

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 612**

51 Int. Cl.:

C07D 213/84	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/416	(2006.01)	C07D 215/22	(2006.01)
A61K 31/416A	(2006.01)	C07D 231/56	(2006.01)
A61K 31/42	(2006.01)	C07D 233/70	(2006.01)
A61K 31/423	(2006.01)	C07D 239/34	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01)		
A61K 31/4355	(2006.01)		
A61K 31/4365	(2006.01)		
A61K 31/44	(2006.01)		
A61K 31/47	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2013 PCT/EP2013/062995**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001215**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2013 E 13741681 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2864290**

54 Título: **3-O-heteroaril-ingenol**

30 Prioridad:

26.06.2012 US 201261664398 P
11.02.2013 US 201361763206 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2017

73 Titular/es:

LEO LABORATORIES LIMITED (100.0%)
285 Cashel Road Crumlin
Dublin 12, IE

72 Inventor/es:

LIANG, XIFU;
HÖGBERG, THOMAS;
NØRREMARK, BJARNE;
MÅNSSON, KRISTOFFER;
RYTTERSGAARD, CARSTEN y
GRUE-SØRENSEN, GUNNAR

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 640 612 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

3-O-heteroaril-ingenol

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a derivados novedosos de 3-O-heteroaril-ingenol, a intermedios para la preparación de los mismos, a dichos compuestos para su uso en terapia ya composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

10

Antecedentes de la invención

El ingenol-3-angelato (PEP005, mebutato de ingenol, Picato[®]) es un éster diterpénico de la familia ingenol que está aislado de diversas especies de Euphorbia, particularmente de Euphorbia peplus. El compuesto se ha lanzado para el tratamiento de la queratosis actínica y actualmente está sujeto a desarrollo clínico para el cáncer de piel no melanoma.

15

El documento WO99/08994 describe el aislamiento de compuestos de la planta Euphorbia y su uso en cáncer y otras enfermedades neoplásicas, a continuación, queratosis actínica o queratosis solar.

20

Los documentos WO 2012/085189, WO 2012/083954 y WO 2012/083953 describen ingenol-3-acilatos e ingenol-3-carbamatos que estimulan la explosión oxidativa de neutrófilos, estimulan la liberación de queratinocitos IL-8 o inducen necrosis rápida.

25

Sorg et.al. Z Naturforsch. 37b, 1640-7 (1982) ha descrito 3-O-(2-metoxietoxi)metil-ingenol como un intermedio en la preparación de derivados de ingenol.

Se cree que el ingenol-3-angelato tiene un doble modo de acción: 1) Inducción de muerte celular por citotoxicidad directa o inducción de apoptosis, y 2) un efecto inmunoestimulador dominado por el reclutamiento y activación de neutrófilos (Rosen, RH, et al., I Am Acad Derm (2012), 66, 486-493; Ersvaer, E., et al., Toxins, (2010), 2, 174-194). Las concentraciones nanomolares del agente causan la activación y la modulación de las isoformas clásicas y novedosas de la proteína cinasa C (PKC), con particular importancia de PKCdelta. A través de la activación de PKCdelta, el agente induce la apoptosis en células susceptibles (Hampson, P., et al., Blood, (2005), 106, 1362-1368; Cozzi, S.J., et al., Cancer Res, (2006), 66, 10083-10091). La citotoxicidad rápida en las células cancerosas se observa a altas concentraciones micromolares (Ogbourne, S.M., et al., Cancer Res (2004), 64, 2833-2839). A través de la activación de diversas isoformas de PKC, el agente induce también efectos proinflamatorios, incluyendo la liberación de mediadores proinflamatorios (Challacombe, J.M., et al., J Immunol (2006), 177, 8123-8132, la activación del endotelio vascular (Hampson, P., et al., Cancer Immunol Immunother, (2008), 57, 1241-1251); la quimioatracción de neutrófilos a través de la inducción de interleucina 8 en queratinocitos y el desarrollo de respuestas inmunitarias específicas contra el cáncer por células CD8+ a través de propiedades adyuvantes en modelos animales (Le, T.T., et al., Vaccine, (2009), 27, 3053-3062).

30

35

40

Los compuestos que ejercen doble modo de acción por inducción de muerte celular por citotoxicidad directa o inducción de la apoptosis, y por un efecto inmunoestimulador que implica el reclutamiento y la activación de neutrófilos, pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con hiperplasia, neoplasia o displasia. Los compuestos que inducen la muerte celular por necrosis primaria y/o secundaria y compuestos que muestran un efecto proapoptótico pueden reducir el crecimiento celular no deseado y eliminar las células no deseadas y, además, la estimulación de la respuesta inmune innata y los efectos adyuvantes pueden aumentar la respuesta biológica contra células aberrantes o transformadas.

45

50

Los compuestos que inducen la muerte celular por necrosis primaria y/o secundaria pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones cosméticas, ya que estos compuestos pueden matar o eliminar tejido o células no deseadas.

55

Existe una necesidad continua de encontrar nuevos derivados de ingenol que induzcan la muerte celular por citotoxicidad o apoptosis y/o induzcan un efecto inmunoestimulador.

Sumario de la invención

60

La presente invención proporciona derivados de 3-O-heteroaril-ingenol que pueden ser útiles, por ejemplo, para el tratamiento de afecciones asociadas con el uso de ingenol-3-angelato o útiles para el tratamiento de afecciones que se ven afectadas por la inducción de muerte celular por citotoxicidad o inducción de apoptosis y/o por un efecto inmunoestimulador.

65

Los compuestos de la presente invención estimulan la explosión oxidativa de neutrófilos, que es parte de la respuesta inmune innata.

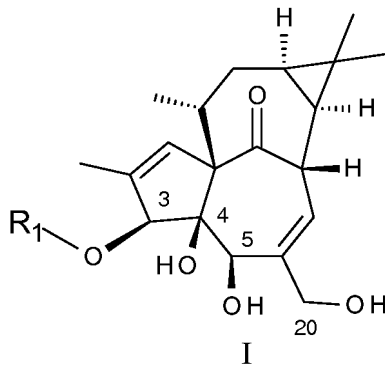
Los compuestos de la presente invención estimulan la liberación de queratinocitos IL-8, induciendo así un efecto inmunoestimulador.

Algunos compuestos de la presente invención inducen necrosis rápida.

5

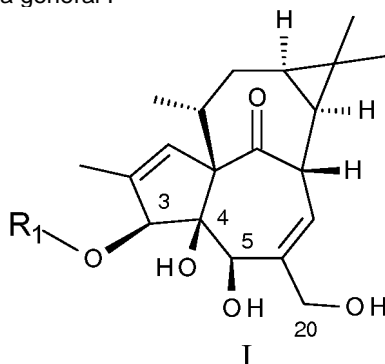
Algunos compuestos de la presente invención muestran propiedades de estabilidad favorables.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general I



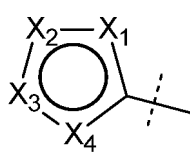
10

Un compuesto de acuerdo con la fórmula general I

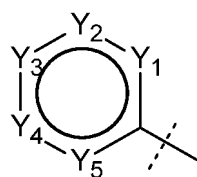


15

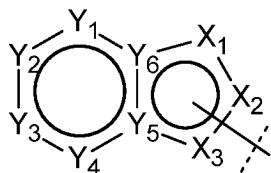
en la que R₁ representa heteroarilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂; en la que dicho heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en



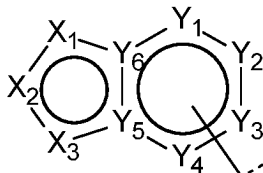
G1



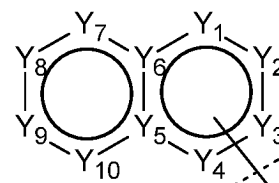
G2



G3



G4



G5

20

en las que X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O;

25

y en las que Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉ e Y₁₀ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N;

en las que

R₁ representa G₁ y al menos uno de X₁ o X₄ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

o

5 R₁ representa G₂ y al menos uno de Y₁ o Y₅ representa N;

o

10 R₁ representa G₃ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de X₁ o X₃, y X₂ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

o

15 R₁ representa G₃ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de X₂, y al menos uno de X₁ y X₃ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

o

20 R₁ representa G₄ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁, e Y₂ representa N;

o

25 R₁ representa G₄ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₂, y al menos uno de Y₁ e Y₃ representa N;

o

30 R₁ representa G₅ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁, e Y₂ representa N;

o

R₁ representa G₅ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₂, y al menos uno de Y₁ e Y₃ representa N;

35 R₂ representa halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆);

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

40 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I, para su uso como un medicamento en terapia.

45 En otro aspecto más, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento, prevención, mejora o profilaxis de trastornos o enfermedades fisiológicas asociadas con hiperplasia, neoplasia o displasia.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento o mejora de indicaciones cosméticas.

50 En otro aspecto más, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable o sal del mismo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 En otro aspecto más, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable o sal del mismo junto con uno o más agentes terapéuticamente activos diferentes.

En un aspecto adicional más, la invención se refiere a compuestos intermedios útiles para la síntesis de compuestos de acuerdo con la fórmula I.

60

Descripción detallada de la invención

Definiciones

65 El término "alquenilo" pretende indicar un radical hidrocarburo lineal o ramificado que comprende 2-6 átomos de carbono, tal como 2-4 átomos de carbono, y que tiene de 1-3 enlaces dobles carbono-carbono, por ejemplo, etenilo,

propenilo (alilo), metilbutenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo.

5 El término "alquilo" pretende indicar un radical obtenido cuando se elimina un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo ramificado o lineal. Dicho alquilo comprende 1-6, preferiblemente 1-4, tal como 1-3, tal como 2-3 o tal como 1-2 átomos de carbono. El término incluye las subclases alquilo normal (*n*-alquilo), alquilo secundario y terciario, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo e isohexilo.

10 Los términos "alquilo" y "alcoxi" pretenden indicar un radical de la fórmula -OR', en la que R' es alquilo como se indica en el presente documento, en el que el grupo alquilo se añade al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, metoxi (-OCH₃), etoxi (-OCH₂CH₃), *n*-propoxi, isopropoxi, butoxi, *terc*-butoxi, y similares.

15 El término "arilo" pretende indicar un radical de anillos carbocíclicos aromáticos que comprende 6-13 átomos de carbono, tales como 6-9 átomos de carbono, tales como 6 átomos de carbono, en particular, anillos de 5 o 6 miembros, incluyendo anillos carbocíclicos condensados con al menos un anillo aromático. Si el grupo arilo es un anillo carbocíclico condensado, el punto de unión del grupo arilo al resto molecular parental puede ser a través de un átomo de carbono aromático o a través de un átomo de carbono alifático dentro del grupo arilo. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo y fluorenilo.

20 El término "ciano" pretende indicar un grupo -CN unido al resto molecular parental a través del átomo de carbono.

25 El término "cicloalquilo" pretende indicar un radical hidrocarburo de cicloalcano saturado, incluyendo radicales policíclicos tales como radicales bicíclicos o tricíclicos, que comprende 3-10 átomos de carbono, preferiblemente 3-8 átomos de carbono, tales como 3-6 átomos de carbono, tales como 3-5 átomos de carbono o tales como 3-4 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, adamantilo y cubanilo.

30 La expresión "grupo protector de dihidroxilo" pretende indicar cualquier grupo que forma un derivado de un diol que sea estable a las reacciones proyectadas en las que opcionalmente dicho grupo protector de dihidroxilo posteriormente puede eliminarse selectivamente. Dicho derivado de dihidroxilo puede obtenerse por reacción selectiva de un agente protector de dihidroxilo con un diol.

35 Los derivados de cetal, tales como isopropilideno cetal (acetónido), ciclopentilideno cetal, ciclohexilideno cetal, cicloheptilideno cetal, benzofenona cetal, 1-*terc*-butiletilideno cetal o 1-feniletilideno cetal, 3-pentilideno cetal, 2,4-dimetil-3-pentilideno cetal, 2,6-dimetil-4-heptilideno cetal, 3,3-dimetil-2-butilideno cetal; y derivados de acetal tales como bencilideno acetal, 2,4-dimetoxibencilideno acetal, 4-nitrobencilideno acetal, 2,4,6-trimetilbencilideno acetal, 2,2-dimetil-1-propilideno acetal, metileno acetal, etilideno acetal, *p*-metoxibencilideno acetal, *terc*-butilmetilideno acetal, 3-(benciloxi)propilideno acetal, acroleína acetal, 2-nitrobencilideno acetal, mesitileno acetal o 2-naftaldehído acetal, son ejemplos de grupos protectores de dihidroxilo.

40 El término "haloalquilo" pretende indicar un grupo alquilo como se define en el presente documento sustituido con uno o más átomos de halógeno como se definen en el presente documento, por ejemplo, flúor o cloro, tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, fluoroetilo o fluorometilo.

45 Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" pretenden indicar un grupo haloalquilo como se define en el presente documento que se añade al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno, tal como difluorometoxi, trifluorometoxi o fluorometoxi.

50 El término "halógeno" pretende indicar un sustituyente del 7º grupo principal de la tabla periódica, tal como flúor, cloro y bromo.

55 El término "heteroarilo" pretende indicar radicales de anillos heteroaromáticos monocíclicos que comprenden un anillo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y radicales heteroaromáticos policíclicos condensados que contiene de 1-10 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos, seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, tales como 1-5 heteroátomos y 1-6 átomos de carbono, tales como 1-5 heteroátomos y 1-4 átomos de carbono, tales como 1-4 heteroátomos y 1-5 átomos de carbono. Dichos radicales heteroaromáticos policíclicos condensados comprenden un anillo heteroaromático monocíclico condensado a un cicloalquilo, un anillo heteroaromático monocíclico condensado a un arilo, particularmente un anillo heteroaromático monocíclico de cinco miembros condensado a un anillo aromático de seis miembros y un anillo heteroaromático monocíclico de seis miembros condensado a un anillo aromático de seis miembros, un anillo heteroaromático monocíclico condensado a un cicloalqueno, un anillo heteroaromático monocíclico condensado a un heterocicloalquilo, un anillo heteroaromático monocíclico condensado a un heterocicloalqueno y un anillo heteroaromático monocíclico condensado a otro anillo heteroaromático, particularmente, un anillo heteroaromático monocíclico de cinco miembros condensado a un anillo heteroaromático de seis miembros, un anillo heteroaromático monocíclico de cinco miembros condensado a un anillo heteroaromático

de cinco miembros, y un anillo heteroaromático monocíclico de seis miembros condensado a un anillo heteroaromático de seis miembros como se define en el presente documento. El radical heteroarilo puede estar conectado al resto molecular parental a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno contenido en cualquier parte dentro del grupo heteroarilo. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, azaindolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, 1,2-benzoxazolilo, 1,3-benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, cinnolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridilo, imidazopirimidinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolilo, quinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, furopiridinilo o isoquinolinilo.

El término "heterocicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano como se describe en el presente documento, en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos, que comprenden 1-10 átomos de carbono, por ejemplo, 2-5 o 2-4 átomos de carbono, que comprenden además 1-6 heteroátomos, preferiblemente 1, 2, o 3 heteroátomos, seleccionados de O, N, o S. El término "heterocicloalquilo" se refiere además a un radical cicloalcano opcionalmente condensado con anillos carbocíclicos, incluyendo arilo, comprendiendo el radical cicloalcano 1-5 heteroátomos, seleccionados de O, N o S. El radical heterocicloalquilo puede estar conectado al resto molecular parental a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno contenido en cualquier parte dentro del grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos representativos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, azepanilo, azetidino, aziridinilo, benzoxazinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinoxalinilo, dioxolanilo, dioxolilo, imidazolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopianilo, tietanilo.

El término "heterociclilo" y la expresión "anillo heterocíclico" pretenden incluir las definiciones heteroarilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquenilo como se define en el presente documento, que comprende 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, incluyendo dichos sistemas de anillos condensados entre sí o con grupos cicloalquilo, cicloalquenilo o arilo, como se define en el presente documento. La expresión "radical de hidrocarburo" pretende indicar un radical que contiene solamente átomos de hidrógeno y carbono, puede contener uno o más dobles y/o triples enlaces carbono-carbono, y puede comprender restos cíclicos junto con restos ramificados o lineales. Dicho hidrocarburo comprende 1-10 átomos de carbono, y preferiblemente comprende 1-8, por ejemplo, 1-6, por ejemplo, 1-4, por ejemplo, 1-3, por ejemplo, 1-2 átomos de carbono. El término incluye alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquinilo y arilo, como se indica en el presente documento.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un radical hidrocarburo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquinilo y arilo, como se indica a continuación) se indica por el prefijo "(C_a-C_b)", en el que a es el número mínimo y b es el número máximo de carbonos en el radical hidrocarburo. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo (C₁-C₄) pretende indicar un radical alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo (C₃-C₅) pretende indicar un radical cicloalquilo que comprende de 3 a 5 átomos de carbono en el anillo.

El término "hidroxialquilo" pretende indicar un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más hidroxilo, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo.

