

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 998**

51 Int. Cl.:

C07C 67/08 (2006.01)

C07C 67/297 (2006.01)

C07C 69/533 (2006.01)

C07D 319/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2011 PCT/DK2011/000081**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2012 WO12010172**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2011 E 11738152 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2595948**

54 Título: **Un método para la producción de ingenol-3-angelato**

30 Prioridad:

20.07.2010 US 366018 P

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

15.04.2020

73 Titular/es:

**LEO LABORATORIES LIMITED (100.0%)
285 Cashel Road, Crumlin
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**HÖGBERG, THOMAS;
GRUE-SØRENSEN, GUNNAR;
LIANG, XIFU;
HORNEMAN, ANNE, MARIE y
PETERSEN, ANDERS, KLARSKOV**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 753 998 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

Un método para la producción de ingenol-3-angelato

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a métodos de producción de ingenol-3-angelato (2-metil-2(Z)-ácido butenoico (1aR, 2S, 5R, 5aS, 6S, 8aS, 9R, 10aR)-5,5a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-1H-2,8a-metanociclopenta[a]ciclopropa[e]ciclododecen-6-ilo éster; PEP005, mebutato de ingenol) de ingenol. La presente descripción proporciona además nuevos intermedios y métodos para la síntesis de los intermedios útiles para producir ingenol-3-angelato.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] El ingenol-3-angelato (PEP005, ingenol mebutato) es un activador de la quinasa de proteína C en el desarrollo clínico de fase III para el tratamiento de la queratosis actínica. El fármaco candidato también está en ensayos de fase II para el cáncer de piel no melanoma [Ogbourne, SM; Anti-cancer Drugs, (2007), 18, 357-62].

20 [0003] El compuesto ingenol-3-angelato (PEP005) [Sayed, MD et.al.; Experienta, (1980), 36, 1206-1207] puede aislarse de varias especies de *Euphorbia*, y particularmente de *Euphorbia peplus* [Hohmann, J. et. Al; Planta Med., (2000), 66, 291-294] y *Euphorbia drummondii* mediante extracción seguida de cromatografía como se describe en el documento US 7449492. De acuerdo con este procedimiento, la extracción de 17 kg de *Euphorbia peplus* fresca proporciona 7 g de un aceite crudo, que posteriormente debe purificarse por HPLC para proporcionar ingenol-3-angelato puro. El método de purificación no es ideal para la producción a gran escala, ya que la clorofila, que de otro modo co-migraría con ingenol-3-angelato, debe eliminarse del extracto antes del paso final de purificación. Por lo tanto, el rendimiento de ingenol-3-angelato por extracción de *Euphorbia peplus* y posterior cromatografía es extremadamente bajo. Por lo tanto, sería deseable un proceso alternativo para la producción de ingenol-3-angelato que también sea adecuado para la producción a gran escala. Ingenol es un producto natural que se extrae fácilmente de las semillas fácilmente disponibles de *Euphorbia lathyris* [Appendino, G. et. al., J. Nat. Pinchar. (1999), 62,76-79]. Como parte del procedimiento de extracción, los diversos ésteres de ingenol presentes se hidrolizan y, por lo tanto, aumenta la cantidad de ingenol aislado, haciendo que el ingenol esté más fácilmente disponible que el ingenol-3-angelato [Appendino, G. et. al., J. Nat. Pinchar. (1999), 62,76-79; Girin, MA y col. al., J. Chromatogr., (1993), 637, 206-208].

35 [0004] Ingenol o ésteres de ingenol también se pueden encontrar en otras especies *Euphorbia*, por ejemplo ésteres de ingenol o ingenol también se han encontrado en *E. acurensis*, *E. antiquorum*, *E. biglandulosa*, *E. canariensis*, *E. cooperi*, *E. cotinifolia*, *E. deightonii*, *E. desmondi*, *E. drupifera*, *E. ebracteolata*, *E. esula*, *E. helioscopia*, *E. hermentiana*, *E. iberica*, *E. ingens*, *E. jolkini*, *E. kamerunica*, *E. kansui*, *E. leuconeura*, *E. matabelensis*, *E. megalantha*, *E. millii*, *E. myrsinites*, *E. nematocypha*, *E. nubica*, *E. palustris*, *E. peplus*, *E. petiolata*, *E. pilosa*, *E. quadrialata*, *E. quinquecostata*, *E. resinifera*, *E. royleana*, *E. seguieriana*, *E. serrata*, *E. sieboldiana*, *E. tirucalli*, *E. triangularis*, *E. trigona*. Además, ingenol está disponible comercialmente, por ejemplo en LC Laboratories, 165 New Boston Street, Woburn, MA 01801, EE.UU.

40 Ingenol se ha utilizado previamente como punto de partida para la preparación semisintética de ésteres de ingenol-3 [Sorg, B. et. al, Z. Naturforsch., (1982), 37B, 748-756] y derivados de ingenol-3-éster [Appendino et. al., Eur. J. Org. Chem (1999), 3413; Opferkuch y col., Z. Naturforschung, (1981), 36B, 878]. Sin embargo, no se ha descrito la preparación de derivados de ingenol-3-angelato e ingenol-3-angelato a partir de ingenol. La preparación de ésteres de angelato no es sencilla ya que el ácido angélico y los ésteres de angelato son propensos a la isomerización del doble enlace para formar el éster de tiglatto, con y sin la presencia de base [Beeby, P., Tetrahedron Lett. (1977), 38, 3379-3382, Hoskins, WM, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1977), 538-544, Bohlmann, F. et. al., Chem. Ber. (1970), 103, 561-563]. Además, se sabe que los derivados de ingenol se degradan en presencia de ácido [Appendino et. al., Eur. J. Org. Chem (1999), 3413]. Además, los ésteres de ingenol-3 se reorganizan fácilmente para proporcionar los ésteres de ingenol-5 y los ésteres de ingenol-20. Este es particularmente el caso de los ésteres de ácidos carboxílicos de cadena corta [Sorg, B. et. al, Z. Naturforsch., (1982), 37B, 748-756]. El método de purificación descrito previamente para la purificación de ésteres de ingenol-3 para evitar los productos secundarios reorganizados [Sorg, B. et. al, Z. Naturforsch., (1982), 37B, 748-756] no es adecuado para la producción a gran escala de ingenol-3-angelato.

55 SUMARIO DE LA INVENCION

[0005] Es un objeto de esta invención proporcionar un procedimiento escalable para la síntesis de ingenol-3-angelato (PEP005) a partir de ingenol. La presente invención proporciona procesos novedosos para producir ingenol-3-angelato a partir de ingenol. La presente descripción proporciona además nuevos intermedios para la preparación de ingenol-3-angelato.

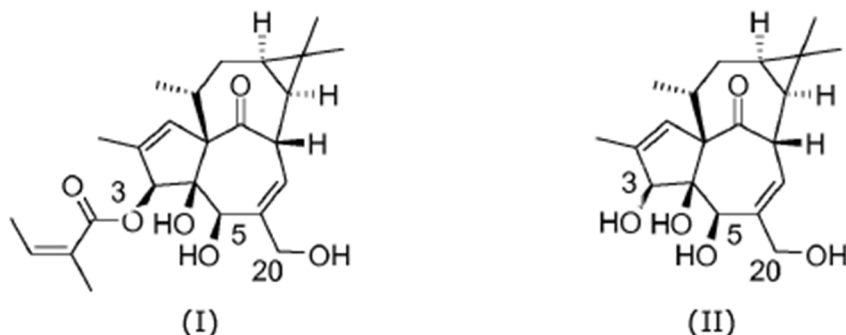
[0006] La invención se refiere a métodos para producir ingenol-3-angelato (I) a partir de ingenol (II).

[0007] Más específicamente, la invención se refiere a un método para producir ingenol-3-angelato (2-metil-2(Z)-ácido butenoico (1*aR*, 2*S*, 5*R*, 5*aS*, 6*S*, 8*aS*, 9*R*, 10*aR*)-5,5*a*-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1*a*, 2,5,5*a*,6,9,10,10*a*-octahidro-1*H*-2,8*a*-metanociclopenta[*a*]ciclopropa[*e*]ciclodecen-6-ilo éster) (I) de ingenol (ii)

5

10

15



que comprende las etapas de:

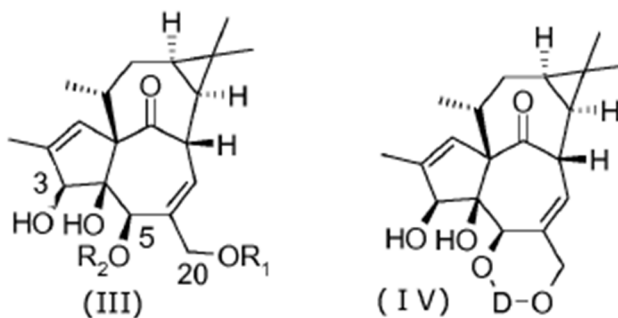
20

(a) hacer reaccionar uno o ambos grupos hidroxilo en las posiciones 5 y 20 de ingenol con agentes protectores de hidroxilo adecuados, iguales o diferentes, para obtener un compuesto de la fórmula general (III) o (IV), es decir, proteger uno o ambos grupos hidroxilo en las posiciones 5 y 20 de ingenol con un grupo protector para obtener un compuesto de la fórmula general (III) o (IV)

25

30

35



en donde R₁ representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y R₂ representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o R₁ representa un grupo protector de hidroxilo y R₂ representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o en donde D representa un grupo protector de dihidroxilo

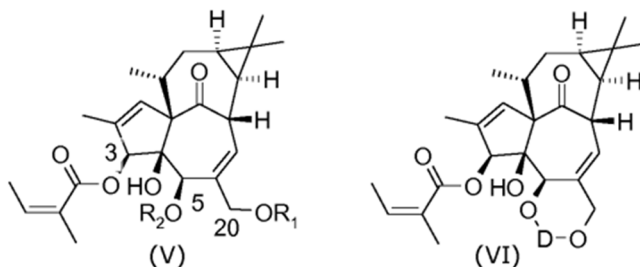
40

(b) compuestos esterificantes (III) o (IV) para obtener compuestos de la fórmula general (V) o (VI), es decir, esterificar el grupo hidroxilo en la posición 3 de los compuestos (III) o (IV) para obtener compuestos de la fórmula general (V) o (VI)

45

50

55



etapa (b) que comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV) con:

60

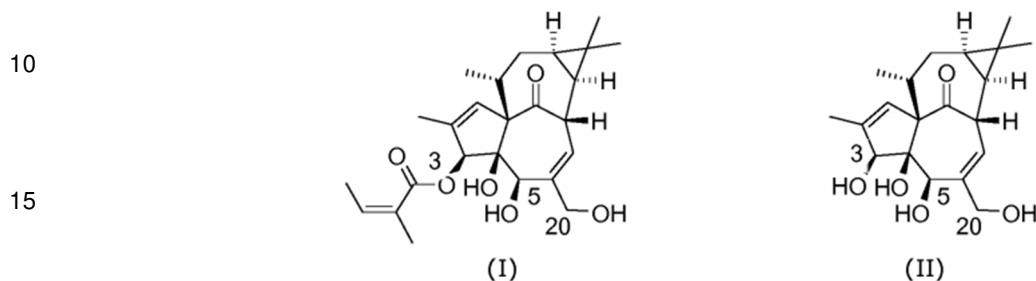
- (I) metil angelato,
- (II) cloruro de angeloil en presencia de una base, en un disolvente adecuado,
- (III) anhídrido de ácido angélico, o
- (IV) un anhídrido de ácido angélico mixto;

en donde R₁, R₂ y D son como se describieron anteriormente, y

65

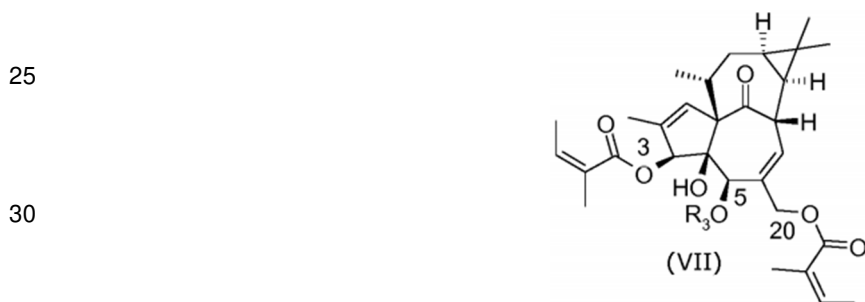
(c) eliminar los grupos protectores de hidroxilo R₁, o R₁ y R₂, o D de los compuestos (V) o (VI) para obtener ingenol-3-angelato (I).

5 [0008] En otro aspecto, la descripción se refiere a un método para producir ingenol-3-angelato (2-metil-2(Z)-ácido butenoico (1a*R*, 2*S*, 5*R*, 5a*S*, 6*S*, 8a*S*, 9*R*, 10a*R*)-5,5a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1a, 2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-1H-2,8a-metanociclopenta[a]ciclopropa[e]ciclododecen-6-ilo éster) (I) de ingenol (II)



que comprende los pasos de:

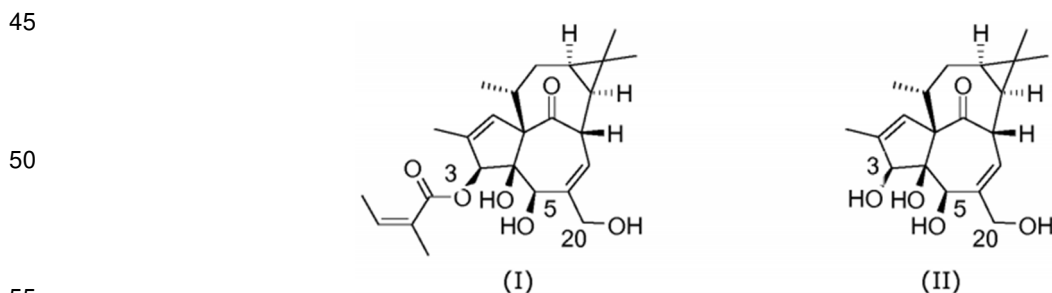
20 (d) esterificar ingenol (II) para obtener un compuesto de la fórmula (VII)



35 en donde R₃ representa hidrógeno o angeloilo, es decir, esterificar el grupo 3 y 20-hidroxilo y opcionalmente esterificar el grupo 5-hidroxilo de ingenol (II) para obtener un compuesto de la fórmula (VII) y

40 (e) escindir los ésteres de angelato en la posición 20 o en las posiciones 5 y 20 del compuesto (VII) para obtener ingenol-3-angelato (I).

45 [0009] En otro aspecto, la descripción se refiere a un método para producir ingenol-3-angelato (2-metil-2(Z)-ácido butenoico (1a*R*, 2*S*, 5*R*, 5a*S*, 6*S*, 8a*S*, 9*R*, 10a*R*)-5,5a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1a, 2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-1H-2,8a-metanociclopenta[a]ciclopropa[e]ciclododecen-6-ilo éster) (I) de ingenol (II)



que comprende el paso de:

60 (f) esterificación selectiva del grupo 3-hidroxi del compuesto (II) para obtener ingenol-3-angelato (I).

[0010] En otro aspecto, la divulgación se refiere a un compuesto de estructura general (V) en donde R₁ representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y R₂ representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; con la condición de que no tanto R₁ como R₂ representen hidrógeno:

y con la condición de que R₁ y R₂ no representen acetilo; y con la condición de que R₁ y R₂ no representan 2-[(2-aminobenzoil)amino] benzoil; y con la condición de que R₁ no representa decanoilo; y con la condición de que R₁ no representa 3-fenil-2-propenoilo.

5 **[0011]** En otro aspecto la descripción se refiere a un compuesto de estructura general (VI) en donde D representa un grupo protector dihidroxilo; con la condición de que D no represente isopropilideno.

