6,00 (ушир.с, 1H), 5,26-5,22 (м, 1H), 4,75-4,68 (м, 1H), 4,20-4,02 (м, 7H), 3,74 (с, 1H), 2,80-2,51 (м, 7H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,80 (д, 3H), 1,78-1,62 (м, 5H), 1,47 (с, 9H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99-0,93 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



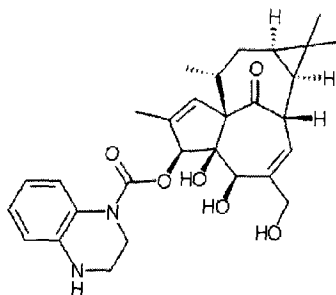
Приклад 743:

Інгенол 3-(N-метил-N-(3-метилфеніл)карбамат) (Сполука 743)

Сполуку 743 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 843.

- 20  
25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27-7,22 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 3H), 5,98-5,97 (м, 1H), 5,91 (ушир.с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,11-3,94 (м, 5H), 3,48 (ушир.с, 1H), 3,30 (с, 3H), 2,54 (ушир.с, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,03 (ушир.с, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,93-0,75 (м, 4H), 0,67-0,59 (м, 1H).



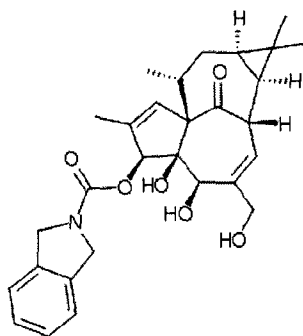
Приклад 744:

Інгенол 3-(3,4-дигідро-2Н-хіноксалін-1-карбоксилат) (Сполука 744)

Сполуку 744 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 844.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (ушир.д, 1H), 7,67 (ушир.д, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 6,07-6,05 (м, 2H), 5,50 (с, 1H), 4,64 (д, 1H), 4,19-3,96 (м, 9H), 3,78 (с, 1H), 2,39-2,22 (м, 3H), 1,84 (д, 3H), 1,75-1,67 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,96-0,85 (м, 4H), 0,72-0,64 (м, 1H).



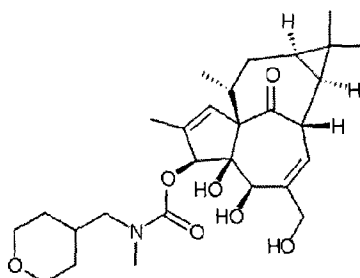
10 Приклад 745:

Інгенол 3-(ізоіндолін-2-карбоксилат) (Сполука 745)

Сполуку 745 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 845.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,25 (м, 4H), 6,05-6,03 (м, 2H), 5,36 (с, 1H), 4,89 (ушир.с, 1H), 4,75 (с, 4H), 4,17-4,04 (м, 5H), 3,94 (с, 1H), 2,61-2,56 (м, 1H), 2,33-2,24 (м, 1H), 1,83 (д, 3H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,98-0,90 (м, 1H), 0,73-0,65 (м, 1H).



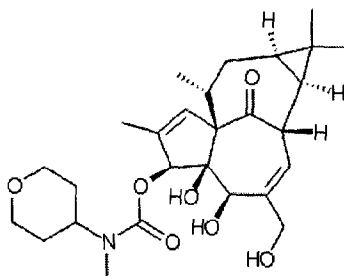
Приклад 746:

Інгенол 3-(N-метил-N-(тетрагідропіран-4-ілметил)карбамат) (Сполука 746)

20 Сполуку 746 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 846.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,05-6,01 (м, 2H), 5,20 (д, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,11-3,95 (м, 6H), 3,78 (д, 1H), 3,41-3,31 (м, 2H), 3,23-3,11 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,67 (ушир.с, 1H), 2,53-2,51 (м, 1H), 2,29-2,19 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,59-1,54 (м, 2H), 1,40-1,27 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98-0,88 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



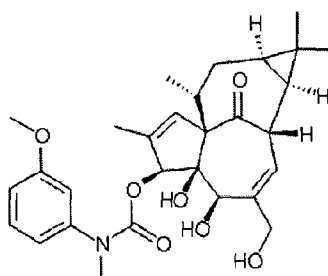
Приклад 747:

Інгенол 3-(N-метил-N-(тетрагідропіран-4-іл)карбамат) (Сполука 747)

Сполуку 747 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 847.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,05-6,03 (м, 1H), 6,00 (ушир.с, 1H), 5,23 (ушир.с, 1H), 4,73 (ушир.с, 1H), 4,25 (ушир.с, 1H), 4,13-4,01 (м, 6H), 3,75 (с, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,68 (ушир.с, 1H), 2,52 (ушир.с, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,82-1,65 (м, 8H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99-0,92 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



10

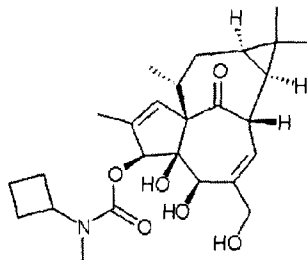
Приклад 748:

Інгенол 3-(N-метил-N-(3-метоксифеніл)карбамат) (Сполука 748)

Сполуку 748 отримували відповідно до Процедури е.

15 Вихідний матеріал: Сполука 848.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,24 (м, 1H), 6,86-6,80 (м, 3H), 5,98-5,96 (м, 1H), 5,92 (ушир.с, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,16-3,93 (м, 5H), 3,80 (с, 3H), 3,52 (ушир.с, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,63 (ушир.с, 1H), 2,05 (ушир.с, 2H), 1,80-1,57 (м, 4H), 1,08 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,95-0,89 (м, 1H), 0,75 (ушир.с, 3H), 0,67-0,59 (м, 1H).



20

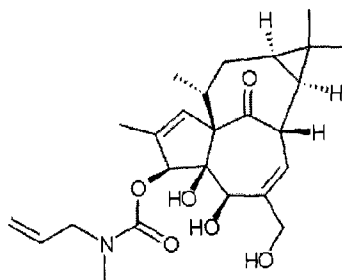
Приклад 749:

Інгенол 3-(N-циклобутил-N-метилкарбамат) (Сполука 749)

Сполуку 749 отримували відповідно до Процедури е.

25 Вихідний матеріал: Сполука 849.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,04-6,03 (д, 1H), 5,99-5,98 (м, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,81-4,73 (м, 1H), 4,60-4,35 (ушир.с, 1H), 4,12-4,00 (м, 4H), 3,79 (с, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,68 (ушир.с, 1H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 4H), 1,79 (д, 3H), 1,78-1,62 (м, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,99-0,92 (м, 4H), 0,72-0,65 (м, 1H).



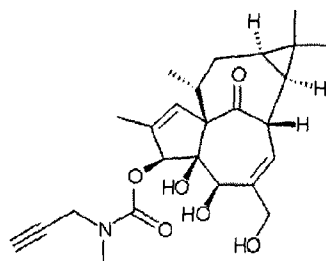
Приклад 750:

Інгенол 3-(N-аліл-N-метилкарбамат) (Сполука 750)

Сполуку 750 отримували відповідно до Процедури е.