El término "oxo" pretende indicar un átomo de oxígeno que está conectado al resto molecular parental a través de un doble enlace (=O).

La expresión "agente protector de hidroxilo" pretende referirse a un reactivo que en condiciones de reacción adecuadas reacciona con un grupo hidroxilo para formar un grupo protector de hidroxilo.

La expresión "grupo protector" pretende indicar un grupo que se introduce en una molécula por modificación química de un grupo funcional con el fin de obtener quimioselectividad en una reacción química posterior.

Cuando dos o más de los términos definidos anteriormente se usan en combinación, tales como arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y similares, debe entenderse que el primer radical mencionado es un sustituyente en el último radical mencionado, donde el punto de unión al resto molecular parental está en el último radical.

El grupo C(O) pretende representar un grupo carbonilo (C=O).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales preparadas haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I, que comprende un resto básico, con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroético, adípico, ascórbico, L-aspártico, L-glutámico, galactárico, láctico, maleico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metansulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, benenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, toluensulfónico, sulfámico o fumárico. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I que comprenden un resto ácido también pueden prepararse por reacción con una base adecuada tal como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de plata, amoníaco o aminas no tóxicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores, hidroxialquilaminas inferiores, cicloalquilaminas, o bencilaminas, o L-arginina o L-lisina. Otros ejemplos de sales

farmacéuticamente aceptables se enumeran en Berge, S.M.; J. Pharm. Sci.; (1977), 66(1), 1-19.

5 El término "solvato" pretende indicar una especie formada por interacción entre un compuesto, por ejemplo, un compuesto de fórmula I, y un disolvente, por ejemplo, alcohol, glicerol o agua, en el que dichas especies están en forma cristalina. Cuando el agua es el disolvente, dicha especie se denomina hidrato.

El término "sustituido" como se aplica a cualquier resto en el presente documento pretende indicar la sustitución con sustituyentes compatibles.

10 Las expresiones "trastornos o enfermedades fisiológicas asociadas con hiperplasia, neoplasia o displasia" en el contexto de la presente invención pretenden incluir trastornos o enfermedades tales como verrugas cutáneas, incluyendo verrugas comunes (*Verruca vulgaris*), verrugas plantares (*Verruca plantaris*) y verrugas planas (*verruca plana*); verrugas genitales (*condyloma acuminatum*), granuloma piogénico, hemangioma, escleroderma; cánceres y lesiones precancerosas tales como queratosis actínica, carcinoma de células escamosas incluyendo carcinoma de
15 células escamosas in situ (enfermedad de Bowen), carcinoma de células escamosas invasivas, carcinoma de células escamosas cutáneas, carcinoma de células escamosas mucosales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; carcinoma basocelular, incluyendo carcinoma basocelular superficial y carcinoma basocelular nodular; cáncer de vejiga, lentigo maligna, displasia cervical, displasia vulvar y displasia anal, melanoma primario in situ, cáncer de cabeza y cuello, metástasis cutánea de cualquier cáncer, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, tumor de células de
20 Merkel, cáncer de próstata, micosis fungoide, neoplasias intraepiteliales incluyendo neoplasia intraepitelial anal, cervical, ductal, oral, perianal, prostática, peniana, vaginal y vulvar.

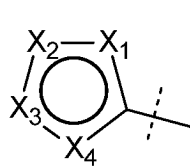
La expresión "indicaciones cosméticas" en el contexto de la presente invención pretende incluir indicaciones tales como: piel fotodañada, queratosis seborreica, cicatrices, queloides, melasma, poiquilodermia de Civatte, eliminación
25 de tatuajes, Nevis y papilomas cutáneos.

La expresión "piel fotodañada" en el contexto de la presente invención pretende incluir líneas finas, arrugas y envejecimiento por UV. El envejecimiento UV se manifiesta a menudo por un aumento del espesor epidérmico o
30 atrofia epidérmica y sobre todo por la elastosis solar, la acumulación de material que contiene elastina justo debajo de la unión dermoepidérmica. El colágeno y las fibras elásticas se fragmentan y desorganizan. A nivel cosmético esto puede observarse como un enrojecimiento y/o engrosamiento de la piel, lo que da lugar a un aspecto cutáneo, fragilidad cutánea y pigmentación irregular, pérdida de tono y elasticidad, así como arrugas, sequedad, manchas solares y formación de surcos profundos.

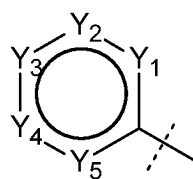
35 El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, trastorno o afección. El término pretende incluir el retraso de la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, el alivio, mejora o alivio de síntomas y complicaciones, y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El término también puede incluir la prevención de la afección, en la que la prevención debe entenderse como la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad,
40 afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados.

Realizaciones de la invención

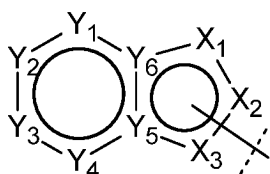
45 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa heteroarilo; estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂; y en la que dicho heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en



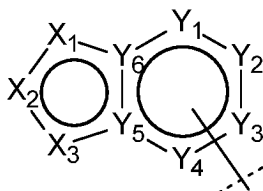
G1



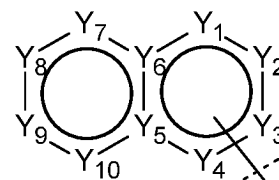
G2



G3



G4

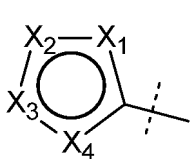


G5

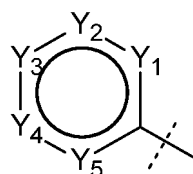
5 en las que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O;

y en las que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , Y_9 e Y_{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N;

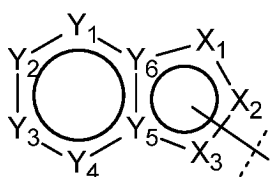
10 En una o más realizaciones de la presente invención R_1 representa heteroarilo; estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R_2 ; y en la que dicho heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en



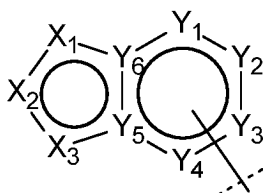
G1



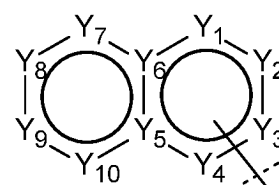
G2



G3



G4



G5

15 en las que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O;

20 y en las que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , Y_9 e Y_{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N;

con la condición para G1 de que al menos uno de X_1 , X_2 , X_3 o X_4 se seleccione de N, NH, S y O;

25 con la condición para G2 de que al menos uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 o Y_5 represente N;

con la condición para G3 de que al menos uno de X_1 , X_2 o X_3 se seleccione de N, NH, S y O;

con la condición para G4 de que al menos uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 o Y_4 represente N;

30 con la condición para G5 de que al menos uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 o Y_4 represente N;

con la condición para G3, G4 y G5 de que el punto de unión a 3-O-ingenol sea a través de un átomo de carbono;

En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G₁, en el que al menos uno de X₁ o X₄ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

5 o
R₁ representa G₂, en el que al menos uno de Y₁ o Y₅ representa N;

o
R₁ representa G₃, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de X₁ o X₃ y en el que X₂ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

10 o
R₁ representa G₃, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de X₂ y en el que al menos uno de X₁ y X₃ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

o
R₁ representa G₄, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁ y en el que Y₂ representa N;

15 o
R₁ representa G₄, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₂ y en el que al menos uno de Y₁ e Y₃ representa N;

o
R₁ representa G₅, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁ y en el que Y₂ representa N;

20 o
R₁ representa G₅, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₂ y en el que al menos uno de Y₁ e Y₃ representa N.

En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G₁, en el que uno de X₁ o X₄ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O y en el que el otro X₁ o X₄ está sustituido con R₂;

25 o
R₁ representa G₂, en el que uno de Y₁ o Y₅ representa N, y en el que el otro Y₁ o Y₅ está sustituido con R₂;

o
R₁ representa G₃, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de X₁ o X₃ y en el que X₂ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

30 o
R₁ representa G₄, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁ y en el que Y₂ representa N;

o
R₁ representa G₅, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁ y en el que Y₂ representa N.

35 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoquinolinilo, 1,2-benzoxazolilo, 1,3-benzoxazolilo, indazolilo, tieno[2,3-c]piridina o furo[3,2-c]piridina.

40 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, indazolilo, tienopiridilo, furopiridilo u oxadiazolilo.

45 En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆).

En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa metilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, propenilo, bromo, cloro, flúor, ciano, metoxi, isopropilo, ciclopentilo, difluoroetilo o fluoroetilo.

50 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, indazolilo, tienopiridinilo, furopiridinilo u oxadiazolilo.

En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆) o alcoxi (C₁-C₆).

55 En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa metilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, propenilo, bromo, cloro, flúor, ciano o metoxi.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, estando dicho compuesto seleccionado del grupo que consiste en

60 3-O-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol,

3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol,

3-O-(5-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,

3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol,

65 3-O-(2-Piridil)-ingenol,

3-O-(1-Metilindazol-3-il)-ingenol,

- 3-O-(1-Metilimidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(1-Alilimidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(5-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol,
 3-O-(4-Bromo-2-piridil)-ingenol,
 5 3-O-(3-Fluoro-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(4-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(4-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol,
 3-O-(3-Cloro-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(3-Ciano-2-piridil)-ingenol,
 10 3-O-(6-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol,
 3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(1-(2,2-Difluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol,
 15 3-O-(1-(2-Fluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol,
 3-O-(3-Metil-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol,
 20 3-O-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol,
 3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(3-Metoxi-piridin-2-il)-ingenol,
 3-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 25 3-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ingenol
 y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos.

- En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, estando dicho
 30 compuesto seleccionado del grupo que consiste en
 3-O-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol,
 3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(5-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol,
 35 3-O-(2-Piridil)-ingenol,
 3-O-(1-Metilindazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(1-Metilimidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(1-Alilimidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(5-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol,
 40 3-O-(4-Bromo-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(3-Fluoro-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(4-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(4-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol,
 3-O-(3-Cloro-2-piridil)-ingenol,
 45 3-O-(3-Ciano-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(6-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol,
 3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol,
 50 3-O-(1-(2,2-Difluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(1-(2-Fluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol,
 3-O-(3-Metil-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 55 3-O-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol,
 3-O-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol
 y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos.

- En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, estando dicho
 60 compuesto seleccionado del grupo que consiste en
 3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(3-Metoxi-piridin-2-il)-ingenol,
 3-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 65 3-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, estando dicho compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 3-O-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol,
 3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol,
 5 3-O-(5-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol,
 3-O-(2-Piridil)-ingenol,
 3-O-(1-Metilindazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(1-Metilimidazol-2-il)-ingenol,
 10 3-O-(1-Alilimidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(5-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol, 3-O-(4-Bromo-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(3-Fluoro-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(4-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol, 3-O-(4-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol, 3-O-(3-Cloro-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(3-Ciano-2-piridil)-ingenol,
 15 3-O-(6-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol,
 3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(1-(2,2-Difluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol,
 20 3-O-(1-(2-Fluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol,
 3-O-(3-Metil-2-piridil)-ingenol,
 3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol, 3-O-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol,
 3-O-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol,
 25 3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(3-Metoxi-piridin-2-il)-ingenol,
 3-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 30 y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol.

- 35 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol.

- 40 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol.

- 45 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol.

- 50 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos.

- 55 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables y fisiológicamente escindibles del mismo y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

- 60 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

- 65 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables y fisiológicamente escindibles del mismo y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dicho compuesto 3-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I, estando dicho compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 3-O-(2-furil)-ingenol,
- 3-O-(3-metil-2-furil)-ingenol,
- 3-O-(3-etil-2-furil)-ingenol,
- 3-O-(4-metil-2-furil)-ingenol,
- 3-O-(4-etil-2-furil)-ingenol,
- 3-O-(isobenzofuran-1-il)-ingenol
- 3-O-(2-tienil)-ingenol,
- 3-O-(3-metil-2-tienil)-ingenol,
- 3-O-(3-etil-2-tienil)-ingenol,
- 3-O-(4-metil-2-tienil)-ingenol,

- 3-O-(4-etil-2-tienil)-ingenol,
 3-O-(2-benzotiofen-1-il)-ingenol,
 3-O-(1H-pirrol-2-il)-ingenol,
 3-O-(isoxazol-3-il)-ingenol,
 5 3-O-(oxazol-4-il)-ingenol,
 3-O-(oxazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(isotiazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(1,2-benzotiazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(tiazol-4-il)-ingenol,
 10 3-O-(tiazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(1H-pirazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(1H-imidazol-4-il)-ingenol,
 3-O-(1H-imidazol-2-il)-ingenol,
 3-O-(isoxazol-5-il)-ingenol,
 15 3-O-(2,1-benzoxazol-3-il)-ingenol,
 3-O-(oxazol-5-il)-ingenol,
 3-O-(isotiazol-5-il)-ingenol,
 3-O-(tiazol-5-il)-ingenol,
 3-O-(1,2,5-oxadiazol-3-il)-ingenol,
 20 3-O-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-ingenol,

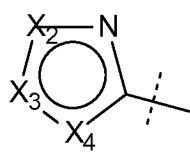
Los compuestos útiles como intermedios para la síntesis de compuestos de acuerdo con la fórmula I, pueden seleccionarse en particular entre la lista que consiste en

- 3-O-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 25 3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(2-Piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 30 3-O-(1-Metilindazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Metilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Alilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(4-Bromo-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 35 3-O-(3-Fluoro-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(4-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(4-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Cloro-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Ciano-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 40 3-O-(6-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-(2,2-Difluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-(2-Fluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 45 3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Metil-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 50

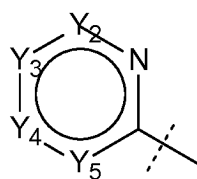
Los compuestos útiles como intermedios para la síntesis de compuestos de acuerdo con la fórmula I, pueden seleccionarse en particular entre la lista que consiste en

- 3-O-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 55 3-O-(5-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(2-Piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Metilindazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Metilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 60 3-O-(1-Alilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(4-Bromo-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Fluoro-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(4-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 65 3-O-(4-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Cloro-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,

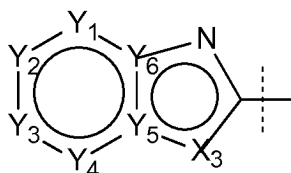
- 3-O-(3-Ciano-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(6-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol-5,20-acetónido,
 5 3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-(2,2-Difluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-(2-Fluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Metil-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 10 3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Metoxi-piridin-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 15 3-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido.
- 20 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G1, en las que X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O; estando G1 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independiente de R₂.
- 25 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G2, en la que Y¹, Y₂, Y₃, Y₄, e Y₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N; estando G2 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independiente de R₂.
- 30 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G3, en las que X₁, X₂, y X₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O; y en las que Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ e Y₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N; estando G3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independiente de R₂.
- 35 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G4, en las que X₁, X₂, y X₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O; y en las que Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ e Y₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N; estando G4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independiente de R₂.
- 40 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G5, en la que Y¹, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉ e Y₁₀ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N; estando G5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independiente de R₂.
- 45 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G1 o G3, en las que X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O; y en las que Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ e Y₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N; estando G1 y G3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independiente de R₂.
- 50 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G2, G4 o G5, en las que X₁, X₂, y X₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O; y en las que Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉ e Y₁₀ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N; estando G2, G4 y G5 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂.
- 55 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ se selecciona del grupo que consiste en G1a, G2a, G3a, G3b, G4a, G4b, G5a y G5b; estando G1a, G2a, G3a, G3b, G4a, G4b, G5a y G5b opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂;



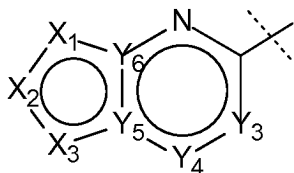
G1a



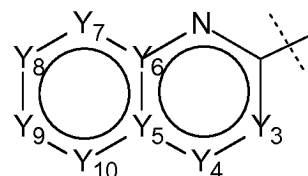
G2a



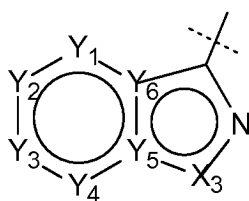
G3a



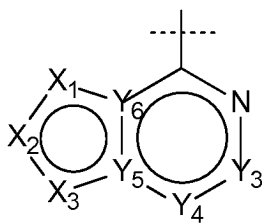
G4a



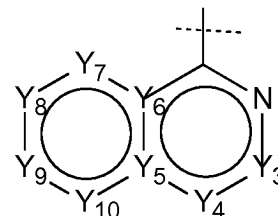
G5a



G3b



G4b



G5b

en las que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O;

5 y en las que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , Y_9 e Y_{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N;

y en las que R_2 representa ciano o halógeno; o R_2 representa alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆).