10 **[0012]** En otro aspecto, la descripción se refiere a un compuesto de fórmula general III en donde R₁ y R₂ independientemente representa hidrógeno o un éter, acetal, cetal, éter de sililo, o un derivado sulfenato grupo protector de hidroxilo; con la condición de que no ambos R₁ y R₂ representan hidrógeno; y con la condición de que R₁ no representa trifenilmetilo; y con la condición de que R₁ no representa t-butildimetilsililo.

15 **[0013]** En otro aspecto, la descripción se refiere a un compuesto de fórmula general IV en donde D representa un grupo protector dihidroxilo; con la condición de que D no represente isopropilideno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION.

Definiciones

20 **[0014]** Todos los términos tienen la intención de ser entendida como serían entendidos por una persona experta en la técnica.

25 **[0015]** El término "agente protector de hidroxilo" se pretende que signifique un reactivo que bajo condiciones de reacción adecuadas reacciona con un grupo hidroxilo para formar un grupo protector de hidroxilo.

30 **[0016]** El término "grupo protector de hidroxilo" se pretende que incluya cualquier grupo que forma un derivado del hidroxilo grupo que es estable a las reacciones proyectadas en donde dicho grupo protector de hidroxilo, posteriormente, opcionalmente se puede eliminar selectivamente. Dicho derivado de hidroxilo se puede obtener por reacción selectiva de un agente protector de hidroxilo con un grupo hidroxilo.

35 **[0017]** El término "grupo protector de hidroxilo" se pretende que tenga el mismo significado que el término "protector de hidroxilo de grupo".

40 **[0018]** Derivados de éter, tales como éter de alilo, éter de prenil, *p* éter-metoxibencilo, éter trifenilmetilo, éter 2-trimetilsililetilo, *terc-butilo* éter, éter de cinamilo, éter de propargilo, *p* éter metoxifenil, éter de bencilo, 3,4-dimetoxibencil éter, 2,6-dimetoxibencil éter, *o*-nitrobencil éter, *p*-nitrobencil éter, 4-(trimetilsililmetil)-bencil éter, 2-naftilmetil éter, difenilmetil éter, (4-metoxifenil)-fenilmetil éter, (4-fenil -fenil)-fenilmetil éter, *p,p'*-dinitrobenzidril éter, 5-dibenzosuberil éter, tris(4-*terc*-butil)fenil)metil éter, (α -naftil)-difenilmetil éter, *p*-metoxifenildifenilmetil éter, di(*p*-metoxifenil)fenilmetil éter, tri(*p*-metoxifenil)metil éter o 9-(9-fenil)xantenil éter son ejemplos de grupos protectores de hidroxilo.

45 **[0019]** Grupos protectores de hidroxilo derivados de éter incluyen también alcoxiálquilethers (acetales y cetales), tales como éter 1-etoxietilo, éter 1-metil-1-metoxietilo, [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metil éter, éter guayacolmetilo, 2-éter metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo éter, éter tetrahidropiranilo, éter tetrahidrofuranilo, éter metoximetilo, éter benciloximetilo, éter *p*-metoxibenciloximetilo, éter *p*-nitrobenciloximetilo, éter *o*-nitrobenciloximetilo, éter (4-metoxifenoxi)metilo, éter *terc*-butoximetilo, éter 4-penteniloximetilo, éter siloximetilo, éter 1-metoxiciclohexilo, éter 4-metoxitetrahidropiranil, éter 1-[(2-^{cloro}-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, éter 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, éter 1-(4-clorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo o éter 1-metil-1-benciloxietilo.

50 **[0020]** Grupos protectores de hidroxilo derivados de éter incluyen también tioacetales y tio cetales tales como éter tetrahidrotiopiranilo, éter 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, éter tetrahidrotiofuranilo o éter de 1,3-benzoditiolan-2-ilo.

55 **[0021]** Los grupos protectores de hidroxilo incluyen también derivados de éter de sililo, tales como trimetilsililo, éter de trietilsililo, éter triisopropilsililo, éter *terc*-butildimetilsililo, éter dimetilisopropilsililo, éter dietilisopropilsililo, éter difenilmetilsililo, éter trifenilsililo, dimetilhexilsililo, éter 2-norbornildimetilsililo, éter *terc*-butildifenilsililo, éter (2-hidroxiestiril)dimetilsililo, éter (2-hidroxiestiril)diisopropilsililo, éter *terc*-butilmetoxifenilsililo o éter *terc*-butoxidifenilsililo.

60 **[0022]** Los grupos protectores de hidroxilo también incluyen ésteres de grupos hidroxilo, tales como éster acetato, éster cloroacetato, éster trifluoroacetato, éster fenoxiacetato, éster formiato, éster benzoilformato, éster dicloroacetato, éster tricloroacetato, éster metoxiacetato, éster *p*-clorofenoxiacetato, éster fenilacetato, éster 3-fenilpropionato, éster 4-pentenoato de metilo, éster de 4-oxopentanoato de metilo, éster de pivaloato, éster de crotonato, éster 4-metoxicrotonato, éster angelato, éster benzoato o *p*-éster de fenilbenzoato.

65 **[0023]** Los grupos protectores de hidroxilo también incluyen carbonils de los grupos hidroxilo, tales como carbonil de metoximetilo, 9-carbonil de fluoronilmetilo, carbonil de metilo, carbonil de etilo, carbonil de 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etil carbonil, carbonil de vinilo, carbonil de alilo o carbonil de *p*-nitrofenilo.

[0024] Grupos protectores de hidroxilo también incluyen sulfenatos de los grupos hidroxilo, tales como 2,4-dinitrofenilsulfenato.

5 **[0025]** Un grupo protector dihidroxilo es cualquier grupo que forma un derivado de un diol que es estable a las proyectadas reacciones en donde dicho grupo protector dihidroxilo posteriormente opcionalmente se puede eliminar selectivamente. Dicho derivado de dihidroxilo se puede obtener por reacción selectiva de un agente protector de dihidroxilo con un diol.

10 **[0026]** Derivados de cetal, tales como cetal isopropilideno (acetónido), cetal ciclopentilideno, cetal ciclohexilideno, cetal cicloheptilideno, cetal benzofenona, *1-terc*-cetal butiletilideno o cetal 1-feniletilideno, cetal 3-pentilideno, cetal 2,4-dimetil-3-pentilideno, cetal 2,6-dimetil-4-heptilideno, cetal 3,3-dimetil-2-butilideno; y derivados de acetal tales como acetal de bencilideno, acetal de 2,4-dimetoxibencilideno, acetal de 4-nitrobencilideno, acetal de 2,4,6-trimetilbencilideno, acetal de 2,2-dimetil-1-propilideno, acetal de metileno, acetal de etilideno, acetal de *p*-metoxibencilideno, acetal *terc*-butilmetilideno, acetal 3-(benciloxi)propilideno, acroleína acetal, acetal 2-nitrobencilideno, acetal mesitileno o acetal 2-naftaldehído, son ejemplos de grupos protectores dihidroxílicos.

15 **[0027]** Otros grupos de protección de dihidroxilo incluyen orto-ésteres cíclicos o orto-ésteres, tales como acetal metoximetileno, acetal etoximetileno, orto éster 2-oxaciclopentilideno o acetal isopropoximetileno.

20 **[0028]** Otros grupos de protección de dihidroxilo incluyen derivados bisacetales tales como butano 2,3-bisacetal o ciclohexano 1,2-diacetal; o dispiroquetales tales como octahidro-[2,2']-bipiranyl cetal.

25 **[0029]** Otros grupos de protección de dihidroxilo incluyen derivados de sililo tales como derivados de di-*terc*-butilsilileno, dialquilsilileno, 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno), 1,1,3,3-tetra-*terc*-butoxidisiloxanilideno, metileno-bis-(diisopropilsilanoxanilideno, o 1,1,4,4-tetrafenil-1,4-disilanilideno.

[0030] Los grupos protectores dihidroxílicos también incluyen carbonatos cíclicos.

30 **[0031]** Otros grupos de protección de dihidroxilo incluyen boronatos cíclicos tales como boronato de fenilo, boronato metilo o boronato de etilo.

35 **[0032]** Los grupos protectores hidroxilo y grupos protectores dihidroxílicos incluyen grupos protectores también soportados en fase sólida. Reactivos de fase sólida soportados para la introducción de grupos protectores soportados en fase sólida pueden incluir, por ejemplo cloruro de 2-clorotritilo unido a polímero para la introducción de un grupo protector de tritilo soportado en fase sólida, o resina de acetilpoliestireno o resinas basadas en 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona para la preparación de grupos protectores de cetal soportados en fase sólida.

40 **[0033]** Ejemplos no limitantes de grupos protectores de hidroxilo y grupos protectores de dihidroxilo, todos incluidos en el alcance de esta invención, se pueden encontrar, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed. PGM Wuts; TW Greene, John Wiley, 2007, páginas 16-366, y en PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3ª ed. G. Thieme, 2003.

45 **[0034]** El ácido angélico es 2-metil-2(Z)-ácido butenoico.

[0035] El ácido tíglico es 2-metil-2(E)-ácido butenoico.

50 **[0036]** El término "alquilo" pretende indicar un radical obtenido cuando un átomo de hidrógeno se retira de un hidrocarburo. Dicho alquilo comprende 1-20, preferiblemente 1-12, tal como 1-6 átomos de carbono. El término incluye las subclases alquilo normal (*n*-alquilo), alquilo secundario y terciario, tales como metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo, *N*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo e isopentilo.

55 **[0037]** El término "alquenilo" pretende indicar un radical obtenido cuando un átomo de hidrógeno se retira de un hidrocarburo que contiene al menos un doble enlace C=C. Dicho alquenilo comprende 3-12, preferiblemente 3-6 átomos de carbono, por ejemplo alilo.

60 **[0038]** El haluro de alquilo término pretende indicar una molécula de la fórmula general R-X, donde R es un grupo opcionalmente grupo alquilo sustituido como se define anteriormente, y X es cualquier sustituyente de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo.

[0039] El término haluro de alquenilo pretende indicar una molécula de la fórmula general R-X, donde R es un grupo opcionalmente grupo alquenilo sustituido como se define anteriormente, y X es cualquier sustituyente de halógeno, tal como cloro, bromo o término yodo. The "alcoxi" pretende indicar un radical de la fórmula -OR' donde R' es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.

65

[0040] el término 'alcoxialquilo' se pretende indicar un radical alquilo como se definió anteriormente, que está sustituido con un radical alcoxi como se definió anteriormente, es decir, R'-O-R'-, en donde cada R' es alquilo igual o diferente, como se indicó anteriormente, por ejemplo metoximetilo, etoximetilo.

5 **[0041]** El término "haluro de alcoxialquilo" pretende indicar una molécula de la fórmula general R'-O-R'-X en donde cada R' es alquilo, iguales o diferentes, como se indicó anteriormente, y X es cualquier sustituyente halógeno tal como cloro, bromo o yodo, por ejemplo, cloruro de metoximetilo, cloruro de etoximetilo.

10 **[0042]** El término "alquil)carbonil" pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-R' donde R' es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo acetilo.

[0043] El término "carbonil" pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-R' donde R' es alqueno tal como se indicó arriba, p. ej. angelilo.

15 **[0044]** El término "arilo" pretende indicar un radical de la fórmula Ar-, obtenido cuando un átomo de hidrógeno se retira de un carbono cíclico que contiene compuesto con un sistema de p-electron ($4n+2$) deslocalizado. n es un número entero >0 , preferiblemente 1 o 2. Ejemplos de Ar- son fenil, 2,4,6-triclorofenil, 4-nitrofenil.

20 **[0045]** El término "arilalquilo" pretende indicar un radical de la fórmula Ar-R'-, en donde Ar-R'- es un radical alquilo como se ha indicado anteriormente sustituido con un radical aromático, por ejemplo bencilo.

25 **[0046]** El término "haluro de ácido" pretende indicar una molécula de la fórmula general R'-C(O)-X o Ar-C(O)-X en donde R' es alquilo opcionalmente sustituido o alqueno tal como se definió anteriormente, Ar es arilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente y X es halógeno tal como cloro, bromo o yodo, como se define en el presente documento. Ejemplos de haluros de ácido son cloruro de acetilo, cloruro de cloroacetilo, cloruro de fenoxiacetilo, cloruro de benzoilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, cloruro de 4-nitrobenzoilo o cloruro de angelilo.

30 **[0047]** El término "anhídrido de ácido" pretende indicar una molécula de la fórmula general R'-C(O)-O-C(O)-R' o ArC(O)-OC(O)-Ar en donde R' es alquilo o alqueno opcionalmente sustituido como se definió anteriormente y Ar es arilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente. Ejemplos de anhídridos de ácido son anhídrido acético, anhídrido angélico, anhídrido benzoico o anhídrido 2,4,6-triclorobenzoico.

35 **[0048]** El término "anhídrido mixto" pretende indicar una molécula de la fórmula general RC(O)-O-C(O)-R' o Ar-C(O)-O-C(O)-R' en donde R- y R'- son diferentes y R' y R'' son alquilo o alqueno opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente y Ar es arilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente. Ejemplos de "anhídridos mixtos" son anhídrido de angelilo 2,4,6-triclorobenzoilo o anhídrido de angelilo 4-nitrobenzoilo.

40 **[0049]** El término "alcoxicarbonil" pretende indicar un radical de la fórmula R'-OC(O)-, en donde R' es alquilo como se indicó anteriormente, por ejemplo metoxicarbonil, etoxicarbonil, N-propoxicarbonil, isopropoxicarbonil, *terc*-butoxicarbonil, etc.

[0050] el término "arilsulfenil" pretende indicar un radical de la fórmula Ar-S(O)- en donde Ar- es como se define anteriormente, por ejemplo, 2,4-dinitrofenilsulfenil.

45 **[0051]** El término "diol" pretende indicar una molécula que contiene dos o más grupos hidroxilo, en los que los dos grupos hidroxilo no están unidos al mismo átomo de carbono. En general, los grupos protectores de diol se usan para la protección de 1,2-dioles y/o 1,3-dioles. Ejemplos de "dioles" son ingenol o ingenol-3-angelato.

50 **[0052]** El término "derivado activado de ácido" pretende indicar un derivado de un ácido, que bajo las condiciones elegidas de reacción reaccionará más fácilmente que el ácido correspondiente con un alcohol para formar un éster. Ejemplos de "derivados de ácido activados" son haluros de ácido, anhídridos de ácido, "anhídridos mixtos", angelato de metilo o angelato de vinilo.

55 **[0053]** El término "reactivo de acoplamiento" pretende indicar un reactivo, lo que facilitará la formación de un éster de un ácido y un alcohol por la unión formal de agua. Ejemplos de "reactivos de acoplamiento" son dicitlohexilcarbodiimida (DCC), yoduro de 1-metil-2-cloro-piridinio, HBTU (O-(benzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato), DMTMM (cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-ilo)-4-metilmorfolinio), HATU (N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)hexafluorofosfato de uronio), EDCl (clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida).

60 **[0054]** El término "activador" pretende indicar un reactivo, lo que facilitará la formación de un éster de un ácido o un derivado de ácido activado y un alcohol por la eliminación del ácido de la mezcla de reacción. Ejemplos de "activadores" son trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o lutidina.

65

[0055] El término "catalizador" se pretende indicar un compuesto que, en cantidad inferior a la estequiométrica o estequiométrica, o en exceso, se acelerará la reacción sin ser consumida en sí. Ejemplos de un catalizador es DMAP (4-(*N,N*-dimetilamino)piridina) o 1-hidroxibenzotriazol.

5 [0056] El término "catálisis enzimática" pretende indicar la catálisis de reacciones químicas por proteínas especializadas llamadas enzimas. Ejemplos de enzimas son lipasas, esterasas, proteasas o cutinasas.

[0057] El término "esterasa" pretende indicar una enzima que es capaz de catalizar la escisión de un éster en ácido y alcohol.

10 [0058] El término "lipasa" pretende indicar una enzima que es capaz de catalizar la hidrólisis de los lípidos. Las lipasas a menudo son capaces de hidrolizar ésteres que no son lípidos. Un ejemplo de una lipasa es *Candida antarctica* Lipasa B.