5 Вихідний матеріал: Сполука 850.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,05-6,03 (м, 1H), 6,00-5,98 (м, 1H), 5,83-5,73 (м, 1H), 5,25-5,14 (м, 3H), 4,46 (ушир.с, 1H), 4,12-3,76 (м, 7H), 2,94 (с, 3H), 2,56-2,50 (м, 2H), 2,28-2,21 (м, 1H), 1,80 (д, 3H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,97-0,88 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



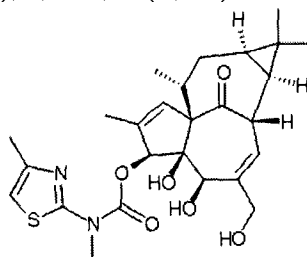
10 Приклад 751:

Інгенол 3-(N-метил-N-проп-2-інілкарбамат) (Сполука 751)

Сполуку 751 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 851.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,05-6,02 (м, 2H), 5,38 (ушир.с, 1H), 4,21-4,01 (м, 7H), 3,80 (ушир.с, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,51 (ушир.с, 2H), 2,30-2,21 (м, 2H), 1,81 (д, 3H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,99-0,90 (м, 4H), 0,73-0,65 (м, 1H).



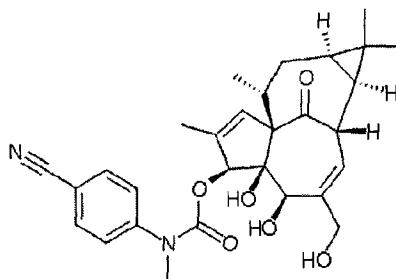
Приклад 752:

Інгенол 3-(N-метил-N-(4-метилтіазол-2-іл)карбамат) (Сполука 752)

20 Сполуку 752 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 852.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,53-6,52 (м, 1H), 6,11-6,10 (м, 1H), 6,07-6,05 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,41 (ушир.с, 1H), 4,19-4,05 (м, 5H), 3,61 (с, 3H), 2,56-2,51 (м, 1H), 2,35 (д, 3H), 2,34-2,25 (м, 2H), 1,85 (д, 3H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,08 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,96-0,90 (м, 1H), 0,74-0,66 (м, 1H).



Приклад 753:

Інгенол 3-(N-(4-ціанофеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 753)

Сполуку 753 отримували відповідно до Процедури е.

Вихідний матеріал: Сполука 853.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66-7,62 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 2H), 6,02-6,00 (м, 1H), 5,99-5,97 (м, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,76 (д, 1H), 4,15-4,09 (м, 3H), 4,03-4,01 (м, 1H), 3,75 (с, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,73 (т, 1H), 2,28-2,19 (м, 2H), 1,77 (д, 3H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 0,95-0,82 (м, 4H), 0,72-0,64 (м, 1H).

Приклад 1

Окиснювальний викид нейтрофілів:

10 PMN (поліморфоядерні лейкоцити) виділяли і очищали з свіжих лейкоцитарних плівок послідовним осадженням, центрифугуванням в градієнті густини і лізісом забруднюючих еритроцитів. Лейкоцитні плівки інкубували з 2 % метоцелом протягом 30-45 хв. для диференціального осадження еритроцитів. Збагачений лейкоцитами супернатант переносили в центрифужні пробірки "Lymphorger" для видалення моноклеарних клітин центрифугуванням в  
15 градієнті густини (400 × g, 30 хв.). Клітинний осад після центрифугування ресуспендували, і еритроцити, що залишаються, лізували, використовуючи 0,2 % NaCl, протягом 30 сек. перед відновленням ізотонічності доданням 1,2 % NaCl. Цю стадію повторювали доти, поки клітинний осад після центрифугування не виявлявся відносно вільним від еритроцитів. Клітини ресуспендували в DPBS (забуференому фосфатом сольовому розчині Дульбеко) (без Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), і концентрацію доводили до 1,4×10<sup>6</sup> клітин/мл в HBSS (збалансованому сольовому розчині Хенкса) (з Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), що містить 0,1 % BSA (бичачий сироватковий альбумін) і 5 мМ глюкози безпосередньо перед початком аналізу. Титровані еталонні і сполуки, що тестуються, заздалегідь змішували з HE (гідроетидином) (кінцева аналітична концентрація 10 мкМ) перед доданням в 96-ямкові планшети, що містять 2,5×10<sup>5</sup> клітин. Після 40 хв. інкубації при кімнатній  
20 температурі, оцінювали зміни респіраторного вибуху вимірюванням флуоресценції при 579 нм (збудження: 485 нм), використовуючи планшетний рідер Envision.

Титровочні криві сполуки, що тестується, підганяли до чотирьохпараметричної сигмоїдальної кривої після нормалізації ефекту сполуки, що тестується, до ефекту позитивного контролю (5×10<sup>-7</sup> М PEP0005). Rel EC<sub>50</sub> означає концентрацію сполуки, що тестується, що продукує ефект, який знаходиться посередині між верхньою і нижньою точками підігнаної кривої. Abs EC<sub>50</sub> означає концентрацію сполуки, що тестується, яка викликає реакцію, відповідну 50 % максимального ефекту, пов'язаного з позитивним контролем (5×10<sup>-7</sup> М PEP0005).  
30

Приклад 2

35 Вивільнення цитокина з клітин HeKa (IL-8)

Первинні людські епідермальні кератиноцити, клітини HeKa, висівали (10000 клітин/ямка) в 96-ямкових планшетах за день до аналізу. Сполуки, що тестуються, розбавляли в DMSO (диметилсульфоксиді) і додатково розбавляли в аналітичному середовищі і піпеткою переносили в ямки 96-ямкових планшетів, що містять клітини HeKa. Планшети інкубували протягом 6 год. при 37 °C в зволоженому повітрі з 5 % CO<sub>2</sub>. Планшети короткочасно центрифугували для осадження клітин при 4 °C, супернатант видаляли, і цитокини аналізували в 4 плямах Meso Scale Discovery (MSD) з використанням надчутливого набору (Proinflammatory II Ultra Sensitive kit, MSD, MD, USA). В аналізі MSD використовується формат сендвіч-імуноаналізу, де захоплюючі антитіла покриваються за зразком, що моделюється, на дно ямок планшета 4-Spot-Multi-MSD. Стандартні зразки також інкубували в планшетах MULTI-SPOT, і цитокин (IL-8) зв'язувався з плямою його відповідного захоплюючого антитіла. Рівень цитокина кількісно визначали на візуалізуючому пристрої SECTOR™ Imager з використанням специфічного виявляючого антитіла до цитокину, міченого реагентом MSD SULFO-TAGTM.  
45

Титровочні криві сполук, що тестуються, підганяли до чотирьохпараметричної сигмоїдальної кривої після нормалізації ефекту сполуки, що тестується, до ефекту позитивного контролю (1,5×10<sup>-7</sup> М PEP0005). Rel EC<sub>50</sub> означає концентрацію сполуки, що тестується, що продукує ефект, який знаходиться посередині між верхньою і нижньою точками підігнаної кривої. Abs EC<sub>50</sub> означає концентрацію сполуки, що тестується, яка викликає реакцію, відповідну 50 % максимального ефекту, пов'язаного з позитивним контролем (1,5×10<sup>-7</sup> М PEP0005).  
50