10 En una o más realizaciones de la presente invención R_1 representa G1, en las que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O; estando G1 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R_2 ; en el que R_2 representa ciano o halógeno; o R_2 representa alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆).

15 En una o más realizaciones de la presente invención R_1 representa G2, en la que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , e Y_5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N; estando G2 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R_2 ; en el que R_2 representa ciano o halógeno; o R_2 representa alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆).

20 En una o más realizaciones de la presente invención R_1 representa G3, en las que X_1 , X_2 , y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O; y en las que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 e Y_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N; estando G3 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R_2 ; en el que R_2 representa ciano o halógeno; o R_2 representa alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆).

30 En una o más realizaciones de la presente invención R_1 representa G4, en las que X_1 , X_2 , y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O; y en las que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 e Y_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N; estando G4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R_2 ; en el que R_2 representa ciano o halógeno; o R_2 representa alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆).

35 En una o más realizaciones de la presente invención R_1 representa G5, en la que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Y_6 , Y_7 , Y_8 , Y_9 e Y_{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N; estando G5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R_2 ; en el que R_2 representa ciano o

halógeno; o R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆).

5 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G₁, en el que al menos uno de X₁ o X₄ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O, y en el que G₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂, en el que R₂ representa ciano o halógeno o R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), estando dicho alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

10 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G₂, en el que al menos uno de Y₁ o Y₅ representa N, y en el que G₂ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂, en el que R₂ representa ciano o halógeno o R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), estando dicho alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

15 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G₃, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de X₁ o X₃ y en el que X₂ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

o

R₁ representa G₃, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de X₂ y en el que al menos uno de X₁ y X₃ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

20 y en el que G₃ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂, en el que R₂ representa ciano o halógeno o R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), estando dicho alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

25 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G₄, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁ y en el que Y₂ representa N; o

R₁ representa G₄, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₂ y en el que al menos uno de Y₁ e Y₃ representa N;

30 y en el que G₄ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂, en el que R₂ representa ciano o halógeno o R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), estando dicho alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

35 En una o más realizaciones de la presente invención R₁ representa G₅, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁ y en el que Y₂ representa N;

o

R₁ representa G₅, en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₂ y en el que al menos uno de Y₁ e Y₃ representa N;

40 y en el que G₅ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂, en el que R₂ representa ciano o halógeno o R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), estando dicho alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

45 En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa ciano o halógeno; o R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆).

En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa ciano o halógeno; o R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆).

50 En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa ciano o halógeno; o R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), (C₃-C₆); estando dicho alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

55 En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa ciano o halógeno; o R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆); estando dicho alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa ciano o halógeno.

60 En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆).

65 En una o más realizaciones de la presente invención R₂ representa alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆); estando dicho alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

En una o más realizaciones de la presente invención R_2 representa alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6); estando dicho alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

5 Cualquier combinación de dos o más realizaciones descritas en el presente documento se considera dentro del alcance de la presente invención, particularmente R_1 y R_2 pueden combinarse en cualquier combinación como se describe en el presente documento.

10 En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula general I tienen un peso molecular por debajo de 700 Dalton, tal como por debajo de 650 Dalton, por ejemplo, por debajo de 600 Dalton, o por debajo de 550, 500 o 450 Dalton.

15 En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula general I tienen un valor $\log P$ calculado por encima de 1,5 o por encima de 2 o por encima de 2,5.

En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula general I tienen un valor de CE_{50} rel. en un ensayo de explosión oxidativa de neutrófilos de menos de 1 micromolar, o de menos de 500, 100, 50, 20 o 10 nanomolar.

20 En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula general I tienen un valor de CE_{50} rel. en un ensayo de liberación de citocinas HeKa (IL-8) de menos de 1 micromolar, o de menos de 500, 100, 50, 20 o 10 nanomolar.

25 En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula general I tienen un valor de CE_{50} en el ensayo de necrosis de HeLa de menos de 1 micromolar, o de menos de 500, 350, 250 o 150 nanomolar.

30 Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse en forma cristalina ya sea directamente por concentración a partir de un disolvente orgánico o por cristalización o recristalización a partir de un disolvente orgánico o mezcla de dicho disolvente y un codisolvente que puede ser orgánico o inorgánico, tal como agua. Los cristales se pueden aislar en forma esencialmente libre de disolvente o como un solvato, tal como un hidrato. La invención incluye todas las formas cristalinas, tales como polimorfos y pseudopolimorfos, y también mezclas de los mismos.

35 Los compuestos de fórmula I pueden o no comprender átomos de carbono (quirales) sustituidos asimétricamente que dan lugar a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y posiblemente diastereómeros. La presente invención se refiere a todos estos isómeros, ya sea en forma ópticamente pura o como mezclas de los mismos (por ejemplo, mezclas racémicas o mezclas ópticas parcialmente purificadas). Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Las diversas formas isoméricas pueden separarse por métodos de separación física tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida
40 de alto rendimiento usando fases estacionarias quirales. Los enantiómeros pueden separarse entre sí por cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas que pueden formarse con aminas ópticamente activas, tales como l-efedrina, o con ácidos ópticamente activos. Los compuestos ópticamente purificados pueden liberarse posteriormente de dichas sales diastereoméricas purificadas. Los enantiómeros también pueden resolverse mediante la formación de derivados diastereoméricos. Como alternativa, los enantiómeros pueden separarse por
45 técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Las formas estereoisoméricamente puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoisómeras puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca estereoselectiva o estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos estereoselectivos o estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida puros quirales.

50 Además, cuando un doble enlace o un sistema anular total o parcialmente saturado está presente en la molécula, pueden formarse isómeros geométricos. Se pretende que cualquier isómero geométrico, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos, estén incluidos dentro del alcance de la invención.

55 En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente son útiles en terapia y, en particular, útiles para el tratamiento de verrugas cutáneas, verrugas genitales, queratosis actínica, carcinoma de células escamosas (SCC), carcinoma de células basales (BCC), lentigo maligna, neoplasia intraepitelial cervical, neoplasia intraepitelial anal o neoplasia intraepitelial de la vulva.

60 En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente son útiles en terapia y, en particular, útiles para el tratamiento o mejora de la piel fotodañada o queratosis seborreica.

65 En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento o mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a la estimulación de una explosión oxidativa de neutrófilos.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento o mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a la estimulación de liberación de queratinocitos IL-8.

5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento o mejora de una enfermedad, trastorno o afección sensible a la inducción de necrosis.

Más allá de ser útiles para tratamiento de seres humanos, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales incluyendo mamíferos tales como caballos, ganado bovino, ovejas, cerdos, perros y gatos.

10

Composiciones farmacéuticas de la invención

15 Para su uso en terapia, los compuestos de la presente invención están típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor de la misma.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, elixires, jarabes, emulsiones, ampollas, supositorios o soluciones o suspensiones parenterales; para administración oral, parenteral, oftálmica, transdérmica, intraarticular, tópica, pulmonar, nasal, bucal, sublingual o rectal o cualquier otra manera apropiada para la formulación de compuestos de la invención y de acuerdo con prácticas aceptadas tales como las divulgadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., 2000, Lippincott Williams & Wilkins.

25 Para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, un compuesto de fórmula I se puede combinar adecuadamente con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua. Además, se pueden añadir a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes saporíferos y colorantes adecuados, según sea apropiado. Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma arábiga, goma tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras. Los lubricantes incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico. Los agentes desintegrantes incluyen, por ejemplo, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano. Los excipientes adicionales para cápsulas incluyen macrogoles o lípidos.

35 Para la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, el compuesto activo de fórmula I se mezcla con uno o más excipientes, tales como los descritos anteriormente, y otros diluyentes farmacéuticos tales como agua para preparar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de fórmula I. El término "homogéneo" se entiende que se refiere a que el compuesto de fórmula I se dispersa uniformemente en toda la composición de manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos o cápsulas.

40

En la forma de una unidad de dosificación, el compuesto se puede administrar una o más veces al día a intervalos apropiados, siempre dependiendo, sin embargo, del estado del paciente y de acuerdo con la prescripción hecha por el médico. De manera práctica, una unidad de dosificación de una formulación contiene entre 0,01 mg y 200 mg, preferiblemente entre 0,01 mg y 20 mg, tal como 0,01 - 5 mg de un compuesto de fórmula I.

45

Una dosificación adecuada del compuesto de la invención dependerá, entre otras cosas, de la edad y condición del paciente, la gravedad de la enfermedad a tratar y de otros factores bien conocidos por el médico tratante. El compuesto puede administrarse por vía oral, parenteral o tópica de acuerdo con diferentes programas de dosificación, por ejemplo, a diario o con intervalos semanales. En general, una dosis única estará en el intervalo de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal. El compuesto se puede administrar como un bolo (es decir, la dosis diaria completa se administra de una vez) o en dosis divididas dos o más veces al día.

50

55 Si el tratamiento implica la administración de otro compuesto terapéuticamente activo, se recomienda consultar Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª Ed., J.G. Hardman y L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, para dosificaciones útiles de dichos compuestos. La administración de un compuesto de la presente invención con uno o más compuestos activos puede ser concomitante o secuencial.

60 Las formulaciones líquidas para la administración oral o parenteral del compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas, jarabes, suspensiones acuosas u oleosas y emulsión con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, acacia, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa o polivinilpirrolidona.

60

65 Para administración parenteral, por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa, la composición farmacéutica comprende preferiblemente un compuesto de fórmula I disuelto o solubilizado en un disolvente apropiado farmacéuticamente aceptable. Para administración parenteral, la

65

composición de la invención puede incluir un disolvente acuoso o no acuoso estéril, en particular agua, solución salina isotónica, solución de glucosa isotónica, solución tampón u otro disolvente utilizado convencionalmente para la administración parenteral de sustancias terapéuticamente activas. La composición puede esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga bacterias, adición de un agente esterilizante a la composición, irradiación de la composición o calentamiento de la composición. Como alternativa, el compuesto de la invención puede proporcionarse como una preparación sólida estéril, por ejemplo, un polvo liofilizado, que se disuelve en disolvente estéril inmediatamente antes de su uso. La composición destinada a la administración parenteral puede comprender adicionalmente aditivos convencionales tales como estabilizadores, tampones o conservantes, por ejemplo, antioxidantes tales como hidroxibenzoato de metilo.

Las composiciones para administración rectal pueden estar en forma de un supositorio que incorpora el principio activo y un vehículo tal como manteca de cacao, o en forma de enema. Las composiciones adecuadas para la administración intraarticular pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril del principio activo que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa microcristalina. También se pueden usar formulaciones liposomales o sistemas poliméricos biodegradables para presentar el principio activo tanto para administración intra-articular como oftálmica.

Las composiciones adecuadas para administración tópica, incluyendo tratamiento oftálmico, incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicantes, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las composiciones para el tratamiento oftálmico preferiblemente pueden contener adicionalmente una ciclodextrina. Las composiciones adecuadas para administración a la cavidad nasal o bucal o para inhalación incluyen formulaciones en polvo, de auto-propulsión y de pulverización, tales como aerosoles y atomizadores.

La piel humana, en particular la capa externa, el estrato córneo, proporciona una barrera eficaz contra la penetración de patógenos microbianos y productos químicos tóxicos. Aunque esta propiedad de la piel es generalmente beneficiosa, complica la administración dérmica de productos farmacéuticos ya que una gran cantidad, si no la mayor parte, del principio activo aplicado sobre la piel de un paciente que padece una enfermedad dérmica, no puede penetrar en las capas viables de la piel donde ejerce su actividad.

La penetración de la piel se facilita mediante la adición de potenciadores de penetración que incluyen alcohol isopropílico, sulfóxidos, azonas, pirrolidinas, alcanoles y glicoles. En realizaciones de la invención, los potenciadores de penetraciones incluyen DMSO, laurocapram, 2-pirrolidona, decanol y propilenglicol. En una realización de la invención, el potenciador de penetración es alcohol isopropílico.

En las realizaciones de la invención, el compuesto terapéuticamente activo se disuelve en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados son glicoles, cetona, acetatos y éteres. Se ha demostrado que los compuestos de Ingenol tienen una buena estabilidad en alcoholes tales como alcohol bencílico y alcohol isopropílico. En general, los compuestos de ingenol han demostrado previamente tener buena estabilidad a pH bajo. En las realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica es inferior a 7. En las realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica es inferior a 6. En las realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica es inferior a 4,5. En las realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica es inferior a 4,0. En realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica es inferior a 4,5 y no inferior a 2,5. En realizaciones de la presente invención, el pH de la formulación farmacéutica es inferior a 4,0 y no inferior a 2,5. El intervalo de pH preferido puede obtenerse incluyendo un tampón apropiado. En una realización de la invención, el tampón es un tampón de acetato. En realizaciones de la invención se utiliza un tampón de citrato. En realizaciones de la invención se utiliza un tampón mixto citrato-fosfato.

En una realización, la composición es un ungüento. De acuerdo con la clasificación actual de la FDA, un ungüento es una dosificación semisólida a partir de la cual puede contener agua y sustancias volátiles en una cantidad de hasta el 20 % en peso y que contiene más del 50 % en peso de hidrocarburos, ceras o polioles en el vehículo. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, el ungüento puede ser una composición de agua en aceite, en cuyo caso la nanosuspensión puede añadirse como tal a los componentes lipófilos de la composición, de tal forma que la composición contenga hasta el 10 % en peso o, preferiblemente, hasta el 5 % en peso de la fase acuosa. Como alternativa, la composición puede ser un ungüento no acuoso que contiene menos de aproximadamente el 2 %, preferiblemente menos del 1 %, de agua libre en peso de la composición.

El vehículo de ungüento puede contener adecuadamente una parafina seleccionada de parafinas que consisten en hidrocarburos con longitudes de cadena de C_{5-60} y mezclas de los mismos. Un vehículo de ungüento de uso frecuente es vaselina, o parafina blanda blanca, que está compuesto por hidrocarburos de diferentes longitudes de cadena, con un máximo de aproximadamente C_{40-44} , o una mezcla de vaselina y parafina líquida (que consiste en hidrocarburos de diferentes longitudes de cadena con un máximo en C_{28-40}). Mientras que la vaselina proporciona la oclusión de la superficie de piel tratada, la reducción de la pérdida transdérmica de agua y la potenciación del efecto terapéutico del principio activo en la composición, tiende a tener una sensación grasienta y/o pegajosa que persiste durante bastante tiempo después de la aplicación y no es fácil de esparcir. Por lo tanto, puede preferirse emplear parafinas que consisten en hidrocarburos de una longitud de cadena algo inferior, tales como parafinas que

consisten en hidrocarburos con longitudes de cadena con un máximo en C₁₄₋₁₆, C₁₈₋₂₂, C₂₀₋₂₂, C₂₀₋₂₆ o mezclas de los mismos. Se ha encontrado que tales parafinas son más cosméticamente aceptables ya que son menos pegajosas y/o grasientas en la aplicación y más fácilmente esparcibles. Por lo tanto, se espera que den lugar un mejor cumplimiento por parte del paciente. Las parafinas adecuadas de este tipo son fabricadas por Sonneborn y comercializadas con el nombre comercial Sonnecone, por ejemplo, Sonnecone CM, Sonnecone DM1, Sonnecone DM2 y Sonnecone HV. Estas parafinas se divulgan adicionalmente y se caracterizan en el documento WO08/141078 (La composición de hidrocarburos de las parafinas se ha determinado mediante cromatografía de gases).

Para impartir una viscosidad deseada a la composición, puede incluir adecuadamente un ingrediente lipófilo que aumenta la viscosidad tal como una cera. La cera puede ser una cera mineral compuesta por una mezcla de hidrocarburos de alto peso molecular, por ejemplo, alcanos C₃₅₋₇₀ saturados, tal como cera microcristalina. Como alternativa, la cera puede ser una cera vegetal o animal, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos C₁₄₋₃₂ y alcoholes grasos C₁₄₋₃₂, tal como cera de abejas. La cantidad de ingrediente que aumenta la viscosidad puede variar de acuerdo con el poder de viscosificar del ingrediente, pero puede estar típicamente en el intervalo de aproximadamente el 1-20 % en peso de la composición. Cuando el ingrediente que aumenta la viscosidad es cera microcristalina, está típicamente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 5-15 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 10 % en peso, de la composición.

Para mantener una buena estabilidad física de la composición, en particular, para evitar la separación de las fases acuosa y lipídica, puede ser ventajoso incluir un emulsionante de agua-en-aceite con un valor HLB de 3-8. Los ejemplos de tales emulsionantes son éteres alquílicos de polioxietileno C₈₋₂₂, por ejemplo, polioxietileno estearil éter, polioxietileno cetil éter, polioxietileno oleil éter o polioxietileno lauril éter. La cantidad de emulsionante está típicamente en el intervalo del 2-10 % p/p de la composición.

En otra realización, la composición es una crema que puede comprender componentes similares al ungüento, pero que es típicamente una emulsión de aceite en agua que contiene una cantidad sustancial de agua.