15 [0059] El término "angelato" pretende indicar un éster de ácido angélico.

[0060] El término "esterificar" se pretende que indique una reacción en donde un grupo hidroxilo se combina con un reactivo adecuado, es decir, combinado con un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico en condiciones de reacción adecuadas, para formar un éster.

20 [0061] El término "grupo protector derivado de hidroxilo éter" pretende indicar un grupo protector de hidroxilo en donde el grupo hidroxilo a proteger es parte de un grupo éter.

25 [0062] El término "éster derivado grupo protector de hidroxilo" pretende indicar un grupo protector de hidroxilo en donde el grupo hidroxilo a proteger es parte de un grupo éster.

[0063] El término "grupo protector acetal derivado de hidroxilo" pretende indicar un grupo protector de hidroxilo en donde el grupo hidroxilo a proteger es parte de un grupo acetal.

30 [0064] El término "grupo protector de hidroxilo cetal derivado" pretende indicar un grupo protector de hidroxilo en donde el grupo hidroxilo a proteger es parte de un grupo cetal.

[0065] El término "grupo protector derivado de hidroxilo éter de sililo" pretende indicar un grupo protector de hidroxilo en donde el grupo hidroxilo a proteger es parte de un grupo de éter de sililo.

35 [0066] El término "grupo protector derivado de hidroxilo sulfenato" pretende indicar un grupo protector de hidroxilo en donde el grupo hidroxilo a proteger es parte de un grupo sulfenato.

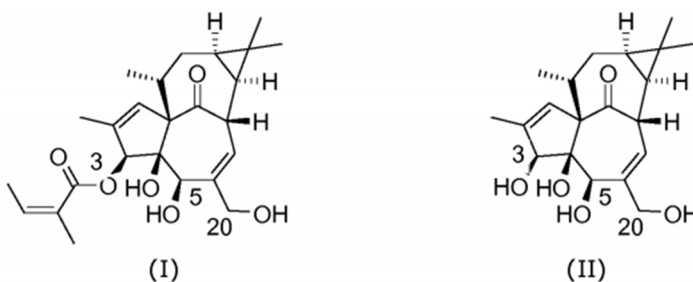
40 [0067] El término "grupo protector derivado de hidroxilo boronato" pretende indicar un grupo protector de hidroxilo en donde el grupo hidroxilo a proteger es parte de un grupo boronato.

[0068] El término "grupo protector derivado de hidroxilo carbonil de" pretende indicar un grupo protector de hidroxilo en donde el grupo hidroxilo a proteger es parte de un grupo carbonil.

45 Formas de realización

[0069] La invención se refiere a métodos para producir ingenol-3-angelato (I) a partir de ingenol (II), en donde uno o más grupos hidroxilo están protegidos por grupos protectores de hidroxilo o dihidroxílicos grupos protectores, como se define adicionalmente en este documento.

50 [0070] Más específicamente, la invención se refiere a un método de producción de ingenol-3-angelato (2-metil-2(Z)-butenoic ácido (1*aR*, 2*S*, 5*R*, 5*aS*, 6*S*, 8*aS*, 9*R*, 10*aR*)-5,5*a*-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1*a*,2,5,5*a*,6,9,10,10*a*-octahidro-1*H*-2,8*a*-metanociclopenta[*a*]ciclopropa[*e*]ciclododecen-6-ilo éster) (I) del ingenol (II)

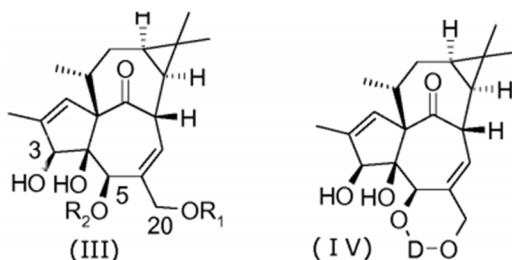


65 que comprende las etapas de:

(a) proteger uno o ambos grupos hidroxilo en las posiciones 5 y 20 de ingenol con un grupo protector para obtener un compuesto de fórmula general (III) o (IV)

5

10



15

en donde R₁ representa un grupo protector de hidroxilo y R₂ representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o en donde D representa un grupo protector de dihidroxilo

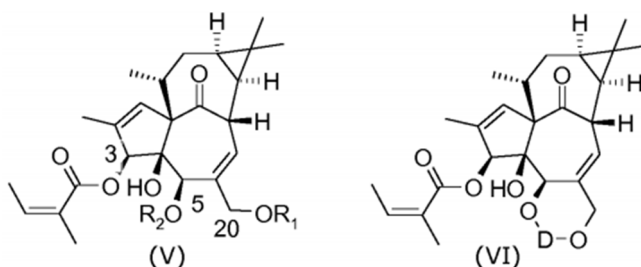
(b) compuestos esterificantes (III) o (IV) para obtener compuestos de la fórmula general (V) o (VI), la etapa (b) comprende la reacción del compuesto (III) o (IV) con:

20

- (I) metil angelato,
- (II) angeloilo cloruro en presencia de una base, en un disolvente adecuado,
- (III) anhídrido de ácido angélico, o
- (IV) una mezcla de anhídrido de ácido angélico,

25

30



35

en donde R₁, R₂ y D son como se describieron anteriormente, y

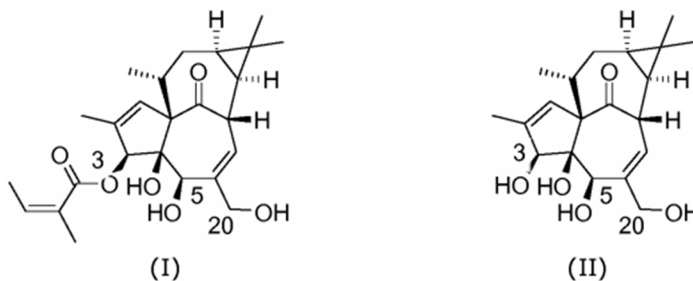
40

(c) eliminar los grupos protectores de hidroxilo R₁, o R₁ y R₂, o D de los compuestos (V) o (VI) para obtener ingenol-3-angelato (I).

[0071] En otra realización, la descripción se refiere a un método para producir ingenol-3-angelato (2-metil-2(Z)-ácido butenoico (1a*R*, 2*S*, 5*R*, 5a*S*, 6*S*, 8a*S*, 9*R*, 10a*R*)-5,5a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-1H-2,8a-metanociclopenta[a]ciclopropa[e]ciclododecen-6-ilo éster) (I) de ingenol (II)

45

50



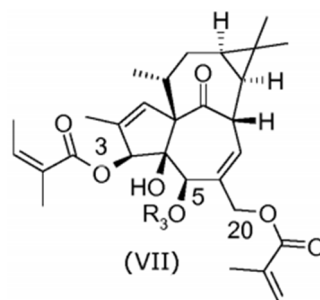
55

que comprende los pasos de:

60

(d) esterificar ingenol (II) para obtener un compuesto de la fórmula (VII)

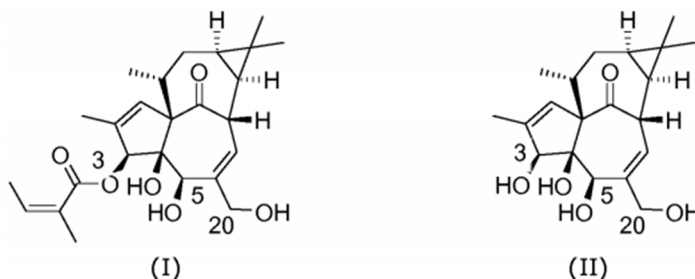
65



en donde R₃ representa hidrógeno o angeloilo, y

15 (e) escindir el éster de angelato en la posición 20 o en las posiciones 5 y 20 del compuesto (VII) para obtener ingenol-3-angelato (I).

20 **[0072]** En otra realización, la descripción se refiere a un método para producir ingenol-3-angelato (2-metil-2(Z)ácido-butenoico (1a*R*, 2*S*, 5*R*, 5a*S*, 6*S*, 8a*S*, 9*R*, 10a*R*)-5,5a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1a, 2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-1H-2,8a-metanociclopenta[a]ciclopropa[e]ciclododecen-6-ilo éster) (I) de ingenol (II)



que comprende la etapa de:

35 (f) esterificación selectiva del grupo 3-hidroxi del compuesto (II) para obtener ingenol-3-angelato (I).

40 **[0073]** En una realización, R₁ puede representar hidrógeno o R₁ puede representar un éter, acetal, cetal, éter de sililo, éster, carbonil, o un grupo protector de hidroxilo sulfonato derivada y R₂ pueden representar hidrógeno o un éter, acetal, cetal, sililéter, éster, carbonil o un grupo protector de hidroxilo derivado de sulfonato.

45 **[0074]** Por ejemplo, R₁ puede ser seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, [(3,4-dimetoxibencil)oxi] metilo, guayacolmetilo, 2-metoxietoximetilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, alilo, preilo, *p*-metoxibencilo, trifenilmetilo, 2-(trimetilsililo)etoximetilo, trietilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilopropilsililo, *tert*-butildifenilsililo, trifenilsililo, acetilo, cloroacetilo, fenoxiacetilo o angeloilo.

50 **[0075]** R₂ puede por ejemplo ser seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno o [(3,4-dimetoxibencil)oxi] metilo, guayacolmetilo, 2-metoxietoximetilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, alilo, prenilo, *p*-metoxibencilo, trifenilmetilo, 2-(trimetilsililo)etoximetilo, trietilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, *tert*-butildifenilsililo, trifenilsililo, acetilo, cloroacetilo, fenoxiacetilo o angeloilo.

55 **[0076]** En otra realización, D puede representar un acetal, cetal, diacetal, dicetal, ortoéster, sililo, boronato o un grupo protector de dihidroxilo derivado de carbonato. Por ejemplo, D puede seleccionarse del grupo que consiste en isopropilideno, ciclopentilideno, ciclohexilideno, *p*-metoxibencilideno, metoximetileno, 2-oxociclopentilideno, 2,3-dimetoxibutano-2,3-di-ilo, 1,2-dimetoxiciclohexano-1,2-di-ilo, octahidro-[2,2']-bipiran-2,2'-di-ilo, di-*tert*-butilsilileno, 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno), fenil boronato, 3-pentilideno, 2,4-dimetil-3-pentilideno, 2,6-dimetil-4-heptilideno, 3,3-dimetil-2-butilideno, 1-fenil-1-etilideno, bencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 4-nitrobencilideno, 2,4,6-trimetilbencilideno, 2,2-dimetil-1-propilideno, etoximetileno o isopropoximetileno.

60 **[0077]** En una realización específica, R₁ representa un grupo protector de hidroxilo, y R₂ representa hidrógeno.

[0078] En otra realización específica, R₃ representa hidrógeno.

65 **[0079]** En otra realización la descripción se refiere a un método en el paso compuesto (b) comprende la reacción de (III) o (IV), en donde R₁, R₂ y D son como se definen anteriormente, con ácido angélico en presencia de una enzima.

[0080] En otra realización la descripción se refiere a un método en donde la etapa (b) comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV), en donde R₁, R₂ y D son como se definen anteriormente, con ácido angélico en presencia de un reactivo de acoplamiento.

5 **[0081]** En una realización, el reactivo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste de DCC, HATU, EDCI o 2-cloro- yoduro de 1-metil-piridinio.

10 **[0082]** La invención se refiere a un método en donde la etapa (b) comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV), en donde R₁, R₂ y D son como se definió anteriormente, con un derivado activado de ácido angélico, como se definen adicionalmente en este documento.

15 **[0083]** En una realización, el derivado activado de ácido angélico se selecciona del grupo que consiste en metilo angelato, angeloilo cloruro (en presencia de una base en un disolvente adecuado), anhídrido de ácido angélico, [(Z)-2-metilbut-2-enoil] 2,4,6-triclorobenzoato o angeloil 4-nitrobenzoil anhídrido.

[0084] En otra realización, la invención se refiere a un método en donde la etapa (b) comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV), en donde R₁, R₂ y D son como se definen anteriormente, con angeloilo cloruro (en presencia de una base en un disolvente adecuado) o con anhídrido de ácido angélico o con un anhídrido de ácido angélico mixto.

20 **[0085]** En una realización de la invención, la etapa (b) comprende el compuesto (III) o la reacción de (IV) con un haluro de ácido angélico que es angeloilo cloruro, en presencia de una base en un disolvente adecuado.

[0086] En una realización de la invención, la etapa (b) comprende el compuesto (III) o (IV) con un angélico mixto reaccionar anhídrido que es [(Z)-2-metilbut-2-enoil] 2,4,6-triclorobenzoato o angeloil 4-nitrobenzoil anhídrido.

25 **[0087]** En una realización, la descripción se refiere a un compuesto de fórmula general (V) en donde R₁ representa hidrógeno o un éter, acetal, cetal, éter de sililo, éster, carbonil, o un grupo protector de hidroxilo derivado de sulfenato, y R₂ representa hidrógeno o un éter, acetal, cetal, sililéter, éster, carbonil o un grupo protector de hidroxilo derivado de sulfenato.

30 **[0088]** En una realización, la descripción se refiere a un compuesto de fórmula general (V) en donde R₁ y R₂ independientemente representa hidrógeno o [(3,4-dimetoxibenzil)oxi] metilo, guayacolmetilo, 2-metoxietoximetilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, alilo, prenilo, *p*-metoxibencilo, trifenilmetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trietilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, *terc*-butildifenilsililo, trifenilsililo, cloroacetilo o fenoxiacetilo.

35 **[0089]** En una realización, la descripción se refiere a un compuesto de fórmula general (V) en donde R₁ representa un hidroxilo grupo protector y R₂ representa hidrógeno; en una realización, la descripción se refiere a un compuesto elegido del grupo que consiste en ingenol-20-(*terc*-butildimetilsilil)-éter-3-angelato.

40 **[0090]** En una realización, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula general (VI) en donde D representa un acetal, cetal, diacetal, diquetal, orto éster, sililo, boronato o un grupo protector de dihidroxilo de carbonil.

45 **[0091]** En una realización, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula general (VI) en donde D representa ciclopentilideno, ciclohexilideno, *p*-metoxibencilideno, metoximetileno, 2-oxaciclopentilideno, 2,3-dimetoxibutano-2,3-di-ilo, 1,2-dimetoxiciclohexan-1,2-di-ilo, octahidro-[2,2']-bipiran-2,2'-di-ilo, di-*terc*-butilsilileno, 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno), fenil boronato, 3-pentilideno, 2,4-dimetil-3-pentilideno, 2,6-dimetil-4-heptilideno, 3,3-dimetil-2-butilideno, 1-fenil-1-etilideno, bencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 4-nitrobencilideno, 2,4,6-trimetilbencilideno, 2,2-dimetil-1-propilideno, etoximetileno o isopropoximetileno.

50 **[0092]** En una realización, la divulgación se refiere a un compuesto elegido del grupo que consiste en ingenol-5,20-(di(*terc*-butil) silileno)-ether-3-angelato

55 **[0093]** En una realización, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula general (IV) en donde D representa un acetal, cetal, diacetal, diquetal, orto éster, sililo, boronato o un grupo protector de dihidroxilo derivado de carbonil.

60 **[0094]** En una realización, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula general (IV) en donde D representa ciclopentilideno, ciclohexilideno, *p*-metoxibencilideno, metoximetileno, 2-oxaciclopentilideno, 2,3-dimetoxibutano-2,3-di-ilo, 1,2-dimetoxiciclohexan-1,2-di-ilo, octahidro-[2,2']-bipiran-2,2'-di-ilo, di-*terc*-butilsilileno, 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno), fenil boronato, 3-pentilideno, 2,4-dimetil-3-pentilideno, 2,6-dimetil-4-heptilideno, 3,3-dimetil-2-butilideno, 1-fenil-1-etilideno, bencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 4-nitrobencilideno, 2,4,6-trimetilbencilideno, 2,2-dimetil-1-propilideno, etoximetileno o isopropoximetileno.