55 Приклад 3

Аналіз некрозу

Клітини HeLa (ATCC CCL-002) вирощували в мінімальному есенціальному середовищі (Каталог № 42360 Invitrogen), що містить 10 % фетальну телячу сироватку, 100 МО/мл пеніциліну і 100 пкг/мл стрептоміцину. 4000-6000 клітин висівали в 96-ямкові чорні планшети ViewPlates з прозорим дном (Perkin Elmer) в 100 мкл середовища і інкубували протягом ночі.  
60

Сполуки розчиняли і заздалегідь розбавляли в DMSO в 96-ямкових поліпропіленових планшетах (Greiner) в діапазоні концентрації від 15 мкМ до 600 мкМ. Під час експеримента клітинні планшети вміщували на нагрівальні блоки при 37 °С, середовище видаляли і додавали 40 мкл свіжого, попередньо зігрітого середовища на ямки. Клітини інкубували протягом 15 хв. перед доданням сполук. Паралельно, 3 мкл сполук розбавляли 197 мкл ростового середовища на установці для піпетування Tecan freedom-EVO, використовуючи швидкість піпетування 250 мкл/сек., для забезпечення ефективного змішування високо концентрованих розчинів сполук з водною фазою. Ці планшети після попереднього розбавлення потім врівноважували на нагрівальних блоках при 37 °С протягом 10 хв. 80 мкл заздалегідь розбавленої сполуки вручну переносили у відповідну ямку, що містить клітини HeLa, отримуючи концентрації сполуки від 10 мкМ до 400 мкМ. Контрольні умови являли собою 1 % DMSO в ростовому середовищі (життєздатність 100 %) і 400 мкМ інгенолу мебутату в ростовому середовищі (життєздатність 0 %). Планшети інкубували на нагрівальних блоках при 37 °С протягом 30 хв. В кінці інкубації в кожну ямку додавали 10 мкл реагенту PrestoBlue (Invitrogen), планшети герметично укупували чорним герметизуючим ущільнювачем з подальшою інкубацією при 37 °С протягом 10 хв. при обережному струшуванні (150 об./хв.). Потім планшети витримували при кімнатній температурі на 20-30 хв. Планшети відразу зчитували на зчитувальному пристрої Envision Fluorescence (Perkin Elmer) із збудженням при 535 нм і емісією при 630 нм. Титровочні криві сполук, що тестуються, підганяли до чотирьохпараметричної сигмоїдальної кривої після нормалізації ефекту сполуки, що тестується, до ефекту позитивного контролю ( $4 \times 10^{-4}$  M PER0005/інгенол мебутат). AbsEC<sub>50</sub> означає концентрацію сполуки, що тестується, що викликає 50 % ефект.

Сполуки за даним винаходом тестували в аналізі окиснюваного викиду нейтрофілів відповідно до опису в прикладі 1, в аналізі вивільнення цитокіну клітинами HeKa відповідно до опису в прикладі 2 і аналізі некрозу відповідно до опису в прикладі 3.

Сполуки за даним винаходом виявляють величини Rel EC<sub>50</sub> нижче 10000 нМ в аналізі окиснюваного викиду нейтрофілів і величини Rel EC<sub>50</sub> нижче 10000 нМ в аналізі вивільнення цитокіну клітинами HeKa.

Діапазони величин Rel EC<sub>50</sub> окиснюваного викиду нейтрофілів

\* вказує, що величини Rel EC<sub>50</sub> складають  $\geq 100$  нМ

\*\* вказує, що величини Rel EC<sub>50</sub> складають  $\geq 20$  нМ і  $< 100$  нМ

\*\*\* вказує, що величини Rel EC<sub>50</sub> становлять  $< 20$  нМ

Діапазони величин Rel EC<sub>50</sub> вивільнення цитокіну (IL-8) клітинами HeKa

\* вказує, що величини Rel EC<sub>50</sub> складають  $\geq 100$  нМ

\*\* вказує, що величини Rel EC<sub>50</sub> складають  $\geq 20$  нМ і  $< 100$  нМ

\*\*\* вказує, що величини Rel EC<sub>50</sub> становлять  $< 20$  нМ

Діапазони величин EC<sub>50</sub> некрозу клітин HeLa

\* вказує, що величини EC<sub>50</sub> складають  $\geq 350$  мкМ

\*\* вказує, що величини EC<sub>50</sub> складають  $\geq 150$  мкМ і  $< 350$  мкМ

\*\*\* вказує, що величини EC<sub>50</sub> становлять  $< 150$  мкМ

Результати показані нижче в таблиці.

Назва і номер сполуки	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> окиснювального викиду нейтрофілів	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> вивільнення цитокіну (IL-8) клітинами HeKa	Діапазон величин EC <sub>50</sub> некрозу клітин HeLa
Інгенол 3-(5-метил-3-(2-хлор-6-фторфеніл)ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 501)	**	***	***
Інгенол 3-(5-метил-3-фенілїзоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 502)	***	***	***
Інгенол 3-(1S-камфанат) (Сполука 503)	**	-	-
Інгенол 3-(3-фенілтриазол-4-карбоксилат) (Сполука 504)	**	**	-
Інгенол 3-(2-фенілпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 505)	***	***	***
Інгенол 3-(1-метиліндазол-3-карбоксилат) (Сполука 506)	***	***	***

Назва і номер сполуки	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> окиснювального викиду нейтрофілів	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> вивільнення цитокіну (IL-8) клітинами HeKa	Діапазон величин EC <sub>50</sub> некрозу клітин HeLa
Інгенол 3-(3-етил-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 507)	***	***	**
Інгенол 3-(3-метил-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 508)	***	***	**
Інгенол 3-(1-метиліндол-3-карбоксилат) (Сполука 509)	***	***	-
Інгенол 3-(3-фенілтіофен-2-карбоксилат) (Сполука 510)	**	***	***
Інгенол 3-(5-фенілізоксазол-3-карбоксилат) (Сполука 511)	**	-	***
Інгенол 3-(ізохінолін-1-карбоксилат) (Сполука 512)	**	-	***
Інгенол 3-(хінолін-4-карбоксилат) (Сполука 513)	***	-	***
Інгенол 3-(цинолін-4-карбоксилат) (Сполука 514)	*	*	***
Інгенол 3-(3-фенілімідазол-4-карбоксилат) (Сполука 515)	***	-	***
Інгенол 3-(5-фенілоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 516)	***	**	***
Інгенол 3-(1,2-бензоксазол-3-карбоксилат) (Сполука 517)	**	*	***
Інгенол 3-(3-ізопропіл-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 518)	***	***	***
Інгенол 3-(3-(2-метоксифеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 519)	***	***	***
Інгенол 3-(4-бром-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 520)	***	-	-
Інгенол 3-(4-бром-2-етилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 521)	***	***	***
Інгенол 3-(4-хлор-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 522)	***	***	**
Інгенол 3-(5-бромпіримідин-4-карбоксилат) (Сполука 523)	**	*	*
Інгенол 3-(3-бромпіридин-2-карбоксилат) (Сполука 524)	**	-	**
Інгенол 3-(5-метилтіазол-4-карбоксилат) (Сполука 525)	**	*	*
Інгенол 3-(4-хлор-1-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 526)	**	*	*
Інгенол 3-(2,4-диметилтіазол-5-карбоксилат) (Сполука 527)	***	**	**
Інгенол 3-(2,5-диметиллоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 528)	**	*	*
Інгенол 3-(2,4-диметилфуран-3-карбоксилат) (Сполука 529)	***	***	***
Інгенол 3-(3,5-діетилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 530)	***	***	***
Інгенол 3-(1H-індол-7-карбоксилат) (Сполука 531)	**	***	***