La composición puede comprender también otros componentes comúnmente utilizados en formulaciones dérmicas, por ejemplo, antioxidantes (por ejemplo, alfa-tocoferol), conservantes tales como alcohol bencílico, edetato de sodio, pigmentos, agentes calmantes para la piel, agentes curativos de la piel y agentes acondicionadores de la piel tales como urea, alantoína o bisabolol, véase, CTFA Cosmetic Ingredients Handbook, 2ª Ed., 1992. En una realización de la invención, el conservante es alcohol bencílico.

En una realización, la composición es un gel. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, polímeros derivados de celulosa solubles en agua, tales como polímeros de hidroxialquilcelulosa. En las realizaciones de la invención los polímeros son hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Otros agentes gelificantes son celulosas tales como carboximetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y metilcelulosa, carbómero tal como carbopol y carragenanos. En las realizaciones de la invención, el agente gelificante es derivado de celulosa. En realizaciones de la invención la celulosa es una hidroxialquilcelulosa, tal como hidroxietilcelulosa.

En una realización de la invención, la composición comprende un compuesto activo, potenciador de la penetración, conservante, agente gelificante y tampón a un pH inferior a 4 y no inferior a 2,5. Para la administración tópica, el compuesto de fórmula I puede estar presente típicamente en una cantidad del 0,001 al 20 % en peso de la composición, tal como del 0,01 % a aproximadamente el 10 %. En las realizaciones de la presente invención, el compuesto activo está presente en el 0,05-1 %. En una realización de la presente invención, el compuesto activo está presente en el 0,01-0,5 %. En una realización de la presente invención, el compuesto activo está presente en una concentración de aproximadamente el 0,1 %. En una realización de la invención, la composición comprende el 0,005-0,1 % de compuesto activo, el 20-40 % de alcohol isopropílico, el 0,5-10 % de alcohol bencílico, el 0,5-5 % de hidroxil etil celulosa y tampón citrato hasta el 100 %.

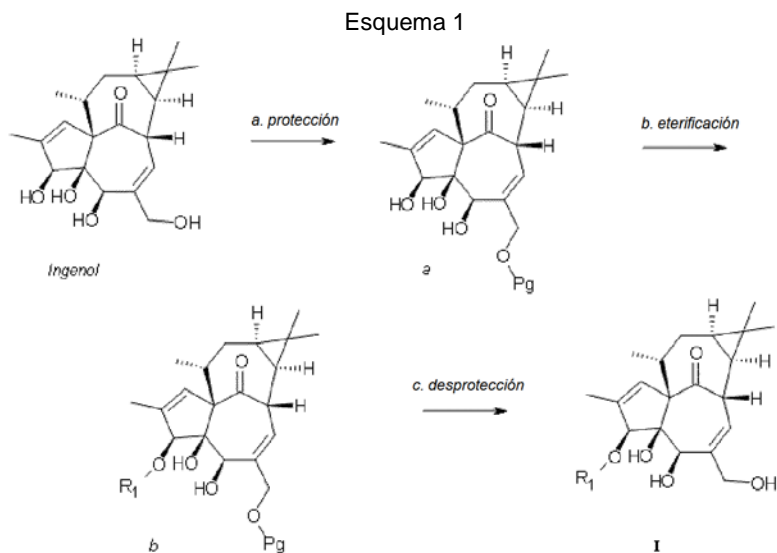
La formulación de derivados ingenol en un gel para aplicación tópica se ha descrito en el documento WO07/068963.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

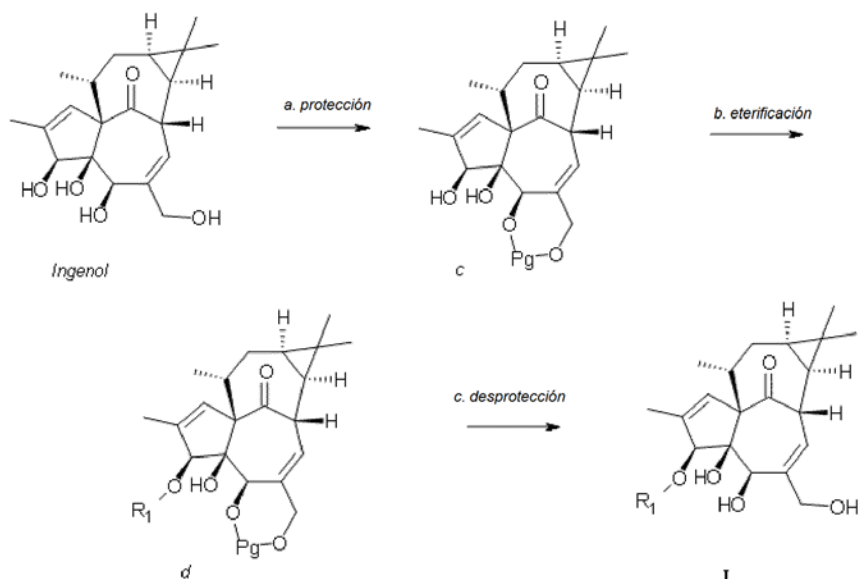
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar, por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas a continuación junto con métodos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, según se aprecian por los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Asimismo, en los métodos sintéticos descritos más adelante, se entenderá que todas condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se escogen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, que deben reconocerse fácilmente por un experto en la técnica. No todos los compuestos que se encuentran en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y pueden usarse métodos alternativos. Los compuestos de la presente invención o cualquier compuesto intermedio pueden purificarse si se requiere usando métodos estándar ya conocidos por un

experto en química orgánica sintética, por ejemplo, métodos descritos en W. Armarego "Purification of Laboratory Chemicals", Butterworth-Heinemann, 6ª ed. 2009. Los materiales de partida son compuestos conocidos, comercialmente disponibles, o pueden prepararse por métodos de síntesis de rutina bien conocidos por un experto en la técnica.

5 Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes métodos generales y ejemplos no limitativos.



Esquema 2



15 Los compuestos de la fórmula general I se pueden sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 1 o 2 haciendo reaccionar ingenol con un agente protector de hidroxilo o un agente protector de dihidroxilo para proporcionar los derivados de ingenol protegidos a o c de acuerdo con métodos descritos en, pero sin limitación, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007 o en P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3ª ed. G. Thieme, 2003 y referencias citadas en los mismos.

20 Por ejemplo, el compuesto a, en el que el grupo protector (Pg) es trifenilmetilo, se puede sintetizar haciendo reaccionar ingenol con un reactivo de trifenilmetilo tal como fluoroborato de trifenilmetilpiridinio o cloruro de trifenilmetilo en un disolvente adecuado tal como piridina, N,N-dimetilformamida o diclorometano en presencia o en ausencia de base (por ejemplo, Opferkuch et al., Z. Naturforschung, (1981), 36B, 878).

25 El compuesto a, en el que el grupo protector (Pg) es sililo, puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar ingenol con un cloruro de sililo tal como cloruro de terc-butildimetilsililo, cloruro de terc-butildifenilsililo o cloruro de

triiopropilsililo en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, piridina, diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo en presencia de una base adecuada tal como imidazol, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina (por ejemplo, Sorg, B. et al, Z. Naturforsch., (1982), 37B, 1640-47), o haciendo reaccionar ingenol con un triflato de sililo tal como trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo en un disolvente adecuado tal como diclorometano en presencia de una base adecuada tal como trietilamina.

El compuesto a en el que Pg es 2-tetrahidropiraniolo, puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar ingenol con dihidropirano en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo en presencia de un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico.

El compuesto c en el que el grupo protector (Pg) representa un acetal tal como bencilideno acetal puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar ingenol con benzaldehído o benzaldehído dimetil acetal en un disolvente adecuado tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida en presencia de un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico. El compuesto c en el que el grupo protector (Pg) representa un cetal tal como isopropilideno cetal puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar ingenol con una cetona tal como acetona o un dimetoxi cetal tal como 2,2-dimetoxipropano en un disolvente adecuado tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida en presencia de un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico (por ejemplo, B. Sorg, Z. Naturforsch. (1982), 37b, 748-756). La acetona y 2,2-dimetoxi-propano también pueden actuar como disolventes.

Como se representa en los esquemas 1 y 2, los derivados de ingenol protegidos a o c pueden hacerse reaccionar para dar compuestos de la fórmula general b o d de acuerdo con los métodos frecuentemente descritos en la bibliografía (por ejemplo, Saari, R. et al. Bioorg. Med. Chem. (2011), 19, 935-950; Lloung, M. et al. Heterocycles (2004), 63, 297-308; Lin, N.-H. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9, 2747-2752; Fukuwa, I. et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 (1992), 377-382; Uray, G. Synthesis 1984, 679-681; Gerrity K. et al. J. Med. Chem. (1978), 21, 123-126). Los compuestos 2-halo-heteroaromáticos reaccionan, por ejemplo, con alcoholes en presencia de una base, tales como carbonatos alcalinos (Na, K, Cs), fluoruro de cesio, terc-butóxido de potasio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidruro sódico, en disolventes, tales como acetonitrilo, t-BuOH, THF, 1,4-dioxano, DMSO y DMF, para dar éteres 2-heteroarilo. Los compuestos 2-fluoro-heteroaromáticos reaccionan con los alcoholes correspondientes más fácilmente que los compuestos de cloro o bromo correspondientes. Si no son lo suficientemente reactivos, los compuestos 2-cloro o bromo pueden convertirse en los compuestos 2-fluoro-heteroarilo correspondientes (por ejemplo, Ahmadi, A. Asian J. Chem. (2009), 9, 6651-6655) y las mezclas de reacción se pueden usar directamente en la siguiente etapa sin aislamiento de compuestos 2-fluoro-heteroarilo.

Los compuestos de fórmulas generales b y d pueden prepararse, por ejemplo, por las reacciones catalizadas con cobre (I) de compuestos haloheteroarilo con compuestos de fórmulas generales a y c (para este tipo de reacción, véase: Stocking, E. M. et al. Bioorg. Med. Chem. (2010), 20, 2755-2760; Benaskar, F. et al. Tetrahedron Lett. (2010), 248-251; Altman, R. A. J. Org. Chem. (2008), 73, 284-286; Keegstra, M. A. Tetrahedron (1992), 3633-3652. Para una revisión, véase: Evano, G. Chem. Rev. (2008), 108, 3054-3131). Los compuestos de fórmulas generales b y d pueden prepararse, por ejemplo, por las reacciones catalizadas con Pd de compuestos haloheteroarilo con compuestos de fórmulas generales a y c (para este tipo de reacción, véase: Vorogushin, A. V. et al. J. Am. Chem. Soc. (2005), 127, 8146-8149).

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por eliminación selectiva de los grupos protectores Pg a partir de los compuestos de la estructura general b o d de acuerdo con métodos para la desprotección de grupos protectores hidroxilo o dihidroxilo descritos, pero sin limitación, en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007 o en P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3ª ed. G. Thieme, 2003 y referencias citadas en los mismos.

Los compuestos de fórmula general I se pueden preparar, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula general d en la que Pg representa un acetal tal como bencilideno acetal o un cetal tal como un isopropilideno cetal por escisión del grupo protector en presencia de un ácido adecuado tal como hidrogenocloruro acuoso, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como metanol o tetrahidrofurano acuoso. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula general b en la que Pg representa un alcóxialquilo tal como 2-tetrahidropiraniolo mediante la escisión del resto acetal, por ejemplo, mediante escisión catalizada por ácido en presencia de un ácido adecuado tal como p-toluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como metanol. Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula general b en la que Pg representa sililo tal como terc-butildimetilsililo haciendo reaccionar el compuesto b con un ácido adecuado tal como hidrogenocloruro en un disolvente adecuado tal como metanol o haciendo reaccionar con una fuente de fluoruro tal como fluoruro de tetra n-butilamonio o tetrafluorosilano en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo. Los compuestos de fórmula general I se pueden preparar, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula general b en la que Pg representa trifenilmetilo haciendo reaccionar el compuesto b con un ácido adecuado tal como ácido fórmico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como éter, metanol o diclorometano.

PROCEDIMIENTOS GENERALES, PREPARACIONES Y EJEMPLOS

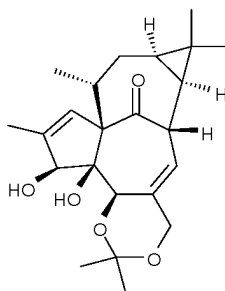
Todos los materiales de partida usados están comercialmente disponibles, a menos que se describa lo contrario. Para los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ¹H, se citan los valores de desplazamiento químico (δ)

(en ppm); tetrametilsilano ($\delta = 0,00$) es como un estándar. Se da el valor de un singlete definido (s), doblete (d), triplete (t), cuádruplete (c) o un intervalo (m). Todos los disolventes orgánicos utilizados fueron anhidros, a menos que se indique otra cosa. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice. A menos que se indique otra cosa, se utilizaron mezclas apropiadas de acetato de etilo y heptano como eluyentes. Los compuestos se detectaron en placas de TLC mediante el desarrollo con una solución acuosa de permanganato de potasio.

Las siguientes abreviaturas se han usado en todo el documento:

	Abs.	absoluto
10	DCM	diclorometano
	DMF	N,N'-Dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EtOAc	acetato de etilo
	h	hora(s)
15	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	l	litro
	m	mili
	min	minutos
	MS	Espectrometría de masas
20	RMN	resonancia magnética nuclear
	Rel.	relativo
	ta	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
25	v	volumen

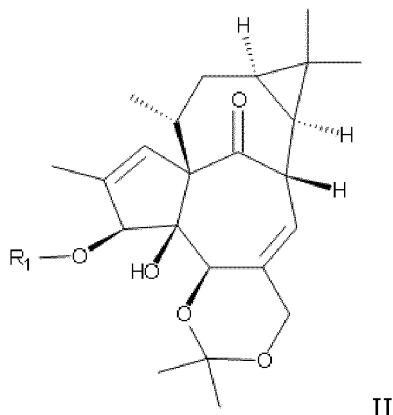
Preparaciones y Ejemplos



30 Ingenol-5,20-acetonido

Se disolvió ingenol (1,00 g, 2,30 mmol) en una solución de ácido *p*-toluenesulfónico monohidrato en acetona (0,47 mg/ml, 22,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. A esta solución se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (0,2 ml). La mezcla obtenida se concentró al vacío. El residuo se recogió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo, 19:1 → heptano/acetato de etilo, 0:1), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (616 mg, 69 %). (Véase también: Opferkuch, H. J. et.al., *Z. Naturforsch.*, (1981), 86b, 878-887).

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,91 (c, J = 1,5 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,25 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 3H), 3,93 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,57 - 2,41 (m, 2H), 2,25 (ddd, J = 15,7, 8,4, 2,9 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,77 (dt, J = 15,8, 5,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 - 0,87 (m, 4H), 0,70 (td, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H).

Procedimientos generales para la preparación de compuestos de fórmula general II5 Procedimiento a

A ingenol-5,20-acetonido (0,13 mmol) disuelta en DMF (0,3 ml) se le añadieron un haluro de heteroarilo (0,65 mmol) y carbonato de cesio (0,26 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a ta, la mezcla se repartió entre éter dietílico (2 ml) e hidrogenocarbonato sódico ac. saturado (0,5 ml). La fase de éter se aisló, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano → heptano/acetato de etilo, 7:3), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Procedimiento b

15 Una mezcla de CuI (0,1 equiv.), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (0,2 equiv.), haluro de heteroarilo (1,5 equiv.), carbonato de cesio (1,5 equiv.), ingenol-5,20-acetonido (1 equiv.) y tolueno se agitó en un recipiente cerrado en una atmósfera de argón a 80 °C hasta que el análisis por LC-MS de la mezcla de reacción en bruto mostró que el ingenol-5,20-acetonido se había consumido. La mezcla de reacción

20 a) se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el tolueno se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC (Eluyente: acetonitrilo/hidrogenocarbonato de amonio 50 mM, 7:3 → acetonitrilo)

o

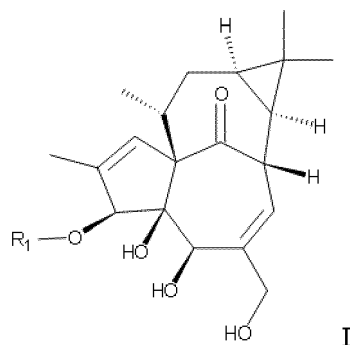
b) se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó en

25 cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) y se eluyó con heptano al 100 % → heptano/acetato de etilo, 4:6.

Procedimiento c

30 Una mezcla de CsF seco (25-35 equiv.), cloruro de heteroarilo (3-5 equiv.) y DMSO seco se agitó en un recipiente cerrado en una atmósfera de argón a 130-140 °C y se agitó hasta que el análisis por LC-MS de la mezcla de reacción en bruto indicó que aprox. el 50 % de Cl se había reemplazado por F. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ingenol-5,20-acetonido. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por LC-MS de la mezcla de reacción en bruto mostró que el ingenol-5,20-acetonido se había consumido.