65 **[0095]** En una realización, la descripción se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste de Ingenol-5,20-(3-pentilideno)-cetal, Ingenol-5,20-(2,4-dimetil-3-pentilideno)-cetal,

- Ingenol-5,20-(2,6-dimetil-4-heptilideno)-cetal,
 Ingenol-5,20-ciclopentilideno-cetal,
 Ingenol-5,20-ciclohexilideno-cetal,
 5 Ingenol-5,20-(3,3-dimetil-2-butilideno)-cetal,
 Ingenol-5,20-(1-fenil-1-etilideno)-cetal,
 Ingenol-5,20-bencilideno-acetal,
 Ingenol-5,20-(4-metoxibenciliden))-acetal,
 Ingenol-5,20-(2,4-dimetoxibenciliden)-acetal,
 Ingenol-5,20-(4-nitrobenciliden)-acetal,
 10 Ingenol-5,20-(2,4,6-trimetilbenciliden)-acetal,
 Ingenol-5,20-(2,2-dimetil-1-propilideno)-acetal,
 Ingenol-5,20-metil-ortoformiato,
 Ingenol-5,20-etil-ortoformiato,
 15 Ingenol-5,20-(prop-2-ilo)-ortoformiato, o
 Ingenol-5,20-(di(*terc*-butil)silileno)-éter.

[0096] En una realización, la descripción se refiere a un compuesto de estructura general (VII) en donde R₃ representa hidrógeno o angelilo.

- 20 **[0097]** En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (III), (IV), (V) o (VI) como un producto intermedio en la fabricación de ingenol-3-angelato definido aquí.

Métodos de síntesis

- 25 **[0098]** Los compuestos de la fórmula general (III) y (IV) puede por ejemplo ser sintetizados por reacción del compuesto (II) con un agente protector de hidroxilo o un agente de protección de dihidroxilo de acuerdo con métodos bien conocidos para una persona experta en la técnica, como los métodos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4^a ed. PGM Wuts; TW Greene, John Wiley, 2007 o en PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3^a ed. G. Thieme, 2003 y referencias citadas allí.

- 30 **[0099]** Por ejemplo, el compuesto (III) en donde R₁ es trifenilmetilo y R₂ es hidrógeno o trifenilmetilo, se puede sintetizar haciendo reaccionar el compuesto (II) con un reactivo de trifenilmetilo tal como trifenilmetilpiridinio fluoroborato 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 y col., Z. Naturforschung, (1981), 36B, 878].

- 35 **[0100]** El compuesto (III) en donde R₁ es arilalquilo o alqueno tal como *p*-metoxibencilo o alilo y R₂ es hidrógeno o arilalquilo o alqueno, por ejemplo puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (II) con un haluro de haluro de alquilo o alqueno tal como haluro de *p*-metoxibencilo o haluro de alilo en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio.

- 40 **[0101]** El compuesto (III) en donde R₁ es alcoxilalquilo tal como metoximetilo o 2-metoxietoximetilo y R₂ es hidrógeno o alcoxilalquilo tal como metoximetilo o 2-metoxietoximetilo, por ejemplo puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (II) con un haluro de alcoxilalquilo como cloruro de metoximetilo o cloruro de 2-metoxietoximetilo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o diclorometano opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

- 45 **[0102]** El compuesto (III) en donde R₁ es 2-tetrahidropiranilo y R₂ es hidrógeno o 2-tetrahidropiranilo, se puede sintetizar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (II) con dihidropirano en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo en presencia de un ácido adecuado tal como ácido *p*-toluenosulfónico.

- 50 **[0103]** El compuesto (III) en donde R₁ es sililo y R₂ es hidrógeno o sililo, se puede sintetizar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (II) con un cloruro de sililo tal como cloruro de *terc*-butildimetilsililo, cloruro de *terc*-butildifenilsililo o cloruro de triisopropilsililo en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida, piridina, diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo opcionalmente en presencia de una base adecuada como imidazol, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina o 2,6-lutidina, o haciendo reaccionar el compuesto (II) con un triflato de sililo tal como trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo en un disolvente adecuado tal como diclorometano opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina.

- 55 **[0104]** El compuesto (III) en donde R₁ es alquil)carbonil o alqueno)carbonil tal como acetilo, cloroacetilo o fenoxiacetilo o angelilo y R₂ es hidrógeno o alquil)carbonil o alqueno)carbonil, puede por ejemplo sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (II) con el cloruro de ácido correspondiente como cloruro de acetilo, cloruro de cloroacetilo o cloruro de fenoxiacetilo o cloruro de angelilo o haciendo reaccionar el compuesto (II) con un anhídrido de ácido tal como anhídrido acético, anhídrido de cloroacético o anhídrido de fenoxiacético o anhídrido de ácido angélico en un solvente adecuado tal como piridina o diclorometano opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina o 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, o haciendo reaccionar el compuesto (II) con un donante de acilo tal

como acetato de vinilo o anhídrido cloroacético o angelato de vinilo opcionalmente en presencia de una enzima como catalizador.

5 [0105] El compuesto (III) en donde R₁ es alcoxicarbonil tal como metoxicarbonil o 9-fluoronilmetoxicarbonil y R₂ es hidrógeno o alcoxicarbonil tal como metoxicarbonil o 9-fluoronilmetoxicarbonil, puede por ejemplo sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (II) con el compuesto correspondiente (II) formiato de alquilcloro en un disolvente adecuado tal como piridina o diclorometano opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina.

10 [0106] El compuesto (III) en donde R₁ es un arilsulfenil tal como 2,4-dinitrofenilsulfenil y R₂ es hidrógeno o un arilsulfenil tal como 2,4-dinitrofenilsulfenil puede por ejemplo sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (II) con un compuesto opcionalmente sustituido cloruro de sulfenil tal como cloruro de 2,4-dinitrofenilsulfenil en un disolvente adecuado tal como diclorometano opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como piridina.

15 [0107] El compuesto (IV) en donde D representa un acetal tal como bencilideno acetal puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (II) con un aldehído tal benzaldehído o un dimetoxiacetal tal como benzaldehído dimetil acetal en un disolvente adecuado tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida o THF en presencia de un ácido adecuado tal como ácido *p*-toluenosulfónico; o un acetal bencilideno puede, por ejemplo, prepararse haciendo reaccionar el compuesto (II) con un derivado de α,α -di-halo-tolueno como por ejemplo α,α -dibromotolueno o α,α -bispiridinio) toluenodibromide en un disolvente adecuado tal como piridina, DMF o THF en presencia de una base adecuada tal como K₂CO₃ o LiHMDS.

20 [0108] El compuesto (IV) en donde D representa un cetal tal como el isopropilideno cetal puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (II) con una cetona como la acetona o un dimetoxi cetal como el 2,2-dimetoxipropano en un disolvente adecuado como como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida o THF en presencia de un ácido adecuado tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico. La acetona y el 2,2-dimetoxipropano también pueden actuar como disolventes.

25 [0109] El compuesto (IV) en donde D representa un bis-acetal tal como butano 2,3-bisacetal o ciclohexano-1,2-diacetal o un dispiroquetal como octahidro-[2,2']-bipiranil cetal puede prepararse mediante hacer reaccionar el compuesto (II) con 2,2,3,3-tetrametoxibutano o ciclohexano-1,2-diona y ortoformiato de trimetilo en presencia de un ácido adecuado tal como ácido *p*-toluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como metanol o haciendo reaccionar con bisdihidropirano en presencia de un ácido adecuado tal como ácido *p*-toluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

30 [0110] El compuesto (IV) en donde D representa un éster orto cíclico tal como acetal metoximetileno o 2-oxaciclopentilideno orto éster, por ejemplo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto II con un orto éster tal como trimetil ortoformiato en un disolvente adecuado tal como diclorometano en presencia de un ácido tal como ácido *p*-toluenosulfónico; o haciendo reaccionar el compuesto II con un dihalometilalcoxiéter, como por ejemplo diclorometil metil éter, en un disolvente adecuado como DMF o THF en presencia de una base adecuada como LiHMDS o K₂CO₃.

35 [0111] El compuesto (IV) en donde D representa sililo tal como di-*terc*-butilsilileno puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto II con un dicloruro de dialquilsililo o un ditriflato de dialquilsililo tal como ditriflato de di-*terc*-butilsililo en un disolvente tal como acetonitrilo, diclorometano o *N,N*-dimetilformamida opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o 2,6-lutidina.

40 [0112] El compuesto (IV) en donde D representa carbonil puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (II) con fosgeno o *N,N'*-carbonildiimidazol en piridina.

45 [0113] El compuesto (IV) en donde D representa un boronato tal como fenil boronato se puede sintetizar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (II) con ácido fenilborónico en piridina.

50 [0114] La síntesis de compuestos de fórmula general (III) y (IV) a partir del compuesto se puede realizar (II), tanto en un reactor por lotes y en un reactor de flujo, tal como por ejemplo un Alfa Laval ART® Plate Reactor 37

55 [0115] Los reactivos para introducir los grupos protectores de hidroxilo R₁, R₂ o D pueden ser reactivos soportados en fase sólida tales como, por ejemplo, cloruro de 2-clorotritilo unido a polímero, resina de acetil poliestireno o resinas basadas en 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona.

60 [0116] Los compuestos de la fórmula general (III) y (IV) puede ser esterificado en la posición 3 para obtener los compuestos de la fórmula general (V) y (VI) por reacción del compuesto (III) o (IV) con derivados de ácido angélico activado como se define adicionalmente aquí. En una realización de la divulgación, el compuesto (II) puede esterificarse para obtener compuestos de la fórmula general (VII) por reacción del compuesto (II) con ácido angélico en presencia de un reactivo de acoplamiento o con derivados de ácido angélico activados. Los compuestos pueden

65

prepararse de acuerdo con, pero sin limitación, los métodos para esterificación descritos en "Esterificación" por J. Otera, Wiley-VCH, 2003 y las referencias citadas allí.

[0117] Por ejemplo, el compuesto (V), (VI) o (VII) se puede sintetizar haciendo reaccionar el compuesto (III), (IV) o (II) con un derivado de ácido angélico activado tal como el cloruro de haluro angeloilo angeloilo (en el presencia de una base, en un disolvente adecuado). La esterificación por reacción con cloruro de angeloilo tiene lugar en presencia de una base como piridina o trietilamina, LiHMDS o DMAP, en un disolvente adecuado como, por ejemplo, piridina o THF. Ejemplos de la síntesis de ésteres de ácido angélico usando cloruro de angeloilo se pueden encontrar, por ejemplo, en Beeby, PJ, Tetrahedron Lett., (1977), 38, 3379-3382.

[0118] El compuesto (V) o (VI) puede sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (III) o (IV) con un derivado de ácido angélico activado tal como anhídrido angélico. La esterificación por reacción con anhídrido angélico puede tener lugar sin un catalizador, o en presencia de un catalizador ácido usando un ácido tal como ácido perclórico o un ácido de Lewis tal como triflato de escandio (III) o triflato de bismuto (III), o en la presencia de una base tal como hidrogenocarbonil de sodio o trietilamina, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, piridina, carbonil de cesio o DMAP, en un disolvente adecuado como, por ejemplo, THF, MeCN, piridina o MTBE. Ejemplos de la síntesis de ésteres de ácido angélico usando anhídrido de ácido angélico se pueden encontrar, por ejemplo, en Hartmann, B. et. Al.; Tetrahedron Lett., (1991), 32, 5077-5080 o en JP2008127287.

[0119] El compuesto (V) o (VI) se puede sintetizar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (III) o (IV) con un derivado de ácido angélico activado tal como un anhídrido mixto tal como anhídrido de angeloil triclorobenzoilo, tal como angeloil 2,4, 6-anhídrido de triclorobenzoilo. La esterificación por reacción con un anhídrido mixto puede tener lugar sin un catalizador, o en presencia de un catalizador ácido usando un ácido tal como ácido perclórico o un ácido de Lewis tal como triflato de escandio (III) o triflato de bismuto (III), o en la presencia de una base tal como hidrogenocarbonil de sodio o trietilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno. Los ejemplos de la síntesis de ésteres de ácido angélico usando anhídrido de angeloil triclorobenzoilo se pueden encontrar, por ejemplo, en Hartmann, B. et. Al.; Tetrahedron Lett. (1991), 32, 5077-5080, o en Ball, B., Org. Lett., (2007), 9, 663-666.

[0120] En los métodos de la descripción, el compuesto (V) o (VI) puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto (III) o (IV) con ácido angélico en presencia de un reactivo de acoplamiento. El ácido angélico se puede esterificar en presencia de un reactivo de acoplamiento, como una carbodiimida, como dicitclohexilcarbodiimida o EDCI (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida hidrocioruro) con o sin catalizadores como 1-hidroxibenzotriazol. Se pueden encontrar ejemplos de síntesis de ésteres de ácido angélico usando dicitclohexilcarbodiimida con o sin catalizadores, por ejemplo, en Hoskins, WM, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1977), 538-544. Otros reactivos de acoplamiento para la esterificación puede ser por ejemplo sales de 2-halo-1-olquilpiridinio, tales como yoduro de 1-metil-2-cloro-piridinio, o derivados de hidroxibenzotriazol tales como HBTU (*O*-(benzotriazol-1-ilo)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato) o HATU (*N,N,N',N'*-Tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-ilo) uronio hexafluorofosfato) o derivados de triazina como DMTMM (Cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-ilo)-4-metilmorfolinio. Los disolventes adecuados pueden ser cloruro de metileno, tolueno, DMF o THF. También se pueden usar reactivos de acoplamiento con soporte sólido en la etapa de esterificación [Nam, N.-H., Journal of Combinatorial Chemistry, (2003), 5, 479-545, o "Esterification" de J. Otera, Wiley-VCH, 2003].

[0121] En los métodos de divulgación, el Compuesto (V), (VI), (VII) o (I) pueden sintetizarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (III), (IV) o (II) con un donante de angeloilo tal como éster de ácido angélico tal como angelato de vinilo o tioéster de ácido angélico en presencia de una enzima tal como una lipasa o una esterasa. Se pueden encontrar ejemplos de esterificación de un derivado de ingenol catalizado por lipasa en Teng, RW, Fitoterapia, (2009), 80, 233-236.

[0122] La síntesis de compuestos de fórmula general (V) y (VI) a partir del compuesto de fórmula general (III) y (IV) puede llevarse a cabo tanto en un reactor por lotes y en un reactor de flujo.

[0123] Los reactivos para la síntesis de compuestos de fórmula general (V) y (VI) a partir del compuesto de fórmula general (III) y (IV) pueden ser reactivos soportados en fase sólida.

[0124] El ingenol-3-angelato (I) se puede sintetizar mediante la eliminación selectiva de los grupos protectores, R₁ y R₂ o D, de los compuestos de la estructura general V o VI, de acuerdo con métodos bien conocidos por una persona experta en la técnica para la desprotección de grupos protectores de hidroxilo o dihidroxilo, tales como los métodos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed. PGM Wuts; TW Greene, John Wiley, 2007 o en PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3a ed. G. Thieme, 2003 y referencias citadas allí.

[0125] En los métodos descritos en este documento, se puede sintetizar ingenol-3-angelato (I) mediante la eliminación selectiva de los grupos angeloilo de la posición 20 o de las posiciones 5 y 20 del compuesto de la estructura general (VII).

[0126] Por ejemplo, el compuesto (I) puede sintetizarse a partir del compuesto (V) en donde R₁ representa hidrógeno o alquilo tal como trifenilmetilo y R₂ representa hidrógeno o trifenilmetilo haciendo reaccionar el compuesto (V) con un

ácido adecuado tal como ácido fórmico o trifluoroacético ácido en un disolvente adecuado tal como éter, metanol o diclorometano.