Назва і номер сполуки	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> окиснювального викиду нейтрофілів	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> вивільнення цитокіну (IL-8) клітинами HeKa	Діапазон величин EC <sub>50</sub> некрозу клітин HeLa
Інгонол 3-(2-трет-бутил-5-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 532)	**	***	***
Інгонол 3-(5-трет-бутил-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 533)	***	***	***
Інгонол 3-(6-метилімідазо[2,1-b]тіазол-5-карбоксилат) (Сполука 534)	***	***	**
Інгонол 3-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-карбоксилат) (Сполука 535)	***	-	**
Інгонол 3-(2,4,5-триметилфуран-3-карбоксилат) (Сполука 536)	***	***	**
Інгонол 3-(3-метилтіофен-2-карбоксилат) (Сполука 537)	***	***	**
Інгонол 3-(2-метил-4-(1-піперидил)піразол-3-карбоксилат) (Сполука 538)	***	**	**
Інгонол 3-(2-хлор-5-ізопропілтіазол-4-карбоксилат) (Сполука 539)	**	***	***
Інгонол 3-(4-хлор-2,5-диметилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 540)	***	***	***
Інгонол 3-(1,2,4-триметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 541)	***	***	**
Інгонол 3-(1,3,5-триметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 542)	***	***	***
Інгонол 3-(1-етил-3,5-диметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 543)	***	-	***
Інгонол 3-(1-трет-бутилоксикарбоніл-3,3-диметилпіролідин-2-карбоксилат) (Сполука 544)	*	*	**
Інгонол 3-((2S)-1-фенілпіролідин-2-карбоксилат) (Сполука 545)	**	-	**
Інгонол 3-(1-ізопропіл-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 546)	***	***	**
Інгонол 3-(5-етил-3-ізопропілізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 547)	**	***	***
Інгонол 3-(2-метиліндазол-3-карбоксилат) (Сполука 548)	**	***	**
Інгонол 3-(5-метил-3-трет-бутил-ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 549)	***	***	-
Інгонол 3-(2-метил-3-оксо-4-оксаспіро[4.5]дец-1-ен-1-карбоксилат) (Сполука 550)	***	***	***
Інгонол 3-(1-трет-бутил-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 551)	***	***	-
Інгонол 3-(3,5-диметилізотіазол-4-карбоксилат) (Сполука 552)	**	**	**

Назва і номер сполуки	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> окиснювального викиду нейтрофілів	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> вивільнення цитокіну (IL-8) клітинами HeKa	Діапазон величин EC <sub>50</sub> некрозу клітин HeLa
Інгенол 3-(5-йод-3-метил-ізотіазол-4-карбоксилат) (Сполука 553)	***	***	**
Інгенол 3-(4-(4-метоксифеніл)-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 554)	***	***	***
Інгенол 3-(4-(2-метилфеніл)-2-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 555)	***	***	***
Інгенол 3-(2-метил-4-(4-метилсульфонілфеніл)піразол-3-карбоксилат) (Сполука 556)	**	**	**
Інгенол 3-(2-метил-4-фенілпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 557)	***	***	***
Інгенол 3-(3,5-диметил-1-фенілпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 558)	***	***	***
Інгенол 3-(1,5-диметил-3-фенілпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 559)	***	***	**
Інгенол 3-(1-бензил-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 560)	***	***	***
Інгенол 3-(3,5-диметил-1-(тетрагідропіран-4-ілметил)піразол-4-карбоксилат) (Сполука 561)	**	-	**
Інгенол 3-(4-метил-2-оксо-3Н-тіазол-5-карбоксилат) (Сполука 562)	**	-	*
Інгенол 3-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-3-карбоксилат) (Сполука 563)	***	***	***
Інгенол 3-(1,2-диметиліндол-3-карбоксилат) (Сполука 564)	***	***	***
Інгенол 3-(5-метокси-1,2-диметиліндол-3-карбоксилат) (Сполука 565)	***	***	***
Інгенол 3-(1,3,5-триметилпіразол-4-карбоксилат) (Сполука 566)	**	**	*
Інгенол 3-(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксилат) (Сполука 567)	**	*	*
Інгенол 3-(2-метокси-4-метилтіазол-5-карбоксилат) (Сполука 568)	**	**	**
Інгенол 3-(4,5-диметилізоксазол-3-карбоксилат) (Сполука 569)	**	-	**
Інгенол 3-(4-бром-1-метилпіразол-3-карбоксилат) (Сполука 570)	**	*	**
Інгенол 3-(1,3-диметиліндол-2-карбоксилат) (Сполука 571)	***	***	***
Інгенол 3-(5-метокси-1,3-диметиліндол-2-карбоксилат) (Сполука 572)	***	***	***
Інгенол 3-(2,4-диметил-6-оксопіран-3-карбоксилат) (Сполука 573)	**	**	-
Інгенол 3-(1-метил-3-феніліндол-2-карбоксилат) (Сполука 574)	***	***	***

Назва і номер сполуки	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> окиснювального викиду нейтрофілів	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> вивільнення цитокіну (IL-8) клітинами HeKa	Діапазон величин EC <sub>50</sub> некрозу клітин HeLa
Інгенол 3-(3-метил-5-(трифторметил)ізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 575)	***	***	***
Інгенол 3-(1,3-диметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 576)	***	***	***
Інгенол 3-(3,5-диметил-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксилат) (Сполука 577)	**	***	**
Інгенол 3-(1-циклопропіл-2,5-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 578)	***	***	***
Інгенол 3-(1,2,5-триметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 579)	***	***	**
Інгенол 3-(2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксилат) (Сполука 580)	*	*	**
Інгенол 3-(1-метилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 581)	***	***	**
Інгенол 3-(4-метил-1H-пірол-2-карбоксилат) (Сполука 582)	***	***	**
Інгенол 3-(1,5-диметилпірол-2-карбоксилат) (Сполука 583)	***	***	**
Інгенол 3-(3-метил-1H-пірол-2-карбоксилат) (Сполука 584)	***	***	**
Інгенол 3-(1-циклопропілпірол-2-карбоксилат) (Сполука 585)	***	***	***
Інгенол 3-(1-етил-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 586)	***	***	***
Інгенол 3-(1-аліл-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 587)	***	***	***
Інгенол 3-(1-(циклопропілметил)-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 588)	***	***	***
Інгенол 3-(1-(2-метоксіетил)-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат) (Сполука 589)	**	***	***
Інгенол 3-(N-етилкарбамат) (Сполука 701)	**	-	-
Інгенол 3-(N, N-диметилкарбамат) (Сполука 702)	**	*	-
Інгенол 3-(морфолін-4-карбоксилат) (Сполука 703)	**	*	-
Інгенол 3-(піролідин-1-карбоксилат) (Сполука 704)	**	*	-
Інгенол 3-(N-метил-N-фенілкарбамат) (Сполука 705)	***	***	**
Інгенол 3-(N, N-діетилкарбамат) (Сполука 706)	***	**	*
Інгенол 3-(піперидин-1-карбоксилат) (Сполука 707)	***	**	-
Інгенол 3-(N-бензил-N-метилкарбамат) (Сполука 708)	**	***	-
Інгенол 3-(N-циклогексил-N-метилкарбамат) (Сполука 709)	***	***	**