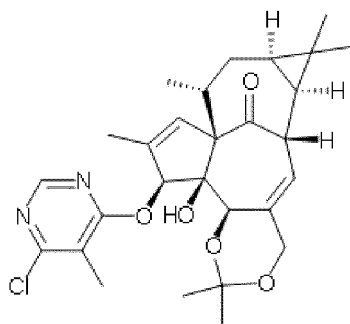
35 La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó adicionalmente tres veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida como se describe en el procedimiento b.

Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula general I5 Procedimiento d

Se disolvió 3-O-heteroaril-ingenol-5,20-acetonido (un compuesto de fórmula II) (0,10 mmol) en tetrahidrofurano (0,47 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió una solución acuosa de HCl (4 M, 4,7 μ l). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20-27 h. El tetrahidrofurano se reemplazó con metanol y el tiempo de reacción a temperatura ambiente se acortó a 0,5 h. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo, 5:1 \rightarrow heptano/acetato de etilo, 3:7), dando el compuesto del título. Para compuestos más polares se usó un gradiente de diclorometano/metanol, 98:2 \rightarrow diclorometano/metanol, 95:5.

15 Procedimiento e15 Preparación de 1-alkil-2-yodo-imidazoles.

Se disolvió 2-yodo-1H-imidazol (1,0 equiv.) en DMF seca. Se añadieron carbonato de cesio (1,5 equiv.) y un haluro de alquilo (1,2 equiv.), y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el 2-yodo-1H-imidazol. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó tres veces con agua. La fase de éter se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto se utilizó sin purificación adicional.

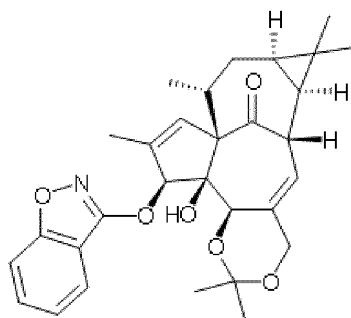
25 Preparación 201:3-O-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol-5.20-acetonido (Compuesto 201)

El compuesto 201 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a, pero reemplazando DMF por acetonitrilo a 100 °C durante 18 h (tubo cerrado herméticamente).

Material de partida: 4,6-Dicloro-5-metil-pirimidina.

RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 6,14-6,12 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,81-5,78 (m, 1H), 4,27-4,11 (m, 3H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 4H), 1,82 (d, 3H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,95-0,85 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).

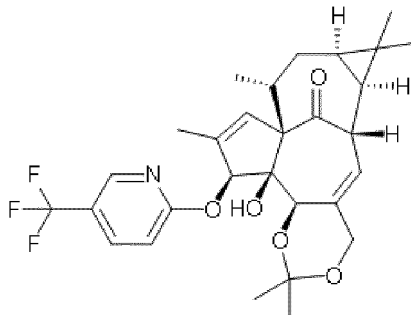
35

Preparación 202:5 3-O-(1,2-Benzoxazol-3-yl)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 202)

El compuesto 202 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

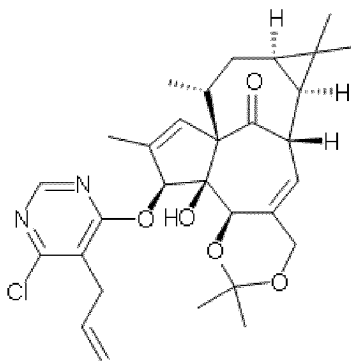
Material de partida: 3-Cloro-1,2-benzoxazol.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,66 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,17-6,16 (m, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,27-4,13 (m, 3H), 4,05-4,04 (m, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,89 (d, 3H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,08-1,06 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 1H).

15 Preparación 203:3-O-(5-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 203)

20 El compuesto 203 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a, pero reemplazando DMF por acetonitrilo a 100 °C durante 18 h (tubo cerrado herméticamente).

Material de partida: 2-Cloro-5-(trifluorometil)-piridina.



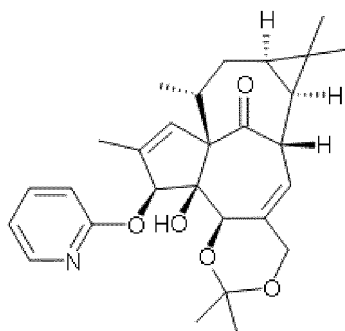
25

Preparación 204:3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-yl)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 204)

30 El compuesto 204 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a.

Material de partida: 5-Alil-4,6-dicloro-pirimidina.

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 6,14-6,13 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,92-5,77 (m, 2H), 5,10-5,02 (m, 2H), 4,27-4,10 (m, 3H), 4,06 (t, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,46 (dt, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,80 (d, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 0,94-0,86 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).



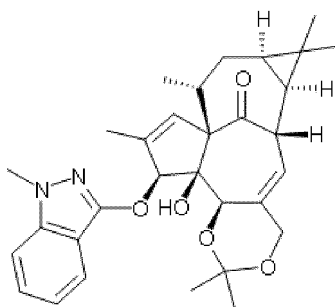
5 Preparación 206:

3-O-(2-Piridil)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 206)

El compuesto 206 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.

Material de partida: 2-Yodopiridina.

- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11-8,08 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,84 (dt, 1H), 6,09-6,07 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,22-4,14 (m, 3H), 4,01 (s, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,83 (d, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 0,95-0,88 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 1H).



15

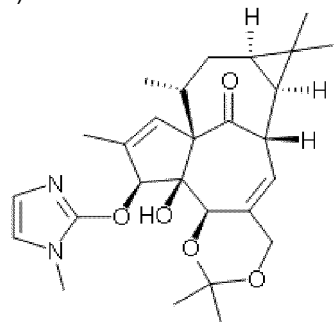
Preparación 207:

20 3-O-(1-Metilindazol-3-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 207)

El compuesto 207 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.

Material de partida: 3-Yodo-1-metil-indazol.

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,68 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,11-6,09 (m, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,24-4,18 (m, 3H), 4,01-4,00 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,79-2,79 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,88 (d, 3H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 1H).



30 Preparación 208:

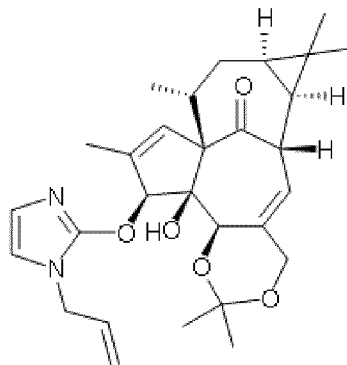
3-O-(1-Metilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 208)

El compuesto 208 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.

Material de partida: 2-Bromo-1-metil-imidazol.

- 35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,55 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,12-6,11 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,25-4,13 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,86 (d, 3H), 1,78-1,69 (m,

1H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,94-0,87 (m, 1H), 0,72-0,67 (m, 1H).



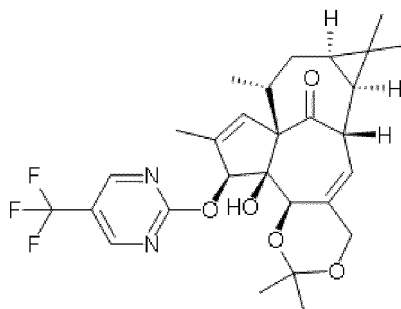
5

Preparación 209:

3-O-(1-Alilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 209)

10 El compuesto 209 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.
Material de partida: 1-Alil-2-yodo-imidazol, preparado por el procedimiento e con bromuro de alilo como material de partida.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,58 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,11-6,09 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,97-5,85 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,24-5,19 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 4,25-4,12 (m, 3H), 3,93-3,91 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 1H), 1,83 (d, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (d, 3H), 0,94-0,87 (m, 1H), 0,72-0,64 (m, 1H).



20

Preparación 210:

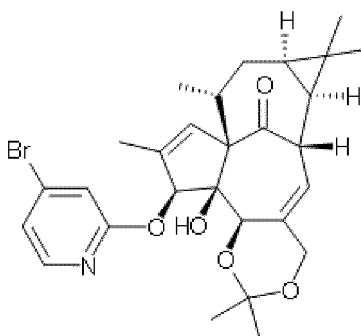
3-O-(5-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 210)

25 El compuesto 210 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a.

Material de partida: 2-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidina.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (s, 2H), 6,17-6,16 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,82-5,79 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 3H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,8 (d, 3H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,94-0,87 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).

30



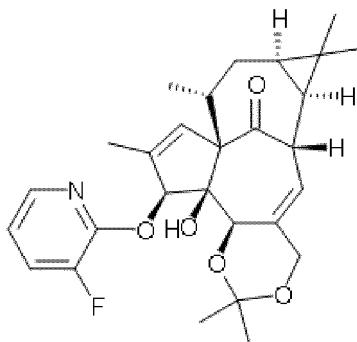
Preparación 211:3-O-(4-Bromo-2-piridil)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 211)

5 El compuesto 211 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a.

Material de partida: 4-Bromo-2-fluoro-piridina.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,09-6,08 (m, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,20-4,12 (m, 3H), 4,02-4,01 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,82 (d, 3H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 0,95-0,89 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 1H).

10

Preparación 212:

15

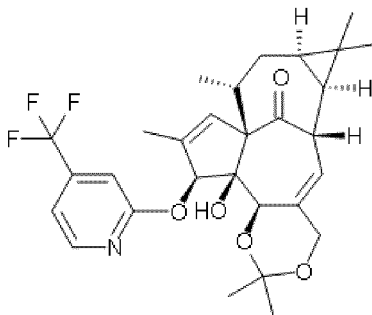
3-O-(3-Fluoro-2-piridil)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 212)

El compuesto 212 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a.

Material de partida: 2,3-Difluoro-piridina.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (dd, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,11-6,10 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,21-4,14 (m, 3H), 4,03-4,02 (m, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).

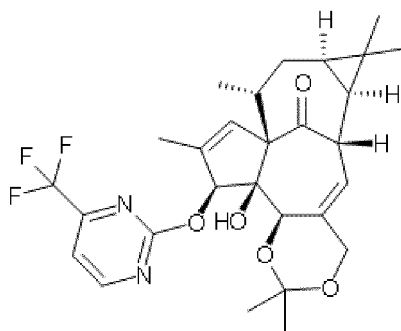
25

Preparación 213:3-O-(4-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 213)

El compuesto 213 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a.

Material de partida: 2-Fluoro-4-(trifluorometil)-piridina.

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,12-6,10 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 4H), 4,06-4,05 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,83 (d, 3H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,95-0,86 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).



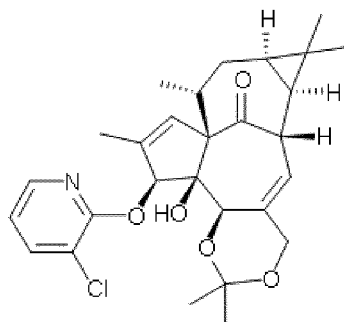
Preparación 214:

5

3-O-(4-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol-5,20-acetónido (Compuesto 214)

El compuesto 214 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a, pero usando 1,2 equiv. de carbonato de cesio a 40 °C durante 4 h. Material de partida: 2-Cloro-4-(trifluorometil)-pirimidina.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,17-6,15 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 3H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,94-0,85 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).



15

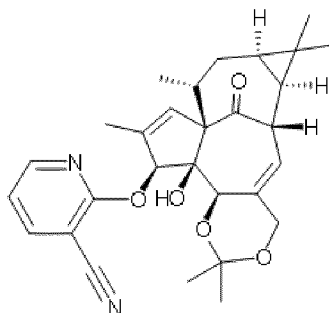
Preparación 215:

3-O-(3-Cloro-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido (Compuesto 215)

20

El compuesto 215 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a, pero usando 1,2 equiv. de carbonato de cesio a 40 °C durante 5 h. Material de partida: 3-Cloro-2-fluoro-piridina.

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,10-6,09 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,20-4,13 (m, 3H), 4,03-4,02 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,87 (d, 3H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 1H).



Preparación 216:

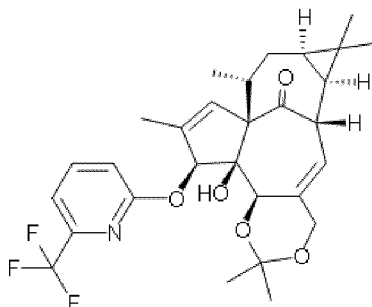
3-O-(3-Ciano-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido (Compuesto 216)

30

El compuesto 216 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a, pero usando 1,2 equiv. de carbonato de cesio a 40 °C durante 16 h. Material de partida: 3-Ciano-2-fluoro-piridina.

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,15-6,13 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 4,26-4,11 (m, 3H), 4,06-4,05 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,86 (d, 3H), 1,84-

1,77 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95-0,88 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 1H).



5

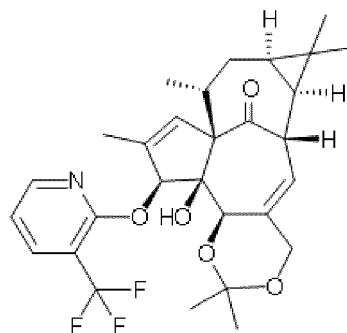
Preparación 217:

3-O-(6-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 217)

10 El compuesto 217 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a, pero usando 1,2 equiv. de carbonato de cesio a 40 °C durante 16 h. Material de partida: 2-Fluoro-6-(trifluorometil)-piridina.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,12-6,10 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,76-7,73 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 3H), 4,06 (t, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,81 (d, 3H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,95-0,88 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 1H).

15



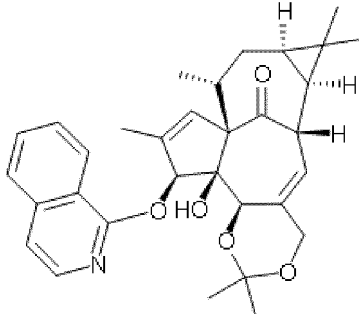
Preparación 218:

20

3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 218)

El compuesto 218 se preparó de acuerdo con el Procedimiento a, pero usando 1,2 equiv. de carbonato de cesio a 40 °C durante 5 h. Material de partida: 2-Fluoro-3-(trifluorometil)-piridina.

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,11-6,10 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,21-4,12 (m, 3H), 4,05 (t, 1H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,83 (d, 3H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,95-0,89 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).



30

Preparación 219:

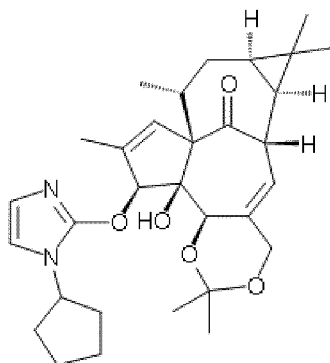
3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 219)

35 El compuesto 219 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.

Material de partida: 1-Yodoisoquinolina.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H),

7,27-7,25 (m, 1H), 6,17-6,16 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,24-4,16 (m, 3H), 4,10-4,09 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,90 (d, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,96-0,90 (m, 1H), 0,73-0,66 (m, 1H).



5

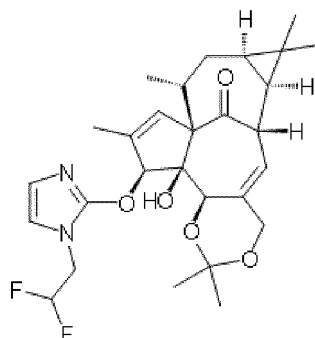
Preparación 220:

10 3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 220)

El compuesto 220 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.

Material de partida: 1-Ciclopentil-2-yodo-imidazol, preparado por el procedimiento e con yoduro de ciclopentilo como material de partida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,55 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,3 (s a, 1H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,93-3,92 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,85 (d, 3H), 1,83-1,65 (m, 7H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,94-0,87 (m, 1H), 0,72-0,64 (m, 1H).

15



20

Preparación 221:

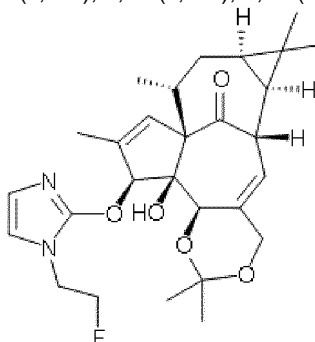
3-O-(1-(2,2-Difluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 221)

25 El compuesto 221 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.

Material de partida: 1-(2,2-Difluoroetil)-2-yodo-imidazol, preparado por el procedimiento e con yoduro de 2,2-difluoroetilo como material de partida.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,60 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,95 (tt, 1H), 5,77-5,75 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,18-4,04 (m, 5H), 3,95-3,94 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,94-0,87 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 1H).