[0127] El compuesto (I) puede por ejemplo ser sintetizado a partir del compuesto (V) en donde R₁ representa hidrógeno o alquilo tal como *p*-metoxibencilmetilo o alilo y R₂ representa hidrógeno o *p*-metoxibencilmetilo o alilo haciendo reaccionar el compuesto (V) con 2,5-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ) en diclorometano. El grupo alilo también puede eliminarse por isomerización de la olefina a un éter vinílico mediante reacción con un catalizador de metal de tránsito como el catalizador de Wilkinson (cloruro de rodio (I) tris(trifenilfosfina)), seguido de la escisión del éter vinílico en presencia de agua.

[0128] El compuesto (I) puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto (V) en donde R₁ representa hidrógeno o alcoxilalquilo tal como 2-metoxietoximetilo y R₂ representa hidrógeno o alcoxilalquilo tal como 2-metoxietoximetilo escindiendo el resto acetal de R₁ y/o R₂, por ejemplo mediante escisión catalizada por ácido con un ácido de Lewis tal como bromuro de zinc (II) o cloruro de titanio (IV) en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

[0129] El compuesto (I) puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto (V) en donde R₁ representa hidrógeno o alcoxilalquilo tal como 2-tetrahidropiraniilo y R₂ representa hidrógeno o alcoxilalquilo tal como 2-tetrahidropiraniilo escindiendo el resto acetal de R₁ y/o R₂, por ejemplo mediante escisión catalizada por ácido en presencia de un ácido adecuado tal como ácido *p*-toluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como metanol.

[0130] El compuesto (I) puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto (V) en donde R₁ representa hidrógeno o sililo tal como *tert*-butildimetilsililo y R₂ representa hidrógeno o sililo tal como *tert*-butildimetilsililo haciendo reaccionar el compuesto (V) con un compuesto adecuado (V) ácido tal como cloruro de hidrógeno 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.

[0131] El compuesto (I) puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto (V) en donde R₁ representa hidrógeno o alquil)carbonil tal como acetilo o cloroacetilo y R₂ representa hidrógeno o alquil)carbonil tal como acetilo o cloroacetilo hidrolizando el resto éster de R₁ y/o R₂ por catálisis enzimática utilizando una enzima como una lipasa, o hidrolizando el resto éster de R₁ y/o R₂ en un disolvente adecuado como metanol o agua en presencia de una base adecuada como carbonato de potasio o en presencia de un ácido adecuado como el cloruro de hidrógeno.

[0132] El compuesto (I) se puede sintetizar, por ejemplo, a partir del compuesto V en donde R₁ representa hidrógeno o alcoxicarbonil tal como 9-fluoronilmetoxicarbonil y R₂ representa hidrógeno o alcoxicarbonil tal como 9-fluoronilmetoxicarbonil escindiendo el resto carbonil de R₁ y/o R₂ por escisión en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como piridina. El compuesto (I) puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto (V) en donde R₁ representa hidrógeno o 2,4-dinitrofenilsulfenil y R₂ representa hidrógeno o 2,4-dinitrofenilsulfenil por escisión del resto sulfenato de R₁ y/o R₂ con un nucleófilo como el cianuro de sodio en un disolvente adecuado como el metanol.

[0133] El compuesto (I) puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto (VI) en donde D representa un acetal tal como el bencilideno acetal escindiendo el resto acetal en presencia de un ácido adecuado tal como ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido *p*-toluenosulfónico. en un solvente adecuado tal como agua, diclorometano o metanol.

[0134] El compuesto (I) puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto (VI) en donde D representa un cetal tal como el isopropilideno cetal escindiendo el resto cetal en presencia de un ácido adecuado tal como cloruro de hidrógeno acuoso, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico con soporte sólido, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico o ácido fórmico, en un disolvente adecuado tal como metanol, THF o isopropanol.

[0135] El compuesto (I) puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto (VI) en donde D representa un orto éster cíclico tal como metoximetilen acetal escindiendo el resto ortoéster en presencia de un ácido adecuado tal como cloruro de hidrógeno acuoso o ácido acético en un solvente adecuado como dioxano o agua.

[0136] El compuesto (I) puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto (VI) en donde D representa sililo tal como di-*tert*-butilsilileno haciendo reaccionar el compuesto (VI) con una fuente de fluoruro tal como fluoruro de tetra *n*-butilamonio o tetrafluorosilano en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo.

[0137] El compuesto (I) puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del compuesto (VI) en donde D representa carbonil escindiendo el resto carbonil en presencia de una base adecuada tal como piridina en un disolvente adecuado tal como agua o por hidrólisis catalizada enzimáticamente en el presencia de una enzima como una lipasa o una esterasa.

[0138] El compuesto (I) se puede sintetizar, por ejemplo, a partir del compuesto (VI) en donde D representa un boronato tal como fenil boronato por transesterificación con un diol tal como 1,3-propanodiol.

[0139] La síntesis del compuesto (I) a partir de compuestos de fórmula general (V) y (VI) se puede realizar tanto en un reactor por lotes como en un reactor de flujo.

Los reactivos para la síntesis del compuesto (I) a partir del compuesto de fórmula general (V) y (VI) pueden ser reactivos soportados en fase sólida.

5 **[0140]** En los métodos descritos en el presente documento, el compuesto (I) puede por ejemplo ser sintetizado a partir del compuesto (VII) en donde R₃ representa angeloilo o hidrógeno por hidrólisis catalizada enzimática del resto éster en la posición 20 o en las posiciones 5 y 20 en presencia de una enzima como una lipasa o una esterasa.

10 **[0141]** En un aspecto todavía adicional, la presente descripción se refiere a un compuesto de estructura general (V), en donde R₁ representa un grupo protector de hidroxilo y R₂ representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o un compuesto de estructura general (VI), en donde D representa un grupo protector de dihidroxilo, o un compuesto de estructura general (VII), en donde R₃ representa hidrógeno o angeloilo.

15 EJEMPLOS

General

20 **[0142]** Todos los materiales de partida utilizados están disponibles comercialmente, a menos que se describa lo contrario. Para los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (¹H RMN), los valores de desplazamiento químico (δ) (en ppm) se citan en relación con el estándar interno tetrametilsilano (δ = 0,00). Se da el valor de un multiplete, ya sea doblete definido (d), triplete (t), cuarteto (q) o un rango (m). Todos los solventes orgánicos utilizados fueron anhidros, a menos que se especifique lo contrario.

25 **[0143]** La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice. Las mezclas apropiadas de acetato de etilo, diclorometano, metanol, éter de petróleo (pe 40-60°C) y heptano se usaron como eluyentes a menos que se indique lo contrario.

Abreviaturas

30 **[0144]**

Bu₃N: Tributilamina

CDI: 1,1'-carbonyldiimidazol

35 Cs₂CO₃: carbonato de cesio

DCC: *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida

DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina

DMAP: 4-(Dimetilamino)piridina

EDCI: *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida hidrocloreuro

40 HATU: *N,N,N',N'*-Tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-ilo)urano hexafluorofosfato

HCl: Ácido hidrocloreuro

HOAt: 3-*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol

K₂CO₃: carbonato de potasio

45 KHMDs: Hexametildisilazida de potasio

LiHMDS: Hexametildisilazida de litio

MSA: ácido metanosulfónico

NaHMDS: hexametildisilazida de sodio

TEA: trietilamina

CDCl₃: deuterocloroformo

50 DCM: Diclorometano

DMF: *N,N*-dimetilformamida

IPA: 2-propanol (alcohol isopropílico)

MeCN: acetonitrilo

MeTHF: 2-metiltetrahidrofurano

55 MTBE: metil *terc-butilo* éter

PhMe: tolueno

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

I: ingenol

60 I-3-Ang: Ingenol-3-angelato

I-3-Tig: Ingenol-3-tiglato

I-3,4-A: Ingenol-3,4-acetónido

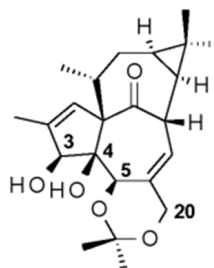
I-5,20-A: Ingenol-5,20-acetónido

I-3,4:5,20-A: Ingenol-3,4:5,20-diacetónido

65 I-5,20-A-3-Ang: Ingenol-5,20-acetónido-3-angelato

I-5,20-A-3-Tig: Ingenol-5,20-acetónido-3-tiglato

I-3,4-X: Ingenol-3,4-acetal/cetal
 I-5,20- X: Ingenol-5,20-acetal/cetal
 I-3,4:5,20-X: Ingenol-3,4:5,20-diacetal/dicetal
 AngOH: ácido angélico
 Ang₂O: anhídrido angélico
 AngOMe: angelato de metilo
 AngCl: cloruro de angeloílo
 AngIm: Imidazolida de angeloílo
 AngOAt: Angeloílo HOAt éster
 AngOTig: Angeloílo tiglato
 TigOH: ácido tíglico
 Tig₂O: anhídrido tíglico
 TigOMe: tiglato metilo
 TigCl: cloruro de tigoílo
¹H RMN: resonancia magnética nuclear de protones
 TLC: cromatografía de capa delgada
 Equiv.: Equivalentes
 N/A: No aplicable



Preparación de ingenol-5,20-acetonido (Compuesto 1)

Ejemplo 1

[0145] Ingenol (1,00 g, 2,30 mmol) se disolvió en una solución de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en acetona (0,47 mg/ml, 22,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. A esta solución se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonil de sodio (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 de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo 19:1 → heptano/acetato de etilo 0:1), dando el compuesto del título como un sólido blanco (616 mg, 69%).

Ver también: Opferkuch, HJ et al., Z. Naturforsch. 1981, 36b, 878 a 887 (compuesto 4)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,91 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 5,82-5,77 (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).

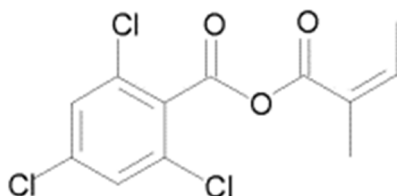
Ejemplo 2

[0146] Ingenol (7,0 g, 20,1 mmol) se disolvió en una solución de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en acetona (0,2 mg/ml, 200 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h (control por TLC). A esta solución se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonil de sodio (2,0 ml). La mezcla obtenida se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml). A esta solución se le añadió éter de petróleo (40 ml). La mezcla se dejó reposar durante 2 h. Los cristales se filtraron y se secaron, dando 4,5 g del compuesto del título. Las aguas madres se purificaron por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 a 0:1), dando 1,2 g más del compuesto del título y 0,6 g de ingenol sin reaccionar. El rendimiento total fue del 73%, o 81% basado en ingenol recuperado.

Ejemplo 3

[0147] Ingenol seco (15,00 g, 90%, 38,75 mmol) se disolvió en acetona (630 ml) con agitación, y la solución fue calentada a 45°C. Se añadió una solución de ácido metanosulfónico (0,745 g, 7,75 mmol) en acetona (10 ml) durante 5 segundos. La solución se agitó a 45°C durante 95 segundos adicionales, antes de que se añadiera una solución de trietilamina (1,35 ml, 0,98 g, 9,69 mmol) en acetona (10 ml) durante 5 segundos. La mezcla se enfrió a 20°C y se añadió acetato de etilo (500 ml). La mayor parte del disolvente de reacción (650 ml) se destiló al vacío. Se añadió agua (200 ml) a la solución restante, y la mezcla se agitó durante 2 minutos. Se retiró la capa de agua y se repitió el

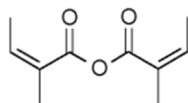
lavado con agua una vez antes de concentrar la fase orgánica al vacío. El producto bruto contenía 84% del título de compuesto según lo determinado por espectroscopia ^1H RMN. El residuo se disolvió en tolueno (75 ml) calentando a temperatura de reflujo seguido de enfriamiento lento a 5°C . Después de 4 horas de reposo, los cristales formados se separaron por filtración, se enjuagaron con tolueno a 5°C (2×5 ml) y se secaron al vacío a 20°C hasta peso constante. Después de 18 horas, se obtuvo ingenol-5,20-acetónido (8,97 g).



Ejemplo 4

Preparación de [(Z)-2-metilbut-2-enoil] 2,4,6-triclorobenzoato

[0148] Se disolvió ácido angélico (601 mg, 6,0 mmol) en diclorometano (3,0 ml) en argón. Se añadió diisopropiltilamina (1,23 ml, 7,20 mmol) a $5-10^\circ\text{C}$ en un período de 1 min. A esta solución se le añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (1,12 ml, 7,20 mmol) a $3-6^\circ\text{C}$ en un período de 4 min. Después de agitarse la solución de reacción a 2°C durante 45 minutos, se añadió éter de petróleo (9,0 ml). La suspensión obtenida se purificó por cromatografía flash (éter de petróleo/diclorometano 3:1), dando el compuesto del título como un sólido blanco (605 mg, 33%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (s, 2H), 6,42 (qq, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 2,09 (dq, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 3H), 1,97 (p, $J = 1,5$ Hz, 3H) (datos de ^1H RMN: ver también Matthew, B et al.; Org Lett. 2007, 9, 663-666).

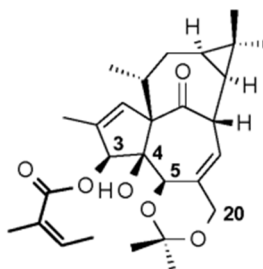


Ejemplo 5

Preparación de anhídrido angélico

[0149] A una solución de ácido angélico (5 g, 50 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadieron *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida (8,6 ml, 60% en xileno, 25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El precipitado se separó por filtración el filtrado se concentró a vacío el residuo se purificó por cromatografía. (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1), dando 4,3 g del compuesto del título como un aceite (94%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,37 - 6,25 (m, 2H), 2,06 (dq, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 6H), 1,97 - 1,93 (m, 6H).



Preparación de ingenol-5,20-acetónido-3-angelato (compuesto 2)

Ejemplo 6

[0150] Una mezcla de ingenol-5,20-acetónido (233 mg, 0,60 mmol), [(Z)-2-metilbut-2-enoil] 2,4,6-triclorobenzoato (231 mg, 0,75 mmol) e hidrogenocarbonil de sodio * (75,6 mg, 0,90 mmol) en tolueno (2,5 ml) se agitó a 100°C durante 22°C h. La mezcla se filtró y se lavó con tolueno. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo 19:1 \rightarrow heptano/acetato de etilo 3: 2), dando el compuesto del título como un sólido blanco (215 mg, 76% de rendimiento).

* En ausencia de hidrogenocarbonil de sodio, el producto obtenido contenía 2-3% de ingenol-5,20-acetónido-3-tiglato. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,13 a 6,3 (m, 2H), 5,81 - 5,75 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,27 a 4,8 (m, 3H), 4,02 (s, 1H), 3,19

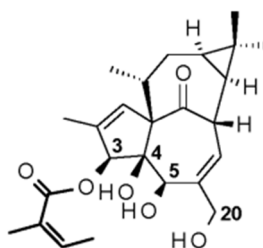
(s, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,27 (ddd, J = 15,8, 9,1, 3,0 Hz, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (dd, J = 11,9, 8,4 Hz, 1H), 0,69 (td, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H).

5 Ejemplo 7

[0151] Una mezcla de ingenol-5,20-acetonido (1,32 g, 3,40 mmol), anhídrido angélico (0,72 g, 3,94 mmol), y cesio de carbonil (1,66 g, 5,10 mmol) en acetonitrilo (26 ml) se agitado a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se recogió en diclorometano (30 ml) y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano (3 X 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo 8:1), dando 1,46 g del compuesto del título (91%) como un sólido blanco.