Назва і номер сполуки	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> окиснювального викиду нейтрофілів	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> вивільнення цитокіну (IL-8) клітинами HeKa	Діапазон величин EC <sub>50</sub> некрозу клітин HeLa
Інгенол 3-(N-циклогексилкарбамат) (Сполука 710)	***	**	-
Інгенол 3-(N-фенілкарбамат) (Сполука 711)	**	***	-
Інгенол 3-(N-(індан-1-іл)карбамат) (Сполука 712)	**	**	-
Інгенол 3-(3,3-диметилпіперидин-1-карбоксилат) (Сполука 713)	**	***	**
Інгенол 3-(N-метил-N-тетралін-1-ілкарбамат) (Сполука 714)	*	***	***
Інгенол 3-N-(2-ціано-1-метилетил)-N-метилкарбамат (Сполука 715)	*	-	*
Інгенол 3-(N-метил-N-((S)-1-фенетил)карбамат) (Сполука 716)	**	***	***
Інгенол 3-(N-метил-N-(циклопропілметил)карбамат) (Сполука 717)	***	***	*
Інгенол 3-(N-(3-фторфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 718)	***	***	**
Інгенол 3-(N-(2,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамат) (Сполука 719)	*	-	*
Інгенол 3-(N-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метилкарбамат) (Сполука 720)	**	-	*
Інгенол 3-(N-(1,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамат) (Сполука 721)	**	**	*
Інгенол 3-(N-циклопентил-N-метилкарбамат) (Сполука 722)	***	**	*
Інгенол 3-(N-циклопропіл-N-метилкарбамат) (Сполука 723)	***	**	*
Інгенол 3-(N-метил-N-(2-піридил)карбамат) (Сполука 724)	-	**	*
Інгенол 3-(4-оксо-2,3-дигідрохінолін-1-карбоксилат) (Сполука 725)	***	-	**
Інгенол 3-(3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоксилат) (Сполука 726)	**	***	***
Інгенол 3-(індолін-1-карбоксилат) (Сполука 727)	***	***	***
Інгенол 3-(азепан-1-карбоксилат) (Сполука 728)	**	**	-
Інгенол 3-(N-(4-хлорфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 729)	***	***	**
Інгенол 3-(N-(4-фторфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 730)	-	-	**
Інгенол 3-(N-метил-N-(2-метоксифеніл)карбамат) (Сполука 731)	**	-	**
Інгенол 3-(N-метил-N-(2-метилфеніл)карбамат) (Сполука 732)	***	***	**
Інгенол 3-(3-оксо-2,4-дигідрохіноксалін-1-карбоксилат) (Сполука 733)	*	-	**
Інгенол 3-(N-етил-N-фенілкарбамат) (Сполука 734)	**	***	**

Назва і номер сполуки	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> окиснювального викиду нейтрофілів	Діапазон величин Rel EC <sub>50</sub> вивільнення цитокіну (IL-8) клітинами HeKa	Діапазон величин EC <sub>50</sub> некрозу клітин HeLa
Інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (Сполука 735)	***	-	**
Інгенол 3-(3-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-карбоксилат) (Сполука 736)	***	***	**
Інгенол 3-(2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат) (Сполука 737)	***	***	***
Інгенол 3-(N-(2-фторфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 738)	***	**	**
Інгенол 3-(3-метил-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат) (Сполука 739)	***	***	***
Інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (ІЗОМЕР А) (Сполука 740)	***	**	-
Інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (ІЗОМЕР В) (Сполука 741)	**	**	*
Інгенол 3-(N-метил-N-(N-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-піперидил)карбамат) (Сполука 742)	**	-	**
Інгенол 3-(N-метил-N-(3-метилфеніл)карбамат) (Сполука 743)	***	***	**
Інгенол 3-(3,4-дигідро-2H-хіноксалін-1-карбоксилат) (Сполука 744)	**	**	**
Інгенол 3-(ізоіндолін-2-карбоксилат) (Сполука 745)	***	***	**
Інгенол 3-(N-метил-N-(тетрагідропіран-4-ілметил)карбамат) (Сполука 746)	**	*	*
Інгенол 3-(N-метил-N-(тетрагідропіран-4-іл)карбамат) (Сполука 747)	**	*	*
Інгенол 3-(N-метил-N-(3-метоксифеніл)карбамат) (Сполука 748)	***	**	**
Інгенол 3-(N-циклобутил-N-метилкарбамат) (Сполука 749)	***	-	*
Інгенол 3-(N-аліл-N-метилкарбамат) (Сполука 750)	***	-	*
Інгенол 3-(N-метил-N-проп-2-інілкарбамат) (Сполука 751)	**	-	*
Інгенол 3-(N-метил-N-(4-метилтіазол-2-іл)карбамат) (Сполука 752)	***	***	**
Інгенол 3-(N-(4-ціанофеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 753)	**	**	**
Інгенол мекбутат, інгенол-3-ангелат	***	***	**

## Приклад 4

Модель мишачої меланоми B16-F0 для оцінки протипухлинної ефективності

- 5 Клітини мишачої меланоми B16-F0 (номер ATCC® CRL-6322TM) культивували в середовищі RPMI-1640 glutaMAX (Invitrogen, каталожний номер 61870-010) з додаванням 10 % фетальної телячої сироватки і 1 % пеніциліном-стрептоміцином (Invitrogen, каталожний номер 15140-122) при 37 °C в зволоженому повітрі з 5 % CO<sub>2</sub>. У 0-й день експеримента клітини B16-F0 (що злилися на 70-90 %) збирали трипсинізацією TrypLE (Invitrogen, каталожний номер 12605-010),

промивали, ресуспендували в середовищі RPMI-1640 glutaMAX і тримали на льоду в межах 30 хвилин, об'єм 50 мкл, що містить  $0,5 \times 10^6$  життєздатних клітин B16-F0, ін'єктували інтрадермально в поголені боки 10-тижневих самиць мишей лінії C57BL/6JВomТас, по одній ін'єкції на мишу. На 4-ий день експеримента пухлини вимірювали цифровим штангенциркулем (Maht 16 Ex H100207), і об'єми пухлин оцінювали, використовуючи формулу: Об'єм пухлини =  $1/2 \cdot (\text{найбільший діаметр}) \cdot (\text{ортогональний діаметр})^2$ . Миші з пухлинами в діапазоні від 9 до 60  $\text{мм}^3$  були включені в дослідження і стратифіковані в групи лікування відповідно до розміру пухлини. Пухлини топічно обробляли 20 мкл розчину, що містить 0,1 % сполуки, що тестується, один раз на день протягом 2 послідовних днів. Носій включали в кожний експеримент як негативний контроль. Пухлини вимірювали щодня, і мишей піддавали евтаназії, коли перевищували оцінений об'єм 250  $\text{мм}^3$ . Мишей з пухлинами, що покриваються виразками або погіршеним станом піддавали евтаназії, незалежно від розміру пухлини, і включали в аналіз даних як об'єкти перегляду. Експеримент закінчували на 90-день ходу експеримента, і мишей з пухлинами менше 250  $\text{мм}^3$  в цей день також включали в аналіз даних як об'єкти перегляду.