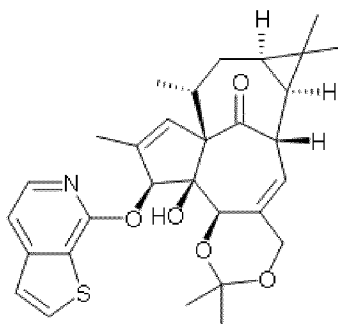
30



Preparación 222:3-O-(1-(2-Fluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido (Compuesto 222)

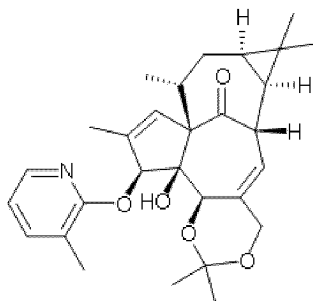
- 5 El compuesto 222 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.
Material de partida: 1-(2-Fluoroetil)-2-yodo-imidazol, preparado por el procedimiento e con yoduro de 2-fluoroetilo como material de partida.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,59 (m, 2H), 6,12-6,10 (m, 1H), 5,76-5,74 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,62 (dt, 2H), 4,24-3,98 (m, 5H), 3,94-3,92 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (d, 3H), 0,94-0,87 (m, 1H), 0,72-0,64 (m, 1H).

15 Preparación 223:3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol-5,20-acetónido (Compuesto 223)

El compuesto 223 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

- 20 Material de partida: 7-Clorotieno[2,3-c]piridina.
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,37-7,35 (d, 2H), 6,14-6,12 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,23-4,18 (m, 3H), 4,06-4,05 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,89 (d, 3H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).



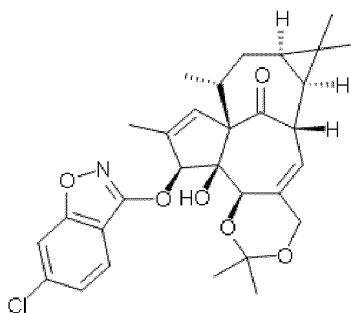
25

Preparación 224:30 3-O-(3-Metil-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido (Compuesto 224)

El compuesto 224 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.

Material de partida: 2-Bromo-3-metil-piridina.

- 35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (dd, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,22-4,14 (m, 3H), 4,01-4,00 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (d, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04-1,01 (m, 6H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 1H).

Preparación 225:

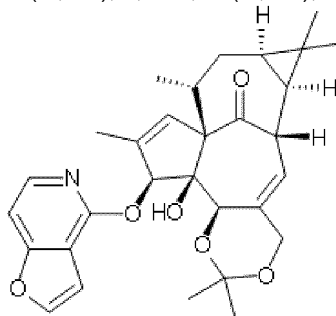
5

3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 225)

El compuesto 225 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: 3,6-Dicloro-1,2-benzoxazol.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,18-6,16 (m, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,27-4,12 (m, 3H), 4,04-4,03 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,88 (d, 3H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,07-1,04 (m, 9H), 0,95-0,89 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 1H).



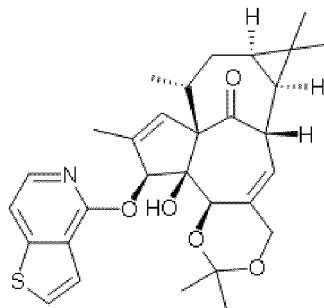
15

Preparación 226:3-O-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 226)

20 El compuesto 226 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: 4-Clorofuro[3,2-c]piridina.

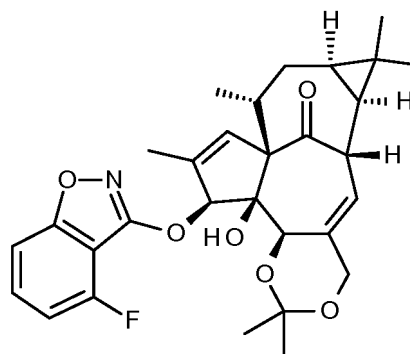
25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,22-4,15 (m, 3H), 4,05-4,04 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,86 (d, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,06-1,04 (m, 6H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 1H).

Preparación 227:3-O-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 227)

El compuesto 227 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

35 Material de partida: 4-Clorotieno[3,2-c]piridina.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, 1H), 7,51-7,40 (m, 3H), 6,13-6,12 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,23-4,16 (m, 3H), 4,07-4,05 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,87 (d, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99-0,89 (m, 1H), 0,73-0,66 (m, 1H).



Preparación 228

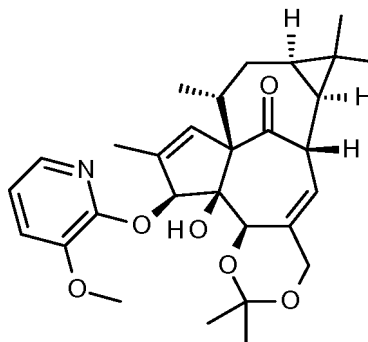
5

3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-yl)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 228)

El compuesto 228 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: 3-Cloro-4-fluoro-1,2-benzoxazol.

- 10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (td, $J = 8,2, 5,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 9,1, 8,1$ Hz, 1H), 6,18-6,15 (m, 1H), 5,82-5,77 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,33 - 4,11 (m, 3H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 1H), 2,27 (ddd, $J = 15,8, 8,5, 3,1$ Hz, 1H), 1,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,11 - 1,02 (m, 9H), 1,00 - 0,84 (m, 1H), 0,71 (td, $J = 8,4, 6,2$ Hz, 1H).



15

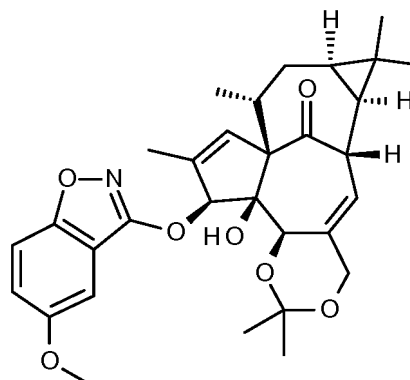
Preparación 229

- 20 3-O-(3-Metoxi-piridin-2-yl)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 229)

El compuesto 229 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.

Material de partida: 2-Yodo-3-metoxi-piridina.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 7,9, 5,0$ Hz, 1H), 6,08 (c, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,78-5,73 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,33 - 4,11 (m, 3H), 4,03 - 3,94 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,30 (ddd, $J = 15,7, 8,8, 3,3$ Hz, 1H), 1,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 1,78 (dt, $J = 15,8, 5,9$ Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 3H), 0,98-0,85 (m, 1H), 0,70 (td, $J = 8,5, 6,2$ Hz, 1H).



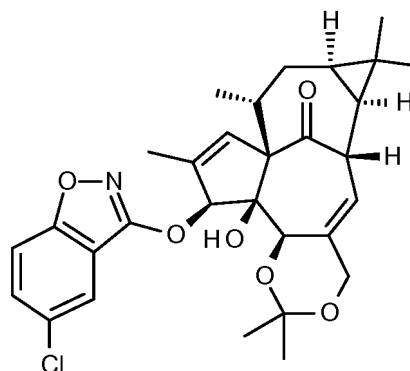
30

Preparación 2303-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 230)

5 El compuesto 230 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: 3-Cloro-5-metoxi-1,2-benzoxazol.

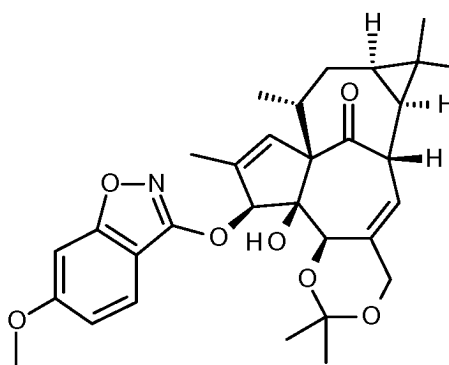
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,19-6,15 (m, 1H), 5,81-5,76 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,31 - 4,12 (m, 3H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,29 (ddd, J = 15,8, 8,9, 3,1 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,79 (dt, J = 15,8, 5,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H),
10 1,45 (s, 3H), 1,08 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 - 0,84 (m, 1H), 0,71 (td, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H).

15 Preparación 2313-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 231)

El compuesto 231 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

20 Material de partida: 3,5-Dicloro-1,2-benzoxazol.

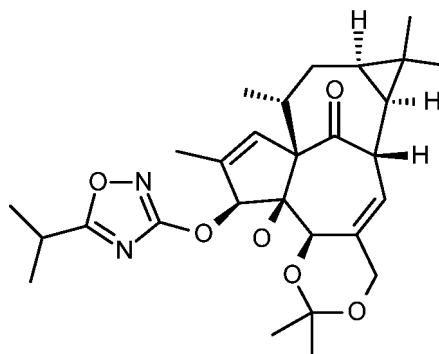
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,30 - 4,09 (m, 3H), 4,04 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,27 (ddd, J = 15,7, 8,9, 3,1 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,80 (dt, J = 15,8, 5,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H),
25 1,10-1,02 (m, 9H), 0,98 - 0,82 (m, 1H), 0,71 (td, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H).

30 Preparación 2323-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 232)

El compuesto 232 se preparó de acuerdo con el Procedimiento c.

Material de partida: 3-Cloro-6-metoxi-1,2-benzoxazol.

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 - 7,44 (m, 1H), 6,96 - 6,81 (m, 2H), 6,15 (c, J = 1,6 Hz, 1H), 5,80-5,75 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,30 - 4,11 (m, 3H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,27 (ddd, J = 15,8, 8,7, 3,1 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,78 (dt, J = 15,8, 5,7 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,10-1,00 (m, 9H), 1,00 - 0,84 (m, 1H), 0,70 (td, J = 8,5, 6,2 Hz, 1H).



Preparación 233

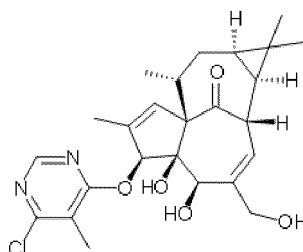
5

3-O-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 233)

El compuesto 233 se preparó de acuerdo con el Procedimiento b.

Material de partida: 3-cloro-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,13 (c, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,30 - 4,07 (m, 3H), 4,00 (s a, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,17 - 3,00 (m, 1H), 2,78-2,63 (m, 1H), 2,26 (ddd, $J = 15,8, 9,2, 3,1$ Hz, 1H), 1,86 (d, 3H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,43 - 1,34 (m, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,95 - 0,83 (m, 1H), 0,76 - 0,64 (m, 1H).



15

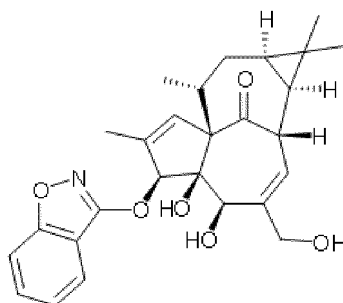
Ejemplo 101:

3-O-(6-Chloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol (Compuesto 101)

El compuesto 101 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 201.

25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 6,12-6,10 (m, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,9 (s a, 1H), 4,16-4,06 (m, 4H), 3,67 (s a, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,0 (s a, 1H), 1,83 (d, 3H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,99-0,92 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 1H).



30

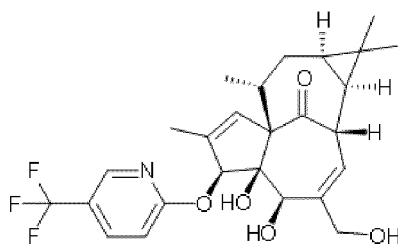
Ejemplo 102:

3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 102)

35 El compuesto 102 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 202.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71-7,68 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,19-4,10 (m, 4H), 3,77 (s, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,90 (d, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,07-1,05 (m, 9H), 0,99-0,92 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 1H).

**Ejemplo 103:**

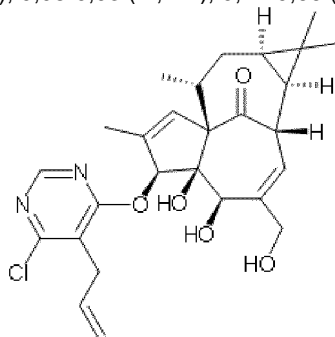
5

3-O-(5-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol (Compuesto 103)

El compuesto 103 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 203.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41-8,40 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 6,10-6,06 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,16-4,06 (m, 4H), 3,75 (s, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,45 (s a, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,83 (d, 3H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,98-0,93 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).



15

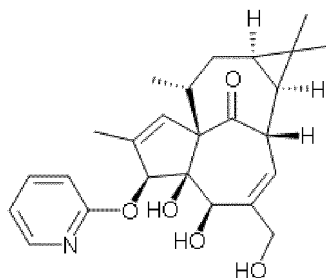
Ejemplo 104:3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol (Compuesto 104)

20 El compuesto 104 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 204.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 6,12-6,10 (m, 1H), 6,07-6,04 (m, 1H), 5,91-5,81 (m, 2H), 5,13-5,02 (m, 2H), 4,6 (s a, 1H), 4,20-4,06 (m, 4H), 3,69 (s a, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,5 (s a, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 4H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,98-0,91 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).

25

**Ejemplo 106:**

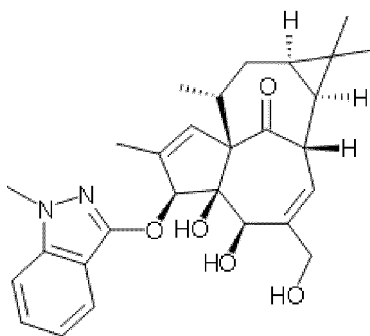
30

3-O-(2-Piridil)-ingenol (Compuesto 106)

El compuesto 106 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 206.

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,06-6,05 (m, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,0 (sa, 2H), 4,15-4,07 (m, 4H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,6 (s a, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02-0,94 (m, 4H), 0,74-0,66 (m, 1H).

**Ejemplo 107:**

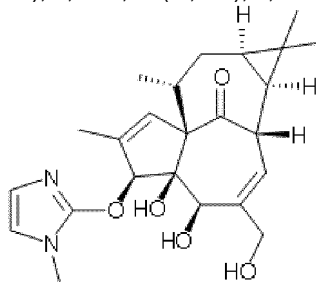
5

3-O-(1-Metilindazol-3-il)-ingenol (Compuesto 107)

El compuesto 107 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 207.

- 10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,10-6,07 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,17-4,08 (m, 4H), 4,2-2,8 (sa, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,33,2,24 (m, 1H), 1,89 (d, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,01-0,94 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 1H).



15

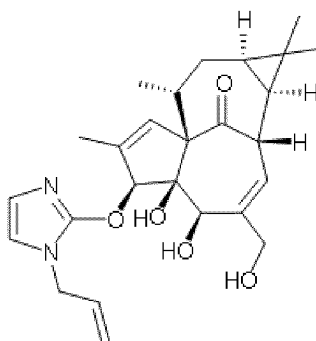
Ejemplo 108:3-O-(1-Metilimidazol-2-il)-ingenol (Compuesto 108)

- 20 El compuesto 108 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 208.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,53 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,4 (s a, 1H), 6,07-6,06 (m, 1H), 6,04-6,02 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,6 (s a, 1H), 4,17-4,05 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,0 (s a, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00-0,92 (m, 4H), 0,73-0,65 (m, 1H).

25

**Ejemplo 109:**

30

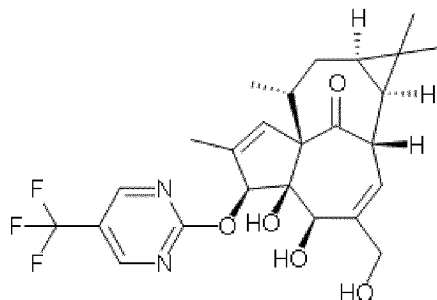
3-O-(1-Alilimidazol-2-il)-ingenol (Compuesto 109)

El compuesto 109 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 209.

- 35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,56 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,06-6,02 (m, 2H), 5,96-5,84 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,7 (s a, 1H), 4,43-4,29 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 4H), 2,9 (s a, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,82 (d, 3H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00-0,94 (m, 4H), 0,72-0,65

(m, 1H).



5

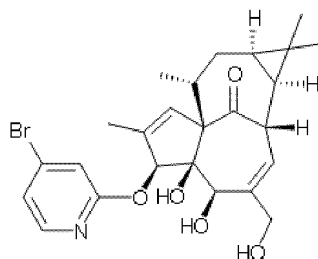
Ejemplo 110:

3-O-(5-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol (Compuesto 110)

10 El compuesto 110 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.
Material de partida: Compuesto 210.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 2H), 6,15-6,13 (m, 1H), 6,09-6,07 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,19-4,07 (m, 5H), 3,82 (s, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,38 (t, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 0,98-0,90 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 1H).

15



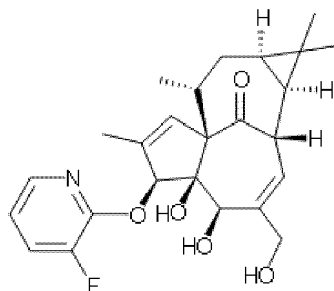
Ejemplo 111:

3-O-(4-Bromo-2-piridil)-ingenol (Compuesto 111)

20 El compuesto 111 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.
Material de partida: Compuesto 211.

25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92-7,90 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,07-6,05 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,15-4,05 (m, 4H), 3,86 (s, 1H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,01-0,96 (m, 4H), 0,74-0,66 (m, 1H).

30



30

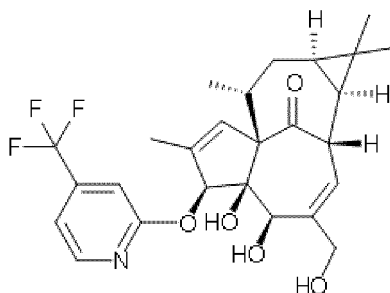
Ejemplo 112:

3-O-(3-Fluoro-2-piridil)-ingenol (Compuesto 112)

35

El compuesto 112 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d. Material de partida: Compuesto 212.
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (dd, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,09-6,06 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,16-4,07 (m, 4H), 4,03 (s, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,46 (t, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,86 (d, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,01-0,94 (m, 1H), 0,75-0,67 (m, 1H).

40

**Ejemplo 113:**

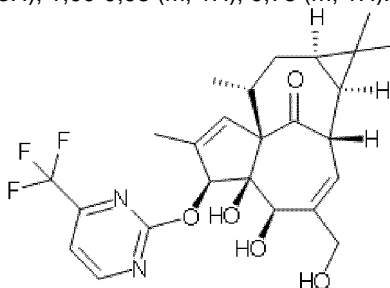
5

3-O-(4-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol (Compuesto 113)

El compuesto 113 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 213.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,09-6,06 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,17-4,06 (m, 4H), 3,79 (s, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,48 (t, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,83 (d, 3H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,00-0,93 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).



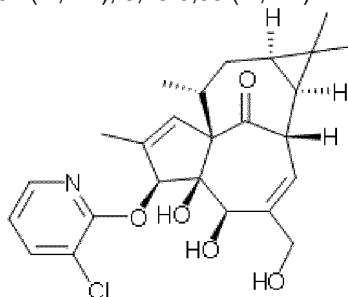
15

Ejemplo 114:**3-O-(4-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol (Compuesto 114)**

20 El compuesto 114 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 214.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,15-6,13 (m, 1H), 6,09-6,06 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,18-4,07 (m, 4H), 3,97-3,95 (d, 1H), 3,80 (s, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 0,98-0,91 (m, 1H), 0,76-0,68 (m, 1H).



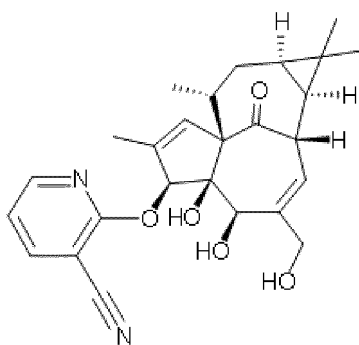
25

Ejemplo 115:**3-O-(3-Cloro-2-piridil)-ingenol (Compuesto 115)**

El compuesto 115 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 215.

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,08-6,06 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,16-4,07 (m, 4H), 3,97 (s, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,40 (t, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,87 (d, 3H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,01-0,95 (m, 1H), 0,76-0,68 (m, 1H).

**Ejemplo 116:**

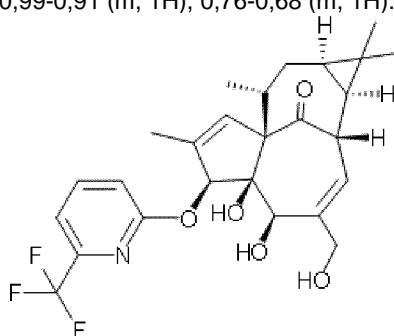
5

3-O-(3-Ciano-2-piridil)-ingenol (Compuesto 116)

El compuesto 116 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 216.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,13-6,12 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,4 (s a, 1H), 4,17-4,09 (m, 4H), 3,74 (s, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,0 (s a, 1H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (d, 3H), 0,99-0,91 (m, 1H), 0,76-0,68 (m, 1H).



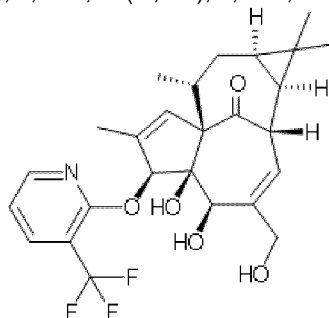
15

Ejemplo 117:**3-O-(6-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol (Compuesto 117)**

20 El compuesto 117 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 217.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,11-6,09 (m, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,21-4,08 (m, 5H), 3,80 (s, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,43 (t, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (d, 3H), 0,99-0,93 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).



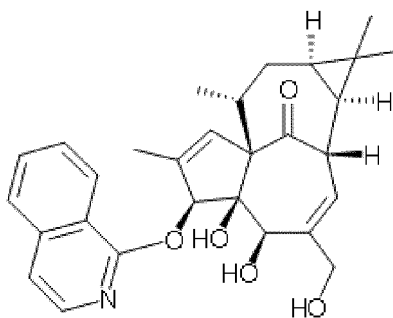
25

Ejemplo 118:**3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol (Compuesto 118)**

El compuesto 118 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 218.

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,09-6,06 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,40 (s a, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,43 (s a, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (d, 3H), 0,98-0,90 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 1H).

**Ejemplo 119:**

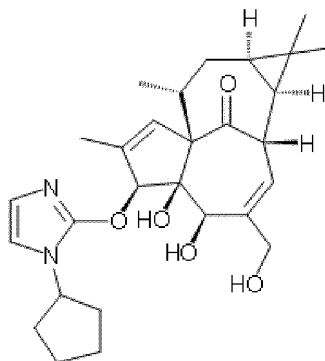
5

3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol (Compuesto 119)

El compuesto 119 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 219.

- 10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,30-8,27 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 6,28 (s a, 1H), 6,12-6,10 (m, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,26-4,05 (m, 4H), 3,93 (s a, 1H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,89 (d, 3H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,03-0,96 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).



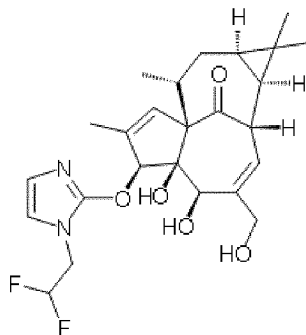
15

Ejemplo 120:3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol (Compuesto 120)

- 20 El compuesto 120 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 220.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,55 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,07-6,05 (m, 1H), 6,04-6,02 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 6,46-6,42 (m, 1H), 6,07-6,05 (m, 1H), 6,04-6,02 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,18-4,06 (m, 4H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,85 (d, 3H), 1,83-1,66 (m, 7H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,01-0,94 (m, 4H), 0,72-0,65 (m, 1H).



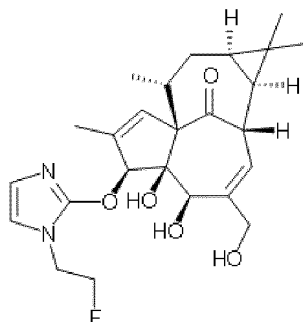
- 30 **Ejemplo 121:**

3-O-(1-(2,2-Difluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol (Compuesto 121)

El compuesto 121 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

- 35 Material de partida: Compuesto 221.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,60-6,59 (m, 2H), 6,10-6,08 (m, 1H), 6,05-6,03 (m, 1H), 5,94 (tt, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,3 (s a, 1H), 4,19-4,04 (m, 6H), 2,7 (s a, 1H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02-0,93 (m, 4H), 0,73-0,65 (m, 1H).



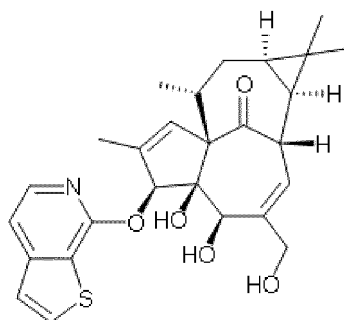
5

Ejemplo 122:10 3-O-(1-(2-Fluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol (Compuesto 122)

El compuesto 122 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 222.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,61 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 6,04-6,03 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,63 (dt, 2H), 4,4 (s a, 1H), 4,18-4,00 (m, 7H), 2,75 (s a, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,84 (d, 3H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02-0,94 (m, 4H), 0,72-0,65 (m, 1H).



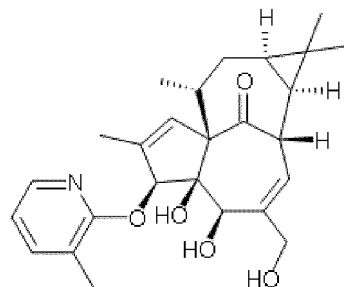
20

Ejemplo 123:3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol (Compuesto 123)

25 El compuesto 123 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 223.

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,10-6,06 (m, 2H), 5,78 (s a, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,20-4,07 (m, 5H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,89 (d, 3H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05-1,03 (m, 6H), 1,02-0,95 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 1H).



35

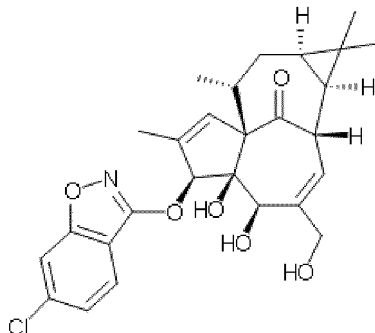
Ejemplo 124:3-O-(3-Metil-2-piridil)-ingenol (Compuesto 124)

El compuesto 124 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 224.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,88 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,06-6,04 (m, 1H), 6,03-6,02 (m, 1H), 5,94 (s a, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,17-4,04 (m, 5H), 2,73 (s a, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 4H), 1,84 (d, 3H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02-0,96 (m, 4H), 0,73-0,66 (m, 1H).

5



Ejemplo 125:

10

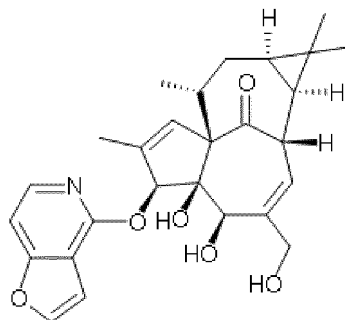
3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 125)

El compuesto 125 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 225.

15

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86-7,85 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,04-6,02 (m, 1H), 5,90-5,88 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,21 (da, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,62 (d, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,82 (d, 3H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,84-0,77 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 1H).



20

Ejemplo 126:

25

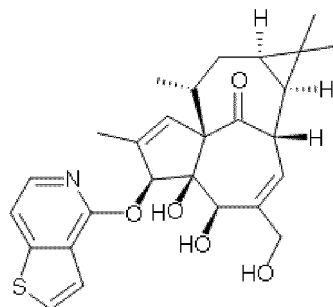
3-O-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol (Compuesto 126)

El compuesto 126 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 226.

30

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,09-6,00 (m, 3H), 5,64 (s, 1H), 4,21-4,06 (m, 5H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,87 (d, 3H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,04-1,01 (m, 6H), 1,01-0,95 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).



35

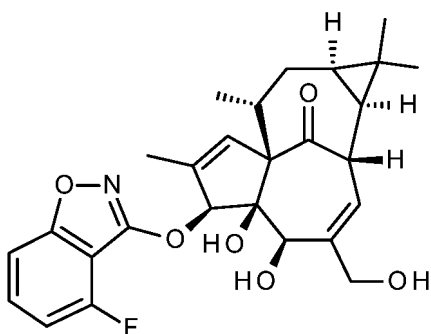
Ejemplo 127:3-O-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol (Compuesto 127)

5 El compuesto 127 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 227.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 6,10-6,00 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 4,23-4,00 (m, 5H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,87 (d, 3H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,04-1,02 (m, 6H), 1,02-0,96 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H).

10

**Ejemplo 128**

15

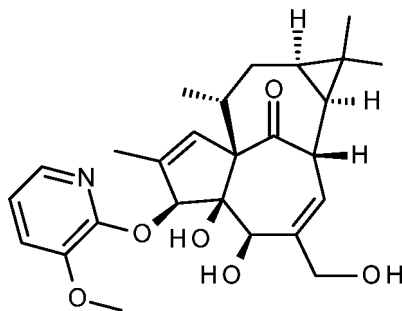
3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 128)

El compuesto 128 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 228

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (td, J = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 9,1, 8,1 Hz, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,28 - 4,02 (m, 4H), 3,84 (s, 1H), 2,89 - 2,76 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 1H), 2,28 (ddd, J = 15,8, 8,9, 3,1 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 1,80 (dt, J = 15,8, 5,7 Hz, 1H), 1,11 - 0,99 (m, 9H), 0,98-0,88 (m, 1H), 0,70 (td, J = 8,7, 6,2 Hz, 1H).

25

**Ejemplo 129**

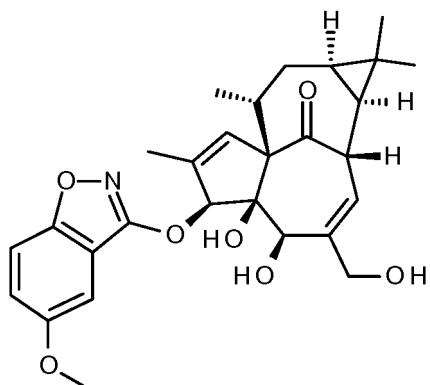
30

3-O-(3-Metoxi-piridin-2-il)-ingenol (Compuesto 129)

El compuesto 129 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 229

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 6,09-6,02 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,31 (s a, 1H), 4,17-4,05 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,90-2,50 (m, 2H), 2,27 (ddd, J = 15,7, 8,4, 3,1 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,79 (dt, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,71 (td, J = 8,3, 6,2 Hz, 1H).

**Ejemplo 130**

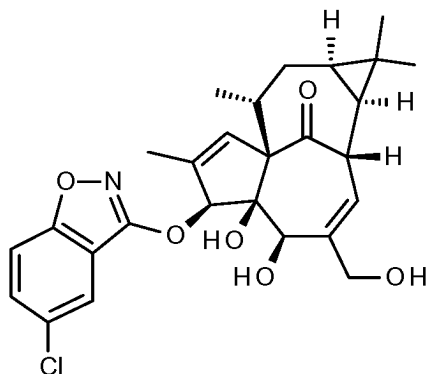
5

3-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 130)

El compuesto 130 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 230

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,17 (c, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,07 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,46 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,29 - 4,01 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 1,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 1,79 (ddd, $J = 15,7, 6,2, 4,9$ Hz, 1H), 1,13 - 1,02 (m, 9H), 0,96 (dd, $J = 11,6, 8,4$ Hz, 1H), 0,71 (td, $J = 8,8, 6,3$ Hz, 1H).



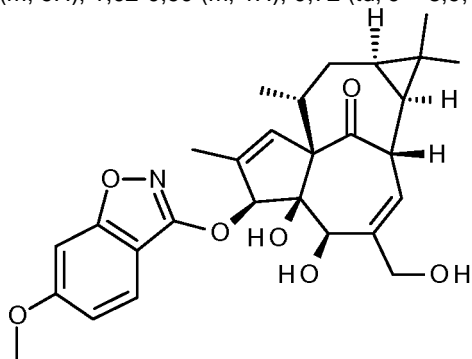
15

Ejemplo 1313-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 131)

El compuesto 131 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 231

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,18 (c, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,08 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,42 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,28 - 4,03 (m, 4H), 3,74 (s, 1H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,29 (ddd, $J = 15,9, 9,2, 3,1$ Hz, 1H), 2,18 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 1,81 (ddd, $J = 15,9, 6,3, 4,9$ Hz, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 9H), 1,02-0,90 (m, 1H), 0,72 (td, $J = 8,9, 6,3$ Hz, 1H).



30

Ejemplo 1323-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 132)

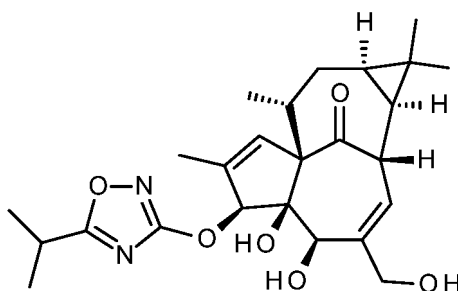
5 El compuesto 132 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 232

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,25-5,97 (m, 1H), 5,92-5,86 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,42 - 5,31 (m, 2H), 4,64 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 1H), 1,81 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,79 - 1,65 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,80 (dd, J = 11,8, 8,4 Hz, 1H), 0,64 (td, J = 8,7, 6,2 Hz, 1H).

Ejemplo 133

15 3-O-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ingenol (Compuesto 133)



20 El compuesto 133 se preparó de acuerdo con el Procedimiento d.

Material de partida: Compuesto 233

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,13 (c, J = 1,6 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,24 - 4,05 (m, 4H), 3,98 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,12 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,70-2,50 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,87 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,84 - 1,63 (m, 1H), 1,38 (m, 6H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00-0,85 (m, 1H), 0,72 (dd, J = 9,0, 6,1 Hz, 1H).

Ejemplo 1Explosión oxidativa de neutrófilos:

30 Los PMN (leucocitos polimorfonucleares) se aíslan y purifican a partir de capas leucocitarias frescas mediante sedimentación secuencial, centrifugación de densidad y lisis de eritrocitos contaminantes. En resumen, las capas leucocitarias se incuban con metocel al 2 % durante 30-45 minutos para sedimentar de forma diferencial los glóbulos rojos. El sobrenadante rico en leucocitos se transfiere a tubos de lymphoprep para eliminar las células mononucleares por centrifugación de densidad (400 x g, 30 min). El sedimento se resuspende y cualquier eritrocito restante se lisa usando NaCl al 0,2 % durante 30 s antes de restaurar la isotonicidad mediante la adición de NaCl al 1,2 %. Esta etapa se repite hasta que el sedimento celular aparece relativamente libre de glóbulos rojos. Las células se resuspenden en DPBS (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco) (sin Ca²⁺, Mg²⁺) y la concentración se ajusta a 1,4 x 10⁶ células/ml en HBSS (solución salina equilibrada de Hanks) (con Ca²⁺, Mg²⁺) que contiene BSA al 0,1% (albúmina sérica bovina) y glucosa 5 mM justo antes del inicio del ensayo. Los compuestos de referencia y ensayo titulados se mezclan previamente con HE (hidroetidina) (concentración de ensayo final de 10 μM) antes de la adición a placas de 96 pocillos que contienen 2,5 x 10⁵ células. Después de 40 minutos de incubación a ta, los cambios en el estallido respiratorio se calcula midiendo la fluorescencia a 579 nm (excitación: 485 nm) usando un lector de placas Envision.

45 Las curvas de titulación del compuesto de ensayo se ajustan a una curva sigmoideal de cuatro parámetros después de normalizar el efecto del compuesto de ensayo con respecto al efecto del control positivo (PEP0005 5 x 10⁷ M). La CE₅₀ Rel. representa la concentración del compuesto de ensayo que produce un efecto que está a medio camino entre la parte superior y la parte inferior ajustadas. La CE₅₀ Abs. es la concentración del compuesto de ensayo que provoca una respuesta que corresponde al 50 % del efecto máximo asociado con el control positivo (PEP0005 5 x 10⁷ M).

Ejemplo 2

55 Liberación de citocinas HeKa (IL-8):

Los queratinocitos epidérmicos humanos primarios, HeKa, se sembraron (10.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos el día antes del ensayo. Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO (sulfóxido de dimetilo) y se diluyen

adicionalmente en medio de ensayo y se pipetea en pocillos de placas de 96 pocillos que contienen células HeKa. Las placas se incuban durante 6 h a 37 °C en aire humidificado con CO₂ al 5 %. Las placas se centrifugan brevemente para centrifugar las células a 4 °C, el sobrenadante se elimina y se analiza mediante un ensayo de citocinas de 4 puntos Meso Scale Discovery (MSD) (kit Pro-inflammatory II Ultra Sensitive, MSD, MD, Estados Unidos). El ensayo MSD emplea un formato de inmunoensayo sándwich donde los anticuerpos de captura se recubren en una matriz con patrones en el fondo de los pocillos de una placa Multi-MSD de 4 puntos. Las muestras estándar se incuban también en las placas MULTI-SPOT, y la citocina (IL-8) se une a su punto de anticuerpo de captura correspondiente. El nivel de citocinas se cuantifica en un generador de imágenes SECTOR™ usando un anticuerpo de detección específico de citocina marcado con reactivo MSD SULFO-TAGTM.

Las curvas de titulación del compuesto de ensayo se ajustan a una curva sigmoideal de cuatro parámetros después de normalizar el efecto del compuesto de ensayo con respecto al efecto del control positivo (PEP0005 1,5 x 10⁻⁷ M). La CE₅₀ Rel. representa la concentración del compuesto de ensayo que produce un efecto que está a medio camino entre la parte superior y la parte inferior ajustadas. La CE₅₀ Abs. es la concentración del compuesto de ensayo que provoca una respuesta que corresponde al 50 % del efecto máximo asociado con el control positivo (PEP0005 1,5 x 10⁻⁷ M).

Ejemplo 3

Ensayo de necrosis

Se cultivaron células HeLa (ATCC CCL-002) en medio esencial mínimo (Invitrogen catálogo n.º 42360) que contenía suero fetal bovino al 10 %, 100 UI/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. Se sembraron 4.000-6.000 células en placas ViewPlates negras de 96 pocillos, fondo transparente, (Perkin Elmer) en 100 µl de medio y se incubaron durante una noche. Los compuestos se disolvieron y se diluyeron previamente en DMSO en placas de polipropileno de 96 pocillos (Greiner) en un intervalo de concentración de 15 µM a 600 µM. En el momento del experimento, las placas de células se colocaron sobre bloques de calentamiento a 37 °C, el medio se eliminó y se añadieron 40 µl de medio fresco precalentado por pocillo. Las células se incubaron durante 15 minutos antes de la adición de los compuestos. En paralelo, se diluyeron 3 µl de compuestos con 197 µl de medio de crecimiento en una estación de pipeteo Tecan freedom-EVO usando una velocidad de pipeteo de 250 µl/s, para asegurar la mezcla eficaz de las soluciones de compuesto altamente concentradas con la fase acuosa. Estas placas de pre-dilución se equilibraron después en bloques de calentamiento a 37 °C durante 10 min. Se transfirieron manualmente 80 µl de compuesto pre-diluido a los pocillos correspondientes que contenían células HeLa produciendo concentraciones de compuesto de 10 µM a 400 µM. Las condiciones de control fueron DMSO al 1 % en medio de crecimiento (viabilidad al 100 %) y 400 µM de mebutato de ingenol en medio de crecimiento (0 % de viabilidad). Las placas se incubaron sobre los bloques de calentamiento a 37 °C durante 30 min. Al final de la incubación se añadieron 10 µl de reactivo PrestoBlue (Invitrogen) a cada pocillo, se sellaron las placas con sellado negro, seguido de incubación a 37 °C durante 10 minutos con agitación suave (150 rpm). Posteriormente, las placas se colocaron a temperatura ambiente durante 20-30 min. Las placas se leyeron inmediatamente después en un lector de fluorescencia Envision (Perkin Elmer) con excitación a 535 nm y emisión a 630 nm. Las curvas de titulación del compuesto de ensayo se ajustaron a una curva sigmoideal de cuatro parámetros después de normalizar el efecto del compuesto de ensayo con respecto al efecto del control positivo (PEP0005 4 x 10⁻⁴ M/mebutato de ingenol). La CE₅₀ Abs. representa la concentración del compuesto de ensayo que produce un efecto del 50 %.

Los compuestos de la presente invención se ensayaron en el ensayo de explosión oxidativa de neutrófilos de acuerdo con la descripción en el ejemplo 1, en el ensayo de liberación de citocinas HeKa de acuerdo con la descripción en el ejemplo 2, y en el ensayo de necrosis de acuerdo con la descripción en el ejemplo 3.

Los compuestos de la presente invención muestran valores de CE₅₀ Rel. por debajo de 10000 nM en el ensayo de explosión oxidativa de neutrófilos y valores de CE₅₀ Rel. por debajo de 10000 nM en el ensayo de liberación de citocinas HeKa.

Intervalos de CE₅₀ Rel. de explosión oxidativa de neutrófilos

- * indica que los valores de CE₅₀ Rel. son ≥100 nM
- ** indica que los valores de CE₅₀ Rel. son ≥20 nM y <100 nM
- *** indica que los valores de CE₅₀ Rel. son <20 nM

Intervalos de CE₅₀ Rel. de liberación de citocinas HeKa (IL-8)

- * indica que los valores de CE₅₀ Rel. son ≥100 nM
- ** indica que los valores de CE₅₀ Rel. son ≥20 nM y <100 nM
- ***indica que los valores de CE₅₀ Rel. son <20 nM

Intervalos de CE₅₀ de necrosis de HeLa

- * indica que los valores de CE₅₀ son ≥350 µM

** indica que los valores de CE₅₀ son ≥150 µM y <350 µM

*** indica que los valores de CE₅₀ son <150 µM

Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

5

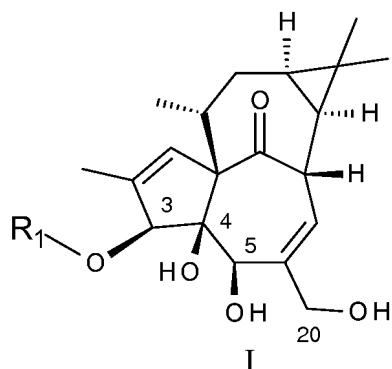
Nombre y número del compuesto	Intervalo de CE ₅₀ Rel. de explosión oxidativa de neutrófilos	Intervalo de CE ₅₀ Rel. de liberación de citocinas HeKa (IL-8)	Intervalo de CE ₅₀ de necrosis de HeLa
3-O-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol (Compuesto 101)	**	***	***
3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 102)	***	***	**
3-O-(5-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol (Compuesto 103)	nd	**	**
3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol (Compuesto 104)	**	***	***
3-O-(2-Piridil)-ingenol (Compuesto 106)	*	**	*
3-O-(1-Metilindazol-3-il)-ingenol (Compuesto 107)	*	*	**
3-O-(1-Metilimidazol-2-il)-ingenol (Compuesto 108)	*	*	*
3-O-(1-Alilimidazol-2-il)-ingenol (Compuesto 109)	**	nd	*
3-O-(5-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol (Compuesto 110)	*	*	*
3-O-(4-Bromo-2-piridil)-ingenol (Compuesto 111)	**	**	**
3-O-(3-Fluoro-2-piridil)-ingenol (Compuesto 112)	**	*	*
3-O-(4-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol (Compuesto 113)	**	**	**
3-O-(4-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol (Compuesto 114)	*	*	*
3-O-(3-Cloro-2-piridil)-ingenol (Compuesto 115)	**	**	**
3-O-(3-Ciano-2-piridil)-ingenol (Compuesto 116)	**	*	*
3-O-(6-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol (Compuesto 117)	*	*	*
3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol (Compuesto 118)	***	**	***
3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol (Compuesto 119)	**	***	**
3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol (Compuesto 120)	***	***	**
3-O-(1-(2,2-Difluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol (Compuesto 121)	**	*	nd
3-O-(1-(2-Fluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol (Compuesto 122)	*	*	nd
3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol (Compuesto 123)	**	***	*
3-O-(3-Metil-2-piridil)-ingenol (Compuesto 124)	*	*	*
3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 125)	***	***	***
3-O-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol	**	nd	**

ES 2 640 612 T3

Nombre y número del compuesto	Intervalo de CE ₅₀ Rel. de explosión oxidativa de neutrófilos	Intervalo de CE ₅₀ Rel. de liberación de citocinas HeKa (IL-8)	Intervalo de CE ₅₀ de necrosis de HeLa
(Compuesto 126)			
3-O-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol (Compuesto 127)	**	**	**
3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 128)	***	***	**
3-O-(3-Metoxi-piridin-2-il)-ingenol (Compuesto 129)	*	*	*
3-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 130)	***	***	**
3-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 131)	***	***	***
3-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol (Compuesto 132)	***	***	*
3-O-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ingenol (Compuesto 133)	**	**	*

REIVINDICACIONES

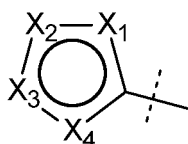
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general I



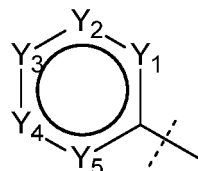
5

en la que R₁ representa heteroarilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₂; en la que dicho heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en

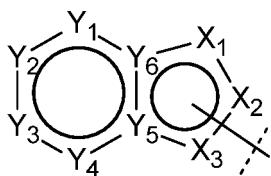
10



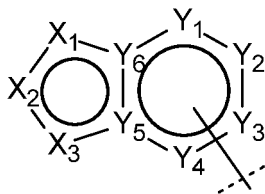
G1



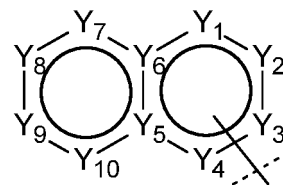
G2



G3



G4



G5

15

en las que X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH, N, NH, S y O; y en las que Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Y₆, Y₇, Y₈, Y₉ e Y₁₀ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en C, CH y N;

en las que

R₁ representa G₁ y al menos uno de X₁ o X₄ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

o

20

R₁ representa G₂ y al menos uno de Y₁ o Y₅ representa N;

o

R₁ representa G₃ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de X₁ o X₃, y X₂ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

o

25

R₁ representa G₃ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de X₂, y al menos uno de X₁ y X₃ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;

o

R₁ representa G₄ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁, e Y₂ representa N;

o

30

R₁ representa G₄ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₂, y al menos uno de Y₁ e Y₃ representa N;

o

R₁ representa G₅ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁, e Y₂ representa N;

o

35

R₁ representa G₅ y el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₂, y al menos uno de Y₁ e Y₃ representa N;

R₂ representa halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalquilo

(C₃-C₆);

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 5 R₁ representa G₁ y en el que uno de X₁ o X₄ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O y en el que el otro X₁ o X₄ está sustituido con R₂;
- o
- R₁ representa G₂ y en el que uno de Y₁ o Y₅ representa N, y en el que el otro de Y₁ o Y₅ está sustituido con R₂;
- o
- 10 R₁ representa G₃ y en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de X₁ o X₃ y en el que X₂ se selecciona del grupo que consiste en N, NH, S y O;
- o
- R₁ representa G₄ y en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁ y en el que Y₂ representa N;
- o
- 15 R₁ representa G₅ y en el que el punto de unión a 3-O-ingenol se produce a través de Y₁ y en el que Y₂ representa N.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-2, en el que R₁ representa oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, indazolilo, tienopiridilo, furopiridilo u oxadiazolilo.
- 20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-3, en el que R₂ representa metilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, propenilo, bromo, cloro, flúor, ciano, metoxi, isopropilo, ciclopentilo, difluoroetilo o fluoroetilo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-4 seleccionado del grupo que consiste en 3-O-(6-Cloro-5-metil-
- 25 pirimidin-4-il)-ingenol,
3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol,
3-O-(5-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol,
3-O-(3-Formil-2-piridil)-ingenol,
- 30 3-O-(2-Piridil)-ingenol,
3-O-(1-Metilindazol-3-il)-ingenol,
3-O-(1-Metilimidazol-2-il)-ingenol,
3-O-(1-Alilimidazol-2-il)-ingenol,
3-O-(5-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol,
- 35 3-O-(4-Bromo-2-piridil)-ingenol,
3-O-(3-Fluoro-2-piridil)-ingenol,
3-O-(4-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
3-O-(4-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol,
3-O-(3-Cloro-2-piridil)-ingenol,
- 40 3-O-(3-Ciano-2-piridil)-ingenol,
3-O-(6-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol,
3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol,
3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol,
- 45 3-O-(1-(2,2-Difluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol,
3-O-(1-(2-Fluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol,
3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol,
3-O-(3-Metil-2-piridil)-ingenol,
3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
- 50 3-O-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol,
3-O-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol,
3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
3-O-(3-Metoxi-piridin-2-il)-ingenol,
3-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
- 55 3-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
3-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol,
3-O-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ingenol
y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos.
- 60 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para su uso como un medicamento en terapia.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento, prevención, mejora o profilaxis de trastornos o enfermedades fisiológicas asociadas con hiperplasia, neoplasia o
- 65 displasia.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de verrugas cutáneas, verrugas genitales, queratosis actínica, carcinoma de células escamosas (SCC), carcinoma de células basales (BCC), lentigo maligna, neoplasia intraepitelial cervical, neoplasia intraepitelial anal o neoplasia intraepitelial de la vulva.
- 5 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento o mejora de indicaciones cosméticas.
- 10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la indicación cosmética se selecciona de piel fotodañada o queratosis seborreica.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable o sal del mismo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la composición es adecuada para administración tópica.
- 20 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable o sal del mismo junto con uno o más agentes terapéuticamente activos diferentes.
14. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en
- 25 3-O-(6-Cloro-5-metil-pirimidin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1,2-Benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-Alil-6-cloro-pirimidin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Formil-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(2-Piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
- 30 3-O-(1-Metilindazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Metilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Alilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(4-Bromo-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
- 35 3-O-(3-Fluoro-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(4-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(4-(Trifluorometil)-pirimidin-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Cloro-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Ciano-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
- 40 3-O-(6-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-(Trifluorometil)-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Isoquinolil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-Ciclopentilimidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(1-(2,2-Difluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
- 45 3-O-(1-(2-Fluoroetil)imidazol-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Metil-2-piridil)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(6-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
- 50 3-O-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(4-Fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(3-Metoxi-piridin-2-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-Cloro-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
- 55 3-O-(6-Metoxi-1,2-benzoxazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido,
 3-O-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ingenol-5,20-acetónido.