15 Ejemplo 8

[0152] Ingenol-5,20-acetonido de (10,00 g, 25,74 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) con agitación, y la solución se enfrió a 10-15°C. Se añadió una solución de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1,0 M, 29,6 ml, 29,6 mmol) durante un período de 10 minutos. Luego se añadió una solución de anhídrido angélico (5,51 ml, 5,62 g, 30,8 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la mayoría del disolvente de reacción (200 ml) se eliminó por destilación al vacío. Se añadió agua (75 ml) a la solución restante, y la mezcla se agitó durante 2 minutos. Se retiró la capa de agua y se repitió el lavado con agua una vez antes de concentrar la fase orgánica al vacío. El residuo se disolvió en metanol (61 ml) calentando a temperatura de reflujo seguido de enfriamiento lento a 5°C. Después de 4 horas de reposo, los cristales formados se separaron por filtración, se enjuagaron con metanol a 5°C (2 x 5 ml) y se secaron al vacío a 20°C hasta peso constante. Después de 18 horas, se obtuvo ingenol-5,20-acetonido-3-angelato (8,78 g).



35 Preparación de ingenol-3-angelato (compuesto 3)

40 Ejemplo 9

[0153] Ingenol-5,20-acetonido-3-angelato (7 mg, 0,015 mmol) en metanol, que contenía 1% de concentrado de solución de ácido clorhídrico acuoso, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con éter etílico. Se agregó agua. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo 1:1), proporcionando el producto (4 mg, rendimiento del 63%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,17 (qq, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 6,8 a 6,2 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 4,29 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,22 - 4,01 (m, 4H), 3,48 (s, 1H), 2,60 - 2,46 (m, 1H), 2,40 - 2,17 (m, 2H), 2,02 (dq, J = 7,2, 1,4 Hz, 3H), 1,95 - 1,91 (m, 3H), 1,83 - 1,68 (m, 4H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 - 0,82 (m, 4H), 0,77 - 0,61 (m, 1H).

50 Ejemplo 10

[0154] Una solución de ingenol-5,20-acetonido-3-angelato (1,46 g, 3,10 mmol) en metanol (30 ml), que contenía 0,5% de solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó luego con tolueno y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 a 0:1), dando el producto (1,20 g, 90%), que contenía 2% de ingenol-3-tiglatato.

Separación de angelato de ingenol y tiglatato de ingenol por HPLC/MS preparativa:

HPLC/MS preparativa se realizó en un sistema Dionex APS con dos bombas preparativas PP150 y un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus.

60 Columna: XTerra C-18, 150 x 19 mm, 5 μm;

Carga: 50 mg de angelato de ingenol en 0,35 ml de acetonitrilo;

Sistema de disolvente: eluyente A: solución de 0,1% de HCoOH en H₂O, eluyente B: solución de 0,1% de HCoOH en acetonitrilo

Caudal: 18 ml/min; Ejecutar: 40% A/60% B; isocrático durante 20 min.

65 Las fracciones se recogieron en base a trazas de iones de iones relevantes (detector MS: MSQ de Dionex) y señal PDA (240-400 nm; detector: UVD 340 U de Dionex)

Ejemplo 11

5 [0155] Ingenol-5,20-acetonido- Se disolvió 3-angelato (47,1 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (0,47 ml) en argón. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (4 M, 4,7 ml) con enfriamiento con hielo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo 5:1 → heptano/acetato de etilo 1:1), proporcionando el compuesto del título (30,8 mg, 72% de rendimiento) además del material de partida (6,1 mg, 13%).

10 Ejemplo 12

15 [0156] Ingenol-5,20-acetonido-3-angelato (6,00 g, 12,75 mmol) se suspendió en 2-propanol (152 ml) y se agitó a 20°C. Se añadió una solución de ácido fosfórico (15,00 g, 153 mmol) en agua (8 ml), y la suspensión se calentó a 30-35°C. La solución transparente resultante se agitó durante 7 días. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se diluyó con metil *tert*-butilo éter (500 ml). Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 2 minutos. Se retiró la capa de agua y se repitió el lavado con agua cuatro veces antes de concentrar la fase orgánica al vacío. Se añadió metil *tert*-butilo éter (200 ml) seguido de concentración. El producto crudo contenía >95% de ingenol-3-angelato. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml) calentando a temperatura de reflujo. La solución se enfrió a 5°C. Después de 24 horas de reposo a 5°C, el producto precipitado se filtró, se enjuagó con acetonitrilo a 5°C (2 x 5 ml) y se secó al vacío a 20°C hasta peso constante. Después de 18 horas, se obtuvo ingenol-3-angelato (3,91 g).

Preparación de compuestos de fórmula general (IV) a partir de ingenol:

25 Ejemplo 13Preparación de cetales simétricos

30 [0157] El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la síntesis de ingenol-5,20-acetonido se usó para la preparación de cetales simétricos, reemplazando acetona con 3-pentanona, 2,4-dimetil-3-pentanona, 2,6-dimetil-4-heptanona, ciclopentanona o ciclohexanona, en una escala de 25-50 mg de ingenol.

[0158] La distribución del producto se muestra en la Tabla 1^a
Productos se muestran en la Tabla 1B

Tabla 1A

Síntesis de cetales simétricos - catalizados por ácido	
Reactivo y solvente	Distribución de producto ^a
Propanona (acetona)	I-5,20-A (70-75%) I-3,4-A (5-10%) I-3,4: 5,20-A (10-15%) I (5-10%)
3-pentanona	I-5,20-X (70-75%) I-3,4-X (5-10%) I-3,4: 5,20-X (10-15%) I (5-10%)
2,4-dimetil-3-pentanona	I-5,20-X (0-5%) I-3,4-X (0-5%) I-3,4: 5,20-X (0-5%) I (90-95%)
2,6-dimetil-4-heptanona	I-5,20-X (15-20%) I-3,4-X (15-20%) I-3,4: 5,20-X (0-5%) I (60-65%)
Ciclopentanona	I-5,20-X (70-75%) I-3,4-X (5-10%) I-3,4: 5,20-X (10-15%) I (5-10%)
Ciclohexanona	I-5,20-X (70-75%) I-3,4-X (5-10%) I-3,4: 5,20-X (10-15%) I (5-10%)

^a Las distribuciones del producto se estimaron a partir de datos de ¹H RMN y/o TLC.

55

60

65

Tabla 1B

5			
10	Ingenol-5,20-cetal	Ingenol-3,4-cetal	Ingenol-3,4:5,20-dicetal
15	R ¹¹ = R ¹² = metil ingenol-5,20-acetonido	R ¹³ = R ¹⁴ = metil ingenol-3,4-acetonido	R ¹¹ = R ¹² = R ¹³ = R ¹⁴ = Metilo Ingenol-3,4: 5,20-diacetonido
20	R ¹¹ = R ¹² = Etil Ingenol-5,20-(3-pentiliden)etal (Compuesto 4)	R ¹³ = R ¹⁴ = Etil Ingenol-3,4-(3-pentiliden)etal	R ¹¹ = R ¹² = R ¹³ = R ¹⁴ = Etil Ingenol-3,4: 5,20-di [(3-pentiliden)-cetal]
25	R ¹¹ = R ¹² = Prop-2-ilo Ingenol-5,20-(2,4-dimetil-3-pentiliden)-etal (Compuesto 5)	R ¹³ = R ¹⁴ = Prop-2-ilo Ingenol-3,4-(2,4-dimetil-3-pentiliden)-etal	R ¹¹ = R ¹² = R ¹³ = R ¹⁴ = Prop-2-ilo Ingenol-3,4: 5,20-di [(2,4-dimetil-3-pentiliden)-cetal]
30	R ¹¹ = R ¹² = 2-metilprop-1-ilo Ingenol-5,20-(2,6-dimetil-4-heptilideno)-etal (Compuesto 6)	R ¹³ = R ¹⁴ = 2-metilprop-1-ilo Ingenol-3,4-(2,6-dimetil-4-heptilideno)-cetal	R ¹¹ = R ¹² = R ¹³ = R ¹⁴ = 2-Metilprop-1-ilo Ingenol-3,4: 5,20-di[(2,6-dimetil-4-heptilideno)-cetal]
35	R ¹¹ R ¹² = CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ingenol- 5,20-ciclopentiliden-etal (Compuesto 7)	R ¹³ R ¹⁴ = CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ingenol-3,4-ciclopentilideno cetal	R ¹¹ R ¹² = R ¹³ R ¹⁴ = CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ingenol-3,4: 5,20-di(ciclopentilideno cetal)
40	R ¹¹ R ¹² = CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ingenol-5,20-ciclohexilideno-cetal (Compuesto 8)	R ¹³ R ¹⁴ = CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ingenol-3,4-ciclohexilideno cetal	R ¹¹ R ¹² = R ¹³ R ¹⁴ = CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ingenol-3,4: 5,20-di(ciclohexilideno cetal)

35 Ejemplo 14

Preparación de cetales no simétricos

40 **[0159]** El procedimiento general descrito en el Ejemplo 15 se usó para la preparación de cetales no simétricos, reemplazando el acetal/aldehído con 3,3-dimetil-2-butanona, acetofenona o (1,1-dimetoxietil)benceno, en una escala de 25-50 mg de ingenol.

La distribución del producto se muestra en la tabla 2^a

Los productos se muestran en la tabla 2B

45 Tabla 2A

Síntesis de cetales no simétricos - catalizados con ácido	
Reactivo en THF	Distribución de producto ^a
3,3-dimetil-2-butanona	I-5,20-X (20-30%) I-3,4-X (20-30%) I-3,4: 5,20-X (10-20%) I (30-40%) Varios otros productos observados por TLC
Acetofenona	Sin conversión
(1,1-dimetoxietil)benceno	I-5,20-X (10-20%) I-3,4-X (30-40%) I-3,4: 5,20-X (10-20%) I (30-40%) Varios otros productos observados por TLC
^a Las distribuciones del producto se estimaron a partir de datos de ¹ H RMN y/o TLC.	

Tabla 2B

5			
10	Ingenol-5,20-cetal	Ingenol-3,4-cetal	Ingenol-3,4:5,20-dicetal
15	$R^{12} = 1,1$ -dimetiletil ingenol - 5,20-(3,3-dimetil-2-butilideno)-cetal (Compuesto 9)	$R^{14} = 1,1$ -dimetiletil ingenol-3,4-(3,3-dimetil-2-butilideno)-cetal	$R^{12} = R^{14} = 1,1$ -dimetiletil ingenol-3,4: 5,20-di [(3,3-dimetil-2-butilideno)-cetal]
20	$R^{12} =$ Fenil Ingenol-5,20-(1-fenil-1-etilideno)-cetal (Compuesto 10)	$R^{14} =$ Fenil Ingenol-3,4-(1-fenil-1-etilideno)-etal	$R^{12} = R^{14} =$ Fenil Ingenol-3,4: 5,20-di[(1-fenil-1-etilideno)-cetal]

Ejemplo 15 (procedimiento general)

25 Preparación de acetales

[0160] Ingenol (25 mg, 72 μ mol) se disolvió en tetrahidrofurano (622 μ L) a 20°C. Se añadió con agitación una solución de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico en tetrahidrofurano (50 mg/ml, 0,26 M, 96 μ L, 25 μ mol). Se añadió el aldehído/acetal (86 μ mol), y el progreso de la reacción se controló por TLC. Los datos proporcionados se obtuvieron después de 21 horas de tiempo de reacción. La distribución del producto se muestra en la tabla 3^a. Los productos se muestran en la tabla 3B

Tabla 3A

Síntesis de acetales - catalizados por ácido		
Reactivo en THF	Distribución de producto ^a	
40	Benzaldehído	I-5,20-X (65-70%) (un epímero) I-3,4-X (5-10%) I-3,4: 5,20-X (10-15%) I (10 -15%) No se observaron epímeros por TLC y ¹ H RMN
45	Benzaldehído dimetilacetal	I-5,20-X (45-50%) (un epímero) I-3,4-X (5-10%) I-3,4: 5,20-X (10-15%) I (30 -35%) No se observaron epímeros por TLC Varios otros productos observados por TLC
50	4-metoxibenzaldehído	I-5,20-X (10-20%) I-3,4-X (10-15%) I-3,4: 5,20-X (5-10%) I (60-70%) No hay epímeros observados por TLC

55

60

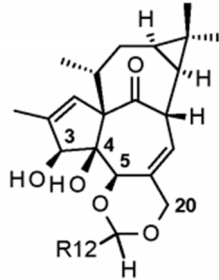
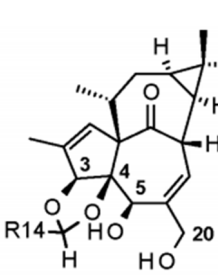
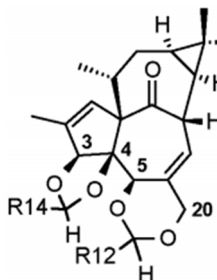
65

(continuación)

Síntesis de acetales - catalizados por ácido	
Reactivo en THF	Distribución de producto a
2,4-dimetoxibenzaldehído	I-5,20-X (10-15%) I-3,4-X (5-10%) I-3,4: 5,20-X (5-10%) I (70-75%) Otro producto observado por TLC
4-nitrobenzaldehído	I-5,20-X (15-20%) I-3,4-X (5-10%) I-3,4: 5,20-X (5-10%) I (65-70%) No hay epímeros observados por TLC
2,4,6-trimetilbenzaldehído	I-5,20-X (15-20%) I-3,4-X (0-5%) I-3,4: 5,20-X (10-15%) I (65-70%) No hay epímeros observados por TLC
Trimetilacetaldehído	I-5,20-X (45-50%) I-3,4-X (10-15%) I-3,4: 5,20-X (10-15%) I (25-30%) No hay epímeros observados por TLC

^a Las distribuciones del producto se estimaron a partir de datos de ¹H RMN y/o TLC.

Tabla 3B

 <p>Ingenol-5,20-acetal</p>	 <p>Ingenol-3,4-acetal</p>	 <p>Ingenol-3,4:5,20-diacetal</p>
R ¹² = fenil ingenol-5,20-bencilideno acetal (compuesto 11)	R ¹⁴ = Fenil Ingenol-3,4-bencilideno-acetal	R ¹² = R ¹⁴ = Fenil Ingenol-3,4: 5,20-di(bencilideno-acetal)
R ¹² = 4-metoxifenil ingenol- 5,20-(4-metoxibencilideno)-acetal (compuesto 12)	R ¹⁴ = 4-metoxifenil ingenol-3,4-(4-metoxibencilideno)-acetal	R ¹² = R ¹⁴ = 4-metoxifenil ingenol-3,4: 5,20-di [(4-metoxibencilideno)-acetal]
R ¹² = 2,4-dimetoxifenil ingenol- 5,20-(2,4-dimetoxibencilideno)-acetal (compuesto 13)	R ¹⁴ = 2,4-dimetoxifenil ingenol-3,4-(2,4-dimetoxibencilideno)-acetal	R ¹² = R ¹⁴ = 2,4-dimetoxifenil ingenol-3,4: 5,20-di [(2,4-dimetoxibencilideno)-acetal]
R ¹² = 4-Nitrofenil Ingenol-5,20-(4-nitrobenciliden)-acetal (Compuesto 14)	R ¹⁴ = 4-nitrofenil ingenol-3,4-(4-nitrobenciliden)-acetal	R ¹² = R ¹⁴ = 4-Nitrofenil Ingenol-3,4: 5,20-di [(4-nitrobenciliden)-acetal]
R ¹² = 2,4,6-trimetil)fenil ingenol-5,20-(2,4,6-trimetilbenciliden)-acetal (Compuesto 15)	R ¹⁴ = 2,4,6-trimetil)fenil ingenol-3,4-(2,4,6-trimetilbenciliden)-acetal	R ¹² = R ¹⁴ = 2,4,6-trimetil)fenil ingenol-3,4: 5,20-di[(2,4,6-trimetilbenciliden)-acetal]
R ¹² = 1,1-dimetiletil ingenol - 5,20-(2,2-dimetil-1-propilideno)-acetal (Compuesto 16)	R ¹⁴ = 1,1-dimetiletil ingenol-3,4-(2,2-dimetil-1-propilideno)-acetal	R ¹² = R ¹⁴ = 1,1-dimetiletil ingenol-3,4: 5,20-di[(2,2-dimetil-1-propilideno)-acetal]

Ejemplo 16 (procedimiento general)

65 Síntesis de bencilideno acetal

[0161] Ingenol (25 mg, 72 μmol) se disolvió en el disolvente (622 μL) a 20°C con agitación. Para las reacciones realizadas en piridina, no se añadió más base. Para las reacciones realizadas en acetona o *N,N*-dimetilformamida, se añadió carbonato de potasio (158 μmol). Para las reacciones realizadas en tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano, se añadió hexametildisilazida de litio (158 μmol) como una solución en tetrahidrofurano (1,0 M). Se añadió gota a gota una solución/suspensión del reactivo (79 μmol) en el disolvente (96 μL). El progreso de la reacción se controló por TLC. Para reacciones lentas, la temperatura se incrementó de 20°C a 50°C y finalmente al punto de ebullición del disolvente. La reacción de ingenol con α,α -dibromotolueno en piridina se realizó a 100°C durante 3 horas. La reacción de ingenol con α,α -bis(piridinio)dibromuro de tolueno en tetrahidrofurano se realizó a 50°C durante 1 hora. La distribución del producto se muestra en la tabla 4A Los productos se muestran en la tabla 4B

Tabla 4A

Síntesis de acetal de bencilideno - base promovida			
Reactivo	Solvente	Base	Distribución de producto ^a
α,α -Diclorotolueno	Piridina o acetona o DMF o MeTHF	K_2CO_3 (en acetona y DMF) o LiHMDS (en MeTHF)	Sin conversión
α,α -Dibromotolueno	Piridina	Piridina	I-5,20-X (85-90%) (un epímero) I-3,4-X (0-10%) I-3,4: 5,20-X (0-10%) I (0-5%)
α,α -bis(piridinio) dibromuro de tolueno ^b	THF	LiHMDS	I-5,20-X (20-30%) I-3,4-X (20-30%) I-3,4: 5,20-X (20-30%) I (20-30%) Varios otros productos observados por TLC
α,α -bis(4-(dimetil-amino)piridinio)tolueno dibromuro ^c	Piridina o DMF o THF	K_2CO_3 (en DMF) o LiHMDS (en THF)	Sin conversión

^a Las distribuciones del producto se estimaron a partir de datos de ¹H RMN y/o TLC.
^b Preparación: cf. Acta Chem. Scand 1972, 26, 3895-3901 y J. Org. Chem 2007, 72, 9854-9856 (compuesto 1 en el esquema 2).
^c Preparado por tratamiento de α,α -dibromotolueno (10 g, 0,04 mmol) con 4-(dimetilamino)piridina (10,78 g, 0,088 mmol) en acetona (20 mL) a reflujo durante 1 hora.

Ejemplo 17

Síntesis de ortoformatos

[0162] El procedimiento general descrito en el Ejemplo 15 fue para la preparación de ortoformatos, sustituyendo el aldehído/acetal con ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo o tri(prop-2-ilo) ortoformiato, en una escala de 25-100 mg de ingenol.

La distribución del producto se muestra en la tabla 5A

Los productos se muestran en la tabla 5B

Tabla 5A

Síntesis de ortoformatos - catalizada por ácido	
Reactivo en THF	Distribución de producto ^a
Ortoformiato de trimetilo	I-5,20-X (75-80%, mezcla de epímeros 60:40) I-3,4-X (0-10%) I-3,4: 5,20-X (0-10%) Yo (10-15%)
Ortoformiato de trietilo	I-5,20-X (75-80%, mezcla de epímeros 60:40) I-3,4-X (0-10%) I-3,4: 5,20-X (0-10%) Yo (10-15%)
Ortoformiato de tri(prop-2-ilo)	I-5,20-X (75-80%, mezcla de epímeros 60:40) I-3,4-X (0-10%) I-3,4: 5,20-X (0-10%) Yo (10-15%)

^aLas distribuciones del producto se estimaron a partir de datos de ¹H RMN y TLC.

Tabla 5B

<p>Ingenol-5,20-ortoformato</p>	<p>Ingenol-3,4-ortoformato</p>	<p>Ingenol-3,4:5,20-diorthoformato</p>
R^{22} = Ortoformiato de metil ingenol-5,20-metilo (Compuesto 17)	R^{24} = metil ingenol-3,4-metil-ortoformiato	$R^{22} = R^{24}$ = Metil Ingenol-3,4: 5,20-di(metil-ortoformiato)
R^{22} = Ortoformiato de etil ingenol-5,20-etilo (Compuesto 18)	R^{24} = etilo Ingenol-3,4-etil ortoformato	$R^{22} = R^{24}$ = Etil Ingenol-3,4: 5,20-di(etil-ortoformiato)
R^{22} = Prop-2-ilo Ingenol-5,20-(prop-2-ilo)-ortoformiato (Compuesto 19)	R^{24} = Prop-2-ilo Ingenol-3,4-(prop-2-ilo)-ortoformiato	$R^{22} = R^{24}$ = Prop-2-ilo Ingenol-3,4: 5,20-di[(prop-2-ilo)-ortoformiato]

Ejemplo 18

Síntesis de ortoformiato de metilo (metoximetileno acetal)

[0163] El procedimiento descrito en el Ejemplo 16 se empleó usando diclorometil metil éter como reactivo, y utilizando hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano La reacción se realizó en tetrahidrofurano a 20°C durante 30 minutos.

Tabla 6A

Ortoformiato de metilo (metoximetileno acetal)-base promovida			
Reactivo	Solvente	Base	Distribución de producto a
Diclorometil metil éter	THF	LiHMDS	I-5,20-X (10-15%) I-3,4-X (10-15%) I (50-60%) Varios otros productos observados por TLC
^a La distribución del producto se estimó a partir de datos de TLC.			

Síntesis de compuestos de fórmula general (VI')

Ejemplo de referencia: Síntesis de ingenol-5,20-acetónido-3-angelato usando ácido angélico (AngOH)

Ejemplo de referencia 19A (procedimiento general)

[0164] Ingenol-5,20-acetónido (Se disolvieron 10,0 mg, 26 μ mol) y ácido angélico (2,6 mg, 26 μ mol) en el disolvente (175 μ L) a 20°C con agitación. Para las reacciones realizadas en presencia de base, se añadió 4-(dimetilamino)piridina (6,3 mg, 52 μ mol) o N,N-diisopropiletilamina (9 μ L, 6,7 mg, 52 μ mol) antes de la adición gota a gota de un solución/suspensión del reactivo de acoplamiento (26-52 μ mol) en el solvente (75 μ L). El progreso de la reacción se controló por TLC y espectroscopia ¹H RMN.

Ejemplo de referencia 19B

[0165] Ingenol-5,20-acetónido (25,0 mg, 64 μ mol), ácido angélico (6,4 mg, 64 μ mol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (19,7 mg, 77 μ mol) (Reactivo de Mukaiyama) se suspendieron en tolueno (108 ml). Se añadió tributilamina (37 ml, 29 mg, 155 μ mol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 18 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC y espectroscopia ¹H RMN.

[0166] La distribución del producto y condiciones de reacción para los ejemplos 19A y 19B se muestran en la tabla 7A productos se muestran en la tabla 7B

La relación de (E)/(Z) es la relación tiglató/angelato.

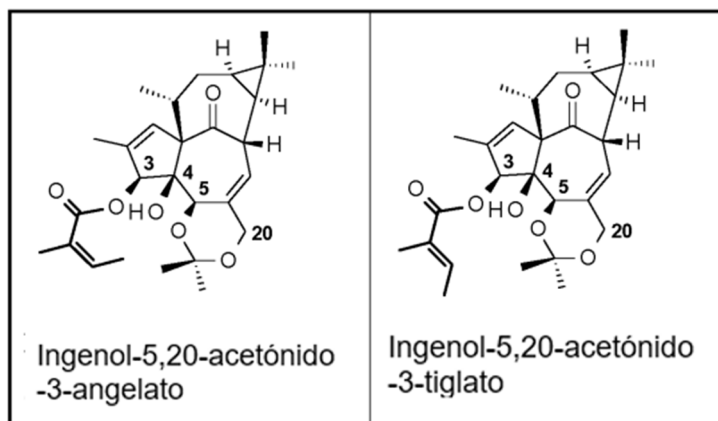
Tabla 7A

Síntesis de ingenol-5,20-acetónido-3-angelato utilizando ácido angélico (AngOH)			
Reactivo	Solvente	Productos formados (rendimiento bruto) ^a	(E)/(Z) ^b
EDCI	CDCl ₃	Ang ₂ O	N/A
EDCI/DMAP	DCM	I-5,20-A-3-Tig (50-60%) y Ang ₂ O, AngOTig y Tig ₂ O	96: 4
DCC	CDCl ₃	I-5,20-A-3-Ang (2%) y Ang ₂ O	1:99
DCC	PhMe	Sin conversión	N/A
DCC/DIPEA	PhMe	Sin conversión	N/A
DCC/DMAP	CDCl ₃	I-5,20-A-3-Tig (75%)	85:15
HATU/DIPEA	DMF	Formación inicial de AngOAt (100%) Hidrólisis formal posterior a AngOH y HOAt	N/A
Yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio/Bu ₃ N	PhMe	I-5,20-A-3-Tig (30-40%) y Ang ₂ O, AngOTig y Tig ₂ O	90:10

^{a,b} Los rendimientos y las relaciones (E)/(Z) se estimaron a partir de datos de ¹H RMN y TLC.
^b (E)/(Z) ≥ 1:99 debido a un contenido de 0,5-1% de TigOH en AngOH.

[0167] La relación (E)/(Z) es la relación I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang

Tabla 7B



Síntesis de ingenol-5,20-acetónido-3-angelato usando anhídrido angélico

Ejemplo 20A

[0168] El procedimiento para la síntesis de ingenol-5,20-acetónido-3-angelato descrito en el Ejemplo 8 se usó para hexametildisilazida de litio en metil *tert*-butilo éter, hexametildisilazida de litio en tetrahydrofurano, hexametildisilazida de sodio en tetrahydrofurano y hexametildisilazida de potasio en tetrahydrofurano en una escala de 25 mg - 10 g de ingenol-5,20-acetónido.

Ejemplo 20B

[0169] El procedimiento experimental para la síntesis de ingenol-5,20-acetónido-3-angelato usando carbonil de cesio se describe en el Ejemplo 7.

Ejemplo 20C (procedimiento general)

[0170] Ingenol-5,20-acetónido (15,0 mg, 39 μmol) se disolvió en piridina (386 μL) o tetrahydrofurano (386 μL) a 20°C con agitación. Para la reacción realizada en piridina, se añadió anhídrido angélico (10,6 mg, 58 μmol). Para la reacción realizada en tetrahydrofurano, se añadió 4-(dimetilamino)piridina (7,1 mg, 58 μmol) antes de la adición de anhídrido angélico (10,6 mg, 58 μmol). El progreso de la reacción se controló por TLC y espectroscopia ¹H RMN.

[0171] Condiciones de distribución del producto y de reacción para los ejemplos 20A, 20B y 20C se muestran en la Tabla 8A productos se muestran en la Tabla 7B

La relación de (E)/(Z) es la relación I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang.

Tabla 8

Síntesis de ingenol-5,20-acetónido-3-angelato usando anhídrido angélico (Ang ₂ O)			
Reactivo	Solvente	Productos formados (rendimiento bruto) ^a	(E)/(Z) ^b
LiHMDS	MTBE	I-5,20-A-3-Ang (>95%) Conversión más lenta en MTBE que en THF debido a su baja solubilidad	2:98
LiHMDS	THF	Conversión rápida y limpia en I-5,20-A-3-Ang (>95%)	2:98
NaHMDS	THF	I-5,20-A-3-Ang (>95%) Conversión más lenta que con LiHMDS que requiere un exceso mayor de reactivos	2:98
KHMDS	THF	I-5,20-A-3-Ang (>90%) Conversión más lenta y menos limpia que con LiHMDS y NaHMDS	2:98
Cs ₂ CO ₃	MeCN	I-5,20-A-3-Ang (>95%)	2:98
Piridina	Piridina	I-5,20-A-3-Tig (55%)	96: 4
DMAP	THF	I-5,20-A-3-Tig (55%)	96: 4
^{a,b} Los rendimientos y las relaciones (E)/(Z) se estimaron a partir de datos de ¹ H RMN y TLC. ^b (E)/(Z) ≥ 2:98 debido a un contenido de 1,5-2% AngOTig en Ang ₂ O. La relación (E)/(Z) es la relación I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang			

Síntesis de ingenol-5,20-acetónido-3-angelato utilizando cloruro de angeloílo

Ejemplo 21A

[0172] Se empleó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para anhídrido angélico para la reacción entre cloruro de angeloílo e ingenol-5,20-acetónido utilizando hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano. El experimento se realizó en una escala de 25 mg de ingenol-5,20-acetónido.

Ejemplo 21B

[0173] Se empleó el procedimiento descrito en el Ejemplo 20C para anhídrido angélico, reemplazando el anhídrido angélico con cloruro de angeloílo, para la reacción entre cloruro de angeloílo e ingenol-5,20-acetónido en éter etílico sin base (para referencia), en tetrahidrofurano sin base (para referencia), en piridina y en tetrahidrofurano con 4-(dimetilamino)piridina (1,5 equiv.) añadidos. Los experimentos se realizaron en una escala de 15-50 mg de ingenol-5,20-acetónido.

[0174] Condiciones de distribución del producto y de reacción para los ejemplos 21A y 21B se muestran en la Tabla 9 los productos se muestran en la tabla 7B

La (E)/relación de (Z) es la I-5,20-A-3-Tig/I-5, relación 20-A-3-Ang.

Tabla 9

Síntesis de ingenol-5,20-acetónido-3-angelato usando cloruro de Angeloílo (AngCl) ^c			
Reactivo	Solvente	Productos formados (rendimiento bruto) ^a	(E)/(Z) ^b
LiHMDS	THF	I-5,20-A-3-Ang (60%) e I-5,20-A (30%) y otras impurezas (10%)	3:97
Ninguno (ejemplo de referencia)	Éter etílico	Sin conversión, baja solubilidad.	N/A
Ninguno (ejemplo de referencia)	THF	Sin reacción	N/A
Piridina	Piridina	I-5,20-A-3-Tig (60-70%) e impurezas (30%)	96: 4
DMAP	THF	I-5,20-A-3-Tig (50-60%)	96: 4
^{a,b} Los rendimientos y las relaciones (E)/(Z) se estimaron a partir de datos de ¹ H RMN y TLC. ^b (E)/(Z) ≥ 3:97 debido a la isomerización de AngCl a TigCl durante el almacenamiento. La relación (E)/(Z) es la relación I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang ^c Preparación: cf. Tetrahedron Letters 1977, 38, 3379-3382 (compuesto 2).			

Síntesis de ingenol-5,20-acetónido-3-angelato usando metil angelato

Ejemplo 22

[0175] Se empleó el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 para anhídrido angélico para La reacción entre metil angelato e ingenol-5,20-acetonido utilizando hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano. El experimento se realizó en una escala de 25 mg de ingenol-5,20-acetonido.

5

Tabla 10

10

Síntesis de ingenol-5,20-acetonido-3-angelato utilizando Metil angelato (AngOMe) ^c			
Reactivo	Solvente	Producto formado (rendimiento bruto) ^a	(E)/(Z) ^b
LiHMDS	THF	I-5,20-A-3-Ang (7%)	1:99
^{a,b} El rendimiento y la relación (E)/(Z) se estimaron a partir de datos de ¹ H RMN y TLC. ^b (E)/(Z) = 1:99 debido a un contenido de 0,5-1% de TigOMe en AngOMe. La relación (E)/(Z) es la relación I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang ^c Preparado mediante la adición gota a gota de una solución de (trimetilsilil)diazometano en etilo éter (2,0 M, 18,8 ml, 38 mmol) durante un período de 175 minutos a 20°C hasta una solución agitada de ácido angélico (3,0 g, 30,0 mmol) en diclorometano/metanol = 3: 2 (30 ml). La mezcla de reacción se concentró y el metil angelato se purificó por destilación al vacío. Ver también J. Org. Chem 1950, 15, 680-684. ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 6,06 (qq, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,98 (dq, 3H), 1,89 (quinteto, 3H).			

15

20

Ejemplo 23 (procedimiento general)

25

Preparación de ingenol-3-angelato a partir de ingenol-5,20-acetonido-3-angelato

30

[0176] Se disolvió ingenol-5,20-acetonido-3-angelato (15 mg, 35 μmol)/suspendido en el solvente orgánico (331 μL) a 20°C. Se añadió una solución del catalizador en agua (17 ml) con agitación dando como resultado una concentración de 0,1 M Con respecto al ingenol-5,20-acetonido-3-angelato. Para ácido fórmico/agua (95: 5), ácido acético/agua (95: 5) y ácido trifluoroacético/agua (95: 5), se disolvió ingenol-5,20-acetonido-3-angelato en la mezcla de disolventes. El progreso de la reacción se controló por TLC y espectroscopia ¹H RMN. La distribución del producto y las condiciones de reacción para los ejemplos 23 se muestran en la tabla 11A Los productos se muestran en la tabla 11B

35

Tabla 11A

40

45

50

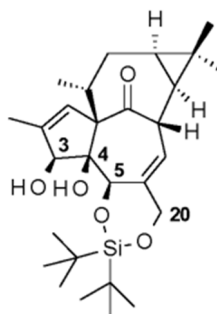
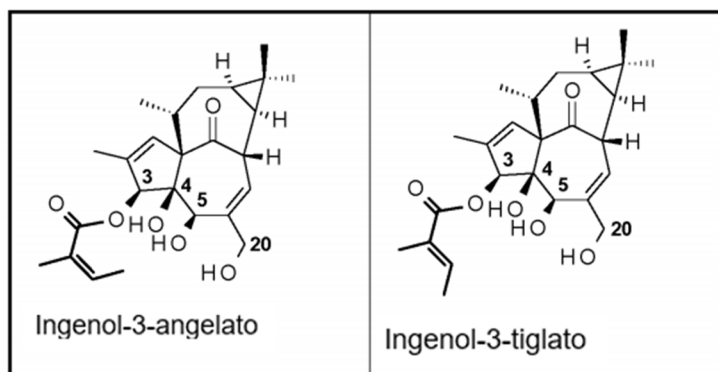
55

60

65

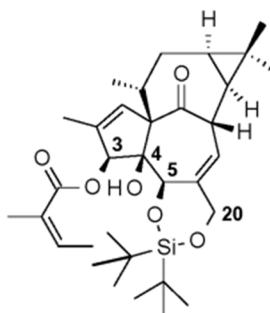
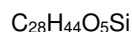
Catalizador	pK _a	Relación molar ^b	Solvente	Temp °C	Conversión completa (E)/(Z) ^a (días)	Después de n días (E)/(Z) ^a (días)	Comentario
HCl	-8,0	1	THF/H ₂ O 95: 5	20	5:95 (4)	19:81 (11)	Limpiar
HCl	-8,0	1	MeOH/H ₂ O 95: 5	20	3:97 (<1)	6:94 (2)	Limpiar
HCl	-8,0	1	IPA/H ₂ O 95: 5	20	3:97 (3)	14:86 (11)	Limpiar
MSA	-2,6	2	THF/H ₂ O 95: 5	20	2:98 (3)	2:98 (4)	Limpiar
MSA	-2,6	2	IPA/H ₂ O 95: 5	20	2:98 (2)	3:97 (10)	Limpiar
AG 50WX2 catión interc. resina	-2,6	2	IPA/H ₂ O 95: 5	20	2:98 (2)	3:97 (13)	Limpiar
TFA	-0,25	6,5	IPA/H ₂ O 95: 5	20	3:97 (>4)	3:97 (4)	Esterificación ^c
TFA	-0,25	124	TFA/H ₂ O 95: 5	20	N/A	N/A	Dec. ^d
H 3 PO 4	2,12	12	IPA/H ₂ O 95: 5	30	2:98 (7)	2:98 (10)	Limpiar
HCOOH	3,77	252	HCOOH/H ₂ O 95: 5	20	N/A	N/A	Dec. ^d
AcOH	4,76	166	AcOH/H ₂ O 95: 5	20	2:98 (>4)	2:98 (4)	Esterificación ^c
^a Las relaciones (E)/(Z) se estimaron mediante espectroscopia de ¹ H RMN. a (E)/(Z) ≥ 2:98 debido a un contenido de 1-2% I-5,20-A-3-Tig en I-5,20-A-3-Ang. ^b Número de moles de catalizador en relación con I-5,20-A-3-Ang. ^c Formación de éster entre el catalizador y la posición 20 de ingenol. ^d Descomposición. La relación (E)/(Z) es la relación I-3-Tig/I-3-Ang							

Tabla 11B

Ejemplo 24Ingenol-5,20-(di(*tert*-butil)silileno)-éter (Compuesto 20)

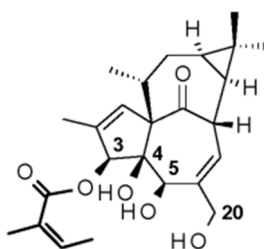
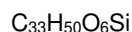
[0177] A una solución de ingenol (50,4 mg, 0,145 mmol) y 2,6-lutidina (46,7 mg, 0,436 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,25 mL) se añadió di(*tert*-butil)sililo bis(trifluorometanosulfonato) (76,6 mg, 0,174 mmol) a 0°C. La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonil de sodio. La mezcla se extrajo luego dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (heptano/acetato de etilo 1:0 → 1:1), dando el compuesto del título (35,7 mg, 50%) como una espuma blanca.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,96 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,33 -4,18 (m, 4H), 3,89 (s, 1H), 2,57 - 2,30 (m, 2H), 1,87 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,76 (ddd, J = 15,8, 6,3, 3,9 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02-0,95 (m, 22H), 0,90 (dd, J = 11,8, 8,4 Hz, 1H), 0,75 - 0,61 (m, 1H).

Ejemplo 25Ingenol-5,20-(di(*tert*-butil)silileno)-éter-3-angelato (Compuesto 21)

[0178] Una mezcla de ingenol-5,20-(di(*tert*-butil)silileno)-éter (35,5 mg, 0,073 mmol), [(*Z*)-2-metilbut-2-enoil] 2,4,6-triclorobenzoato (29,7 mg, 0,097 mmol) e hidrogenocarbonil de sodio (10,2 mg, 0,12 mg) en tolueno (0,3 ml) se agitó

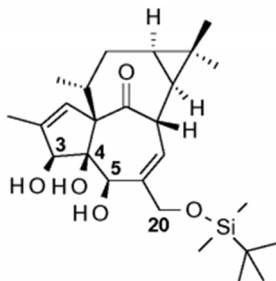
en atmósfera de argón a 100°C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con tolueno. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo 1:0 → 4:1), dando el compuesto del título como una espuma blanca (23,4 mg, 56%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,10-5,96 (m, 3H), 5,67 (s, 1H), 4,49 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,35-4,21 (m, 3H), 3,64 (s, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,46 - 2,27 (m, 1H), 2,01 -1,93 (m, 3H), 1,91 (dq, J = 3,0, 1,5 Hz, 3H), 1,82 -1,65 (m, 4H), 1,10-1,04 (m, 15H), 1,03 - 0,95 (m, 12H), 0,94 - 0,84 (m, 1H), 0,67 (ddd, J = 10,1, 8,4, 6,4 Hz, 1H).



Ejemplo 26

Ingenol-3-angelato

[0179] A una solución de ingenol-5,20-(di(*tert*-butilo)silileno)-ether-3-angelato (10,3 mg, 0,018 mmol) en tetrahidrofurano (0,1 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 m en tetrahidrofurano, 0,054 mmol) en atmósfera de argón a -20°C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (heptano/acetato de etilo 4:1 → 1:1), dando el compuesto del título (2,2 mg, 29%).



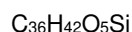
Ejemplo 27

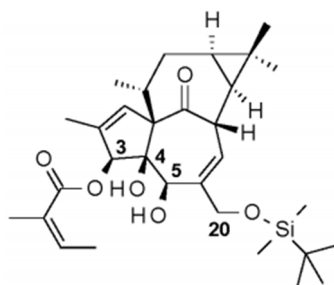
Ingenol-20-(*tert*-butildimetilsilil)-éter (Compuesto 22)

[0180] A una solución de ingenol (66,2 mg, 0,15 mmol) y 2,6-lutidina (48,2 mg, 0,45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,25 ml) se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (27,1 mg, 0,18 mmol). La solución se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La reacción no fue completa. Se añadieron 2,6-Lutidina (16,1 mg, 0,15 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (18,1 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se recogió en solución acuosa de hidrogenocarbonil de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo 3:1), proporcionando un producto impuro. Este producto impuro se sometió a una purificación cromatográfica adicional (diclorometano/acetato de etilo 19:1 → 10:1), dando el compuesto del título como una espuma blanca (65,8 mg, 95%).

[0181] Véase también: Opferkuch, HJ y col., Z. Naturforsch. 1981, 36b, 878 a 887 (compuesto 10)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,11-5,94 (m, 1H), 5,96 - 5,84 (m, 1H), 4,44 (s ancho, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,29 - 4,07 (m, 3H), 4,01 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 1H), 2,32 (ddd, J = 15,6, 9,1, 3,0 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,75 (ddd, J = 15,7, 6,2, 4,8 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (dd, J = 7,6, 5,3 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,88 - 0,80 (m, 1H), 0,78 - 0,60 (m, 1H), 0,08 (d, J = 1,3 Hz, 6H)

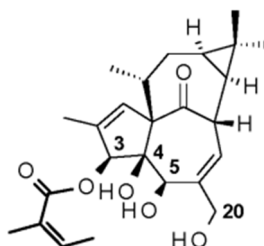
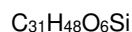




Ejemplo 28

15 Ingenol-20-(*tert*-butildimetilsilil)-éter-3-angelato (Compuesto 23)

[0182] Una mezcla de ingenol-20-(*tert*-butildimetilsilil)-éter (61,6 mg, 0,133 mmol), [(*Z*)-2-metilbut-2-enoil] 2,4,6-triclorobenzoato (54,4 mg, 0,177 mmol) y sodio hidrogenocarbonil (16,8 mg, 0,20 mmol) en tolueno (0,55 ml) se agitó en atmósfera de argón a 100°C durante 17 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con tolueno. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (heptano/acetato de etilo 89:11 → 78:22), dando el compuesto del título como una espuma blanca (14,4 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,08 (qd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 6,03 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,29 -4,07 (m, 3H), 4,01 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,69 - 2,51 (m, 1H), 2,33 (ddd, J = 15,6, 9,6, 3,0 Hz, 1H), 2,03 -1,95 (m, 3H), 1,97 -1,85 (m, 3H), 1,82 -1,65 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 - 0,80 (m, 10H), 0,67 (td, J = 9,4, 6,4 Hz, 1H), 0,07 (s, 6H).



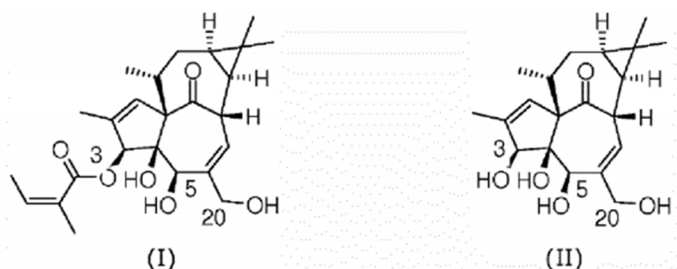
40 Ejemplo 29

Ingenol-3-angelato

[0183] Ingenol-20-(*tert*-butildimetilsilil)-éter-3-angelato (14,4 mg, 0,026 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,07 ml). A esta solución se le añadió ácido clorhídrico en metanol (12,5 mM, 0,07 ml) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h y luego se sometió a cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo 2:1 → 1:1), dando el compuesto del título (4,6 mg, 40%) y el material de partida (4,4 mg).

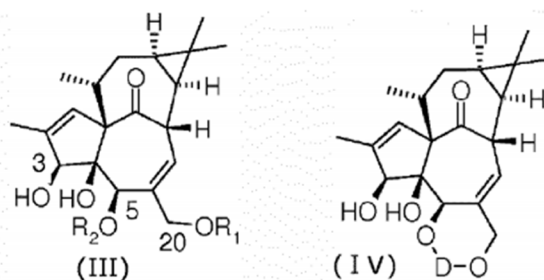
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir ingenol-3-angelato (2-metil-2(Z)-ácido butenoico (1*aR*,2*S*,5*R*,5*aS*,6*S*,8*aS*,9*R*,10*aR*)-5,5^a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1*a*,2,5,5*a*,6,9,10,10*a*-octahidro-1H-2,8*a*-metanociclopenta[*a*]ciclopropa[*e*]ciclododecen-6-ilo éster) (I) de ingenol (II)



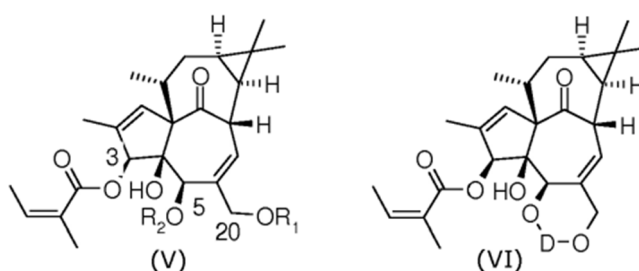
que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar uno o ambos grupos hidroxilo en las posiciones 5 y 20 de ingenol con agentes protectores de hidroxilo adecuados, iguales o diferentes, para obtener un compuesto de la fórmula general (III) o (IV)



en donde R₁ representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y R₂ representa hidrógeno o un hidroxilo grupo protector, con la condición de que no ambos R₁ y R₂ representan hidrógeno, o en donde D representa un grupo protector dihidroxilo

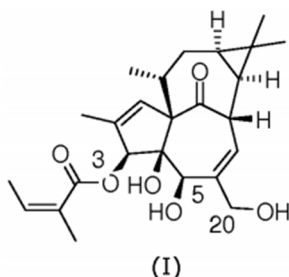
(b) esterificación del grupo hidroxilo en la posición 3 de los compuestos (III) o (IV) para obtener compuestos de la fórmula general (V) o (VI)



en donde R₁, R₂ y D son como se describieron anteriormente, y en donde el paso (b) comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV) con:

- (i) metil angelato,
- (ii) cloruro de angeloilo en presencia de una base, en un disolvente adecuado,
- (iii) anhídrido de ácido angélico, o
- (iv) un anhídrido mixto de ácido angélico;

y
(c) eliminar los grupos protectores de hidroxilo R₁ o R₂, o R₁ y R₂, o D de los compuestos (V) o (VI) para obtener ingenol-3-angelato (I).



2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₁ representa hidrógeno o un éter, acetal, cetal, éter de sililo, éster, carbonil, o un grupo protector de hidroxilo derivado sulfenato, y R₂ representa hidrógeno o un éter, acetal, cetal, éter de sililo, éster, carbonil o un grupo protector de hidroxilo derivado de sulfenato.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D representa un acetal, cetal, diacetal, dicetal, orto éster, sililo, boronato o un grupo protector de dihidroxilo derivado de carbonilo.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o [(3,4-dimetoxibencil)oxi] metilo, guaiacolmetilo, 2-metoxietoximetilo, tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, alilo, prenilo, *p*-metoxibencilo, trifenilmetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trietilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, *tert*-butildifenilsililo, trifenilsililo, acetilo, cloroacetilo, fenoxiacetilo o angelolo.

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 4, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o [(3,4-dimetoxibencil)oxi] metilo, guaiacolmetilo, 2-metoxietoximetilo, tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, alilo, prenilo