Будували криві виживання Каплана-Мелера при пухлинах  $>250 \text{ мм}^3$  у вигляді замітника події смерті і виконували порівняння кривих виживання логарифмічним ранговим критерієм. Зокрема, зростання пухлини в кожній групі лікування порівнювали із зростанням пухлини в групі носія, щоб оцінити ефективність кожної сполуки для лікування пухлин або затримки зростання пухлини. Представлені нижче величини P менше 0,05 вважали статистично значущими.

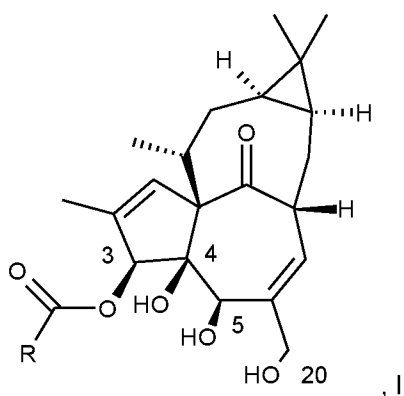
Деякі сполуки за даним винаходом тестували на моделі мишачої меланоми B16-F0. Нижче в таблиці перераховані сполуки, що надають ефект, який значно краще, ніж ефект носія.

Сполуки, що надають ефект, який значно краще, ніж ефект носія, на моделі мишачої меланоми B16-F0
Інгенол 3-(3,5-діетилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 530)
Інгенол 3-(2,4-диметилфуран-3-карбоксилат) (Сполука 529)
Інгенол 3-(3-етил-5-метилізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 507)
Інгенол 3-(N-метил-N-фенілкарбамат) (Сполука 705)
Інгенол 3-(індолін-1-карбоксилат) (Сполука 727)
Інгенол 3-(2,4,5-триметилфуран-3-карбоксилат) (Сполука 536)
Інгенол 3-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-карбоксилат) (Сполука 502)
Інгенол 3-(піролідин-1-карбоксилат) (Сполука 704)
Інгенол 3-(N-(3-фторфеніл)-N-метилкарбамат) (Сполука 718)

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25

1. Сполука загальної формули I



30 де R означає гетероарил, який може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R7, або R означає гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, де вказаний гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R8;

35 або R означає X;

R7 являє собою галоген, ціано або гідроксил,

- або R7 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, арилалкіл, гетероциклоалкілалкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкіл, де вказані (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, арилалкіл, гетероциклоалкілалкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілалкіл необов'язково заміщені одним або більше
- 5 замісниками, незалежно вибраними з R9,  
або R7 являє собою -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -SRa або -NRaRb;
- 10 R9 являє собою галоген, ціано, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa або =O;  
R8 являє собою галоген, ціано або гідроксил,  
або R8 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл або гетероциклоалкіл, де вказані (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл
- 15 або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R10,  
або R8 являє собою -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O, =N-ORa, -O-N=CRaRb, NRaRb або -C(O)N(Ra)O-Rb;
- 20 R10 являє собою галоген, ціано, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -OCONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa або =O;  
Ra і Rb являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
- 25 Rc являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;  
X являє собою -NR11R12,  
де R11 і R12 незалежно являють собою водень,
- 30 або  
де R11 і R12 незалежно являють собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, циклоалкенілалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероциклоалкенілалкіл, алкілциклоалкіл, алкілциклоалкеніл, алкіларил, алкілгетероарил або алкілгетероциклоалкіл, де вказані (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, циклоалкілалкіл, циклоалкенілалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклоалкілалкіл, гетероциклоалкенілалкіл, алкілциклоалкіл, алкілциклоалкеніл, алкіларил, алкілгетероарил або алкілгетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно
- 40 вибраними з R13;  
R13 являє собою галоген, ціано або гідроксил,  
або R13 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно
- 45 вибраними з R14,  
або R13 являє собою -NRdCOrE, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCOORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO<sub>2</sub>Re, -NRdSO<sub>2</sub>NRdRe, -SO<sub>2</sub>NRdRe, -SO<sub>2</sub>Rd, -S(O)Rd, -ORd, -SRd, =O, =N-ORd, -O-N=CRdRe, -NRdRe або -C(O)N(Rd)-ORe,  
де Rd і Re незалежно являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;
- 50 Rf являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл;  
R14 являє собою водень, гідроксил, ціано, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, -NRdCOrE, -COORf, -OCORd, -CONRdRe, -OCONRdRe, -NRdCOORe, -NRdCONRdRe, -NRdSO<sub>2</sub>Re, -NRdSO<sub>2</sub>NRdRe, -SO<sub>2</sub>NRdRe, -SO<sub>2</sub>Rd, -S(O)Rd, -ORd, -SRd або =O;  
і її фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати.
2. Сполука за п. 1,

- де R означає гетероарил, який може необов'язково бути заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R7,  
 або R означає гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл, кожний з яких може необов'язково  
 бути заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з R8,
- 5 R7 являє собою галоген, ціано, гідроксил,  
 або R7 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил,  
 гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно  
 вибраними з R9,  
 або R7 являє собою -NRaCORb, -CONRaRb, -COORc, -OCORa, -ORa, -ONRaRb, -  
 10 NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -SRa;  
 R9 являє собою галоген, ціано, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -NRaCORb, -COORc, -  
 OCORa, -CONRaRb, -ONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -  
 SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;  
 R8 являє собою галоген, ціано, гідроксил,
- 15 або R8 являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл, арил, гетероарил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл,  
 гетероциклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками,  
 незалежно вибраними з R10,  
 або R8 являє собою -NRaCORb, -COORc, -OCORa, -CONRaRb, -ONRaRb, -NRaCOORb, -  
 NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;
- 20 R10 являє собою галоген, ціано, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -NRaCORb, -  
 COORc, -OCORa, -CONRaRb, -ONRaRb, -NRaCOORb, -NRaCONRaRb, -NRaSO<sub>2</sub>NRaRb, -  
 NRaSO<sub>2</sub>Rb, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -SO<sub>2</sub>Ra, -S(O)Ra, -ORa, -SRa, =O;  
 Ra і Rb являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл,  
 гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;
- 25 Rc являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>)алкіл, ціано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл.
3. Сполука за пп. 1-2, де R означає гетероарил.
4. Сполука за пп. 1-3, де гетероарил являє собою ізоксазоліл, піридил, хіноліл, ізохіноліл,  
 індоліл, фурил, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, тієніл, піримідиніл, 1,2,3-триазоліл,  
 30 індазоліл, циноліл, 1,2-бензоксазоліл, імідазотіазоліл, імідазопіридиніл, піроліл, ізотіазоліл,  
 тетрагідроіндазоліл або оксадіазоліл.
5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R7 незалежно вибраний один або більше разів  
 з групи (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенілу, арилу, арилалкілу, гетероциклоалкілалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-  
 циклоалкілалкілу, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкілу, -COORc, -ORa або галогену.
- 35 6. Сполука за п. 5, де R7 вибраний з фенілу, метилу, етилу, ізопропілу, т-бутилу, піперидилу,  
 трет-бутилоксикарбонілу, бензилу, тетрагідропіранілметилу, -OCH<sub>3</sub>, циклопропілу, алілу,  
 циклопропілметилу, Cl, Br або I.
7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R9 означає галоген, -ORa, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або -  
 SO<sub>2</sub>Ra.
- 40 8. Сполука за п. 7, де R9 означає Cl, F, -OCH<sub>3</sub>, метил або метилсульфоніл.
9. Сполука за пп. 1-2, де R означає гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл.
10. Сполука за пп. 1, 2 або 9, де гетероциклоалкіл або гетероциклоалкеніл являє собою  
 піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, 5-оксабіцикло[2.2.2]октаніл, оксаспіро[4.5]дец-1-еніл,  
 оксотіазоліл, дигідротіазоліл, оксопіраніл, азепаніл, азабіцикло[3.2.2]нонаніл, бензоксазиніл,  
 45 хіноксалініл, ізоіндолініл, дигідрохінолініл, індолініл або дигідрохіноксалініл.
11. Сполука за пп. 1, 2 або 9, де R8 означає (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, арил або =O.
12. Сполука за п. 11, де R8 означає метил, феніл або =O.
13. Сполука за пп. 1, 2 або 9, де R10 являє собою галоген.
14. Сполука за п. 1, де R являє собою -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>.
- 50 15. Сполука за п. 1 або 14, де R<sub>11</sub> і R<sub>12</sub> незалежно являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, арил,  
 циклоалкіл, арилалкіл, гетероарил, циклоалкілалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл,  
 гетероциклоалкілалкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл.
16. Сполука за пп. 1, 14 або 15, де R<sub>11</sub> і R<sub>12</sub> незалежно являють собою водень, метил, етил,  
 ізопропіл, феніл, бензил, циклогексил, інданіл, тетралініл, фенілетил, циклопропілметил,  
 55 піразоліл, ізоксазолілметил, циклопентил, циклопропіл, піридил, піперидил,  
 тетрагідропіранілметил, тетрагідропіраніл, циклобутил, аліл, пропініл або тіазоліл.
17. Сполука за пп. 1, 14 або 15, де R<sub>13</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, ціано, галоген, =O, -ORa або -  
 COORf.
18. Сполука за п. 17, де R<sub>13</sub> являє собою метил, ціано, F, =O, -OCH<sub>3</sub> або -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.
- 60 19. Сполука за пп. 1, 14, 15 або 16, де R<sub>11</sub> або R<sub>12</sub> незалежно являє собою водень.

20. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, причому вказана сполука вибрана з групи, що складається з:

- інгенол 3-(5-метил-3-фенілізоксазол-4-карбоксилат) або  
інгенол 3-(5-метил-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-ізоксазол-4-карбоксилат),  
5 інгенол 3-(1S-камфанат),  
інгенол 3-(3-фенілтриазол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-фенілпіразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-метиліндазол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(3-етил-5-метилізоксазол-4-карбоксилат),  
10 інгенол 3-(3-метил-5-метилізоксазол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-метиліндол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(3-фенілтіофен-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(5-фенілізоксазол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(N-етилкарбамат),  
15 інгенол 3-(N,N-диметилкарбамат),  
інгенол 3-(морфолін-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(піролідин-1-карбоксилат),  
інгенол 3-(N-метил-N-фенілкарбамат),  
інгенол 3-(N,N-діетилкарбамат),  
20 інгенол 3-(піперидин-1-карбоксилат),  
інгенол 3-(N-бензил-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(N-циклогексил-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(N-циклогексилкарбамат),  
інгенол 3-(N-фенілкарбамат),  
25 інгенол 3-(N-(індан-1-іл)карбамат),  
інгенол 3-(3,3-диметилпіперидин-1-карбоксилат),  
інгенол 3-(N-метил-N-тетралін-1-ілкарбамат),  
інгенол 3-(N-(2-ціано-1-метилетил)-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(N-метил-N-((S)-1-фенетил)карбамат),  
30 інгенол 3-(N-метил-N-(циклопропілметил)карбамат),  
інгенол 3-(ізохінолін-1-карбоксилат),  
інгенол 3-(хінолін-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(цинолін-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(3-фенілімідазол-4-карбоксилат),  
35 інгенол 3-(5-фенілоксазол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(1,2-бензоксазол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(3-ізопропіл-5-метилізоксазол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(3-(2-метоксифеніл)-5-метилізоксазол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(4-бром-2-метилпіразол-3-карбоксилат),  
40 інгенол 3-(4-бром-2-етилпіразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(4-хлор-2-метилпіразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(5-бромпіримідин-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(3-бромпіридин-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(5-метилтіазол-4-карбоксилат),  
45 інгенол 3-(4-хлор-1-метилпіразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(2,4-диметилтіазол-5-карбоксилат),  
інгенол 3-(2,5-диметиллоксазол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(2,4-диметилфуран-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(3,5-діетилізоксазол-4-карбоксилат),  
50 інгенол 3-(N-(3-фторфеніл)-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(N-(2,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(1H-індол-7-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-трет-бутил-5-метилпіразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(5-трет-бутил-2-метилпіразол-3-карбоксилат),  
55 інгенол 3-(6-метилімідазо[2,1-b]тіазол-5-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(2,4,5-триметилфуран-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(3-метилтіофен-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-метил-4-(1-піперидил)піразол-3-карбоксилат),  
60 інгенол 3-(2-хлор-5-ізопропілтіазол-4-карбоксилат),

- інгенол 3-(4-хлор-2,5-диметилпіразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(1,2,4-триметилпірол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(1,3,5-триметилпірол-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-етил-3,5-диметилпірол-2-карбоксилат),  
5 інгенол 3-(1-трет-бутилоксикарбоніл-3,3-диметилпіролідин-2-карбоксилат),  
інгенол 3-((2S)-1-фенілпіролідин-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-ізопропіл-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(5-етил-3-ізопропілізоксазол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-метиліндазол-3-карбоксилат),  
10 інгенол 3-(5-метил-3-трет-бутилізоксазол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-метил-3-оксо-4-оксапіро[4.5]дец-1-ен-1-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-трет-бутил-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(3,5-диметилізотіазол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(5-йод-3-метилізотіазол-4-карбоксилат),  
15 інгенол 3-(4-(4-метоксифеніл)-2-метилпіразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(4-(2-метилфеніл)-2-метилпіразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-метил-4-(4-метилсульфонілфеніл)піразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-метил-4-фенілпіразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(3,5-диметил-1-фенілпіразол-4-карбоксилат),  
20 інгенол 3-(1,5-диметил-3-фенілпіразол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-бензил-3,5-диметилпіразол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(3,5-диметил-1-(тетрагідропіран-4-ілметил)піразол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(4-метил-2-оксо-3H-тіазол-5-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-3-карбоксилат),  
25 інгенол 3-(1,2-диметиліндол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(5-метокси-1,2-диметиліндол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(1,3,5-триметилпіразол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-метокси-4-метилтіазол-5-карбоксилат),  
30 інгенол 3-(4,5-диметилізоксазол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(4-бром-1-метилпіразол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(1,3-диметиліндол-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(5-метокси-1,3-диметиліндол-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(2,4-диметил-6-оксопіран-3-карбоксилат),  
35 інгенол 3-(1-метил-3-феніліндол-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(3-метил-5-(трифторметил)ізоксазол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(1,3-диметилпірол-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(3,5-диметил-1-(2,2,2-трифторетил)піразол-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-циклопропіл-2,5-диметилпірол-3-карбоксилат),  
40 інгенол 3-(1,2,5-триметилпірол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-метилпірол-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(4-метил-1H-пірол-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(1,5-диметилпірол-2-карбоксилат),  
45 інгенол 3-(3-метил-1H-пірол-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-циклопропілпірол-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-етил-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-аліл-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(1-(циклопропілметил)-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат),  
50 інгенол 3-(1-(2-метоксіетил)-2,4-диметилпірол-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(N-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(N-(1,5-диметилпіразол-3-іл)-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(N-циклопентил-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(N-циклопропіл-N-метилкарбамат),  
55 інгенол 3-(N-метил-N-(2-піридил)карбамат),  
інгенол 3-(4-оксо-2,3-дигідрохінолін-1-карбоксилат),  
інгенол 3-(3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоксилат),  
інгенол 3-(індолін-1-карбоксилат),  
інгенол 3-(азепан-1-карбоксилат),  
60 інгенол 3-(N-(4-хлорфеніл)-N-метилкарбамат),

- інгенол 3-(N-(4-фторфеніл)-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(N-метил-N-(2-метоксифеніл)карбамат),  
інгенол 3-(N-метил-N-(2-метилфеніл)карбамат),  
інгенол 3-(3-оксо-2,4-дигідрохіноксалін-1-карбоксилат),  
5 інгенол 3-(N-етил-N-фенілкарбамат),  
інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат),  
інгенол 3-(3-азабіцикло[3.2.2]нонан-3-карбоксилат),  
інгенол 3-(2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат),  
10 інгенол 3-(N-(2-фторфеніл)-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(3-метил-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат),  
інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (ізомер А),  
інгенол 3-(2-трифторметилпіролідин-1-карбоксилат) (ізомер В),  
інгенол 3-(N-метил-N-(N-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-піперидил)карбамат),  
інгенол 3-(N-метил-N-(3-метилфеніл)карбамат),  
15 інгенол 3-(3,4-дигідро-2H-хіноксалін-1-карбоксилат),  
інгенол 3-(ізоіндолін-2-карбоксилат),  
інгенол 3-(N-метил-N-(тетрагідропіран-4-ілметил)карбамат),  
інгенол 3-(N-метил-N-(тетрагідропіран-4-іл)карбамат),  
інгенол 3-(N-метил-N-(3-метоксифеніл)карбамат),  
20 інгенол 3-(N-циклобутил-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(N-аліл-N-метилкарбамат),  
інгенол 3-(N-метил-N-проп-2-інілкарбамат),  
інгенол 3-(N-метил-N-(4-метилтіазол-2-іл)карбамат) або  
інгенол 3-(N-(4-ціанофеніл)-N-метилкарбамат).  
25 21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 для застосування як лікарського препарату при лікуванні.  
22. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 для застосування при лікуванні, запобіганні, полегшенні перебігу або профілактиці фізіологічних розладів або захворювань, пов'язаних з гіперплазією або неоплазією.  
23. Сполука за п. 22, де розлад або захворювання вибрано з шкірних бородавок, генітальних бородавок, актинового кератозу, плоскоклітинної карциноми (SCC), базальноклітинної карциноми (BCC), злоякісного лентиго, внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки, анальної внутрішньоепітеліальної неоплазії або внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви.  
30 24. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-20 для отримання фармацевтичного лікарського препарату.  
35 25. Застосування сполуки за п. 24 для отримання лікарського препарату для лікування, полегшення перебігу або профілактики фізіологічних розладів або захворювань, пов'язаних з гіперплазією або неоплазією.  
26. Застосування за п. 25, де розлад або захворювання вибрано зі шкірних бородавок, генітальних бородавок, плоскоклітинної карциноми (SCC), базальноклітинної карциноми (BCC), злоякісного лентиго, внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки, анальної внутрішньоепітеліальної неоплазії або внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви.  
40 27. Спосіб запобігання, лікування, полегшення перебігу або профілактики фізіологічних розладів або захворювань, пов'язаних з гіперплазією або неоплазією, який включає введення потребуючому цього індивіду сполуки за будь-яким з пп. 1-20.  
45 28. Спосіб за п. 27, де розлад або захворювання вибрано зі шкірних бородавок, генітальних бородавок, плоскоклітинної карциноми (SCC), базальноклітинної карциноми (BCC), злоякісного лентиго, внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки, анальної внутрішньоепітеліальної неоплазії або внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви.  
29. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 для застосування при лікуванні або полегшенні перебігу захворювань або розладів по косметичних показаннях.  
50 30. Сполука за п. 29, де косметичне показання вибрано з фотоураження шкіри або себорейного кератозу.  
31. Застосування сполуки за п. 24 для отримання лікарського препарату для лікування або полегшення перебігу захворювань або розладів по косметичних показаннях.  
55 32. Застосування за п. 31, де косметичне показання вибрано з фотоураження шкіри або себорейного кератозу.  
33. Спосіб лікування або полегшення перебігу захворювань або розладів по косметичних показаннях, який включає введення потребуючому цього індивіду сполуки за будь-яким з пп. 1-20.

34. Спосіб за п. 33, де косметичне показання вибране з фотоураження шкіри або себореїного кератозу.
- 5 35. Застосування сполуки за п. 24 при отриманні фармацевтичної композиції для лікування або полегшення перебігу захворювання, розладу або стану, реагуючого на стимуляцію окиснюваного викиду нейтрофілів.
36. Застосування сполуки за п. 24 при отриманні фармацевтичної композиції для лікування або полегшення перебігу захворювання, розладу або стану, реагуючого на стимуляцію вивільнення IL-8 з кератиноцитів.
- 10 37. Застосування сполуки за п. 24 при отриманні фармацевтичної композиції для лікування або полегшення перебігу захворювання, розладу або стану, реагуючого на індукцію некрозу.
38. Спосіб запобігання, лікування, полегшення перебігу або профілактики фізіологічного захворювання або розладу, реагуючого на стимуляцію окиснюваного викиду нейтрофілів, який включає введення потребуючому цього індивіду сполуки за будь-яким з пп. 1-20.
- 15 39. Спосіб запобігання, лікування, полегшення перебігу або профілактики фізіологічного захворювання або розладу, реагуючого на стимуляцію вивільнення IL-8 з кератиноцитів, який включає введення потребуючому цього індивіду сполуки за будь-яким з пп. 1-20.
40. Спосіб запобігання, лікування, полегшення перебігу або профілактики фізіологічного захворювання або розладу, реагуючого на індукцію некрозу, який включає введення потребуючому цього індивіду сполуки за будь-яким з пп. 1-20.
- 20 41. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 для застосування при лікуванні або полегшенні перебігу захворювання, розладу або стану, реагуючого на стимуляцію окиснюваного викиду нейтрофілів.
42. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 для застосування при лікуванні або полегшенні перебігу захворювання, розладу або стану, реагуючого на стимуляцію вивільнення IL-8 з кератиноцитів.
- 25 43. Сполука за будь-яким з пп. 1-20 для застосування при лікуванні або полегшенні перебігу захворювання, розладу або стану, реагуючого на індукцію некрозу.
44. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятний стереоізомер або сіль разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.
- 30 45. Фармацевтична композиція за п. 44, де композиція придатна для топічного введення.
46. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятний стереоізомер або сіль в комбінації з одним або більше іншими терапевтично активними засобами.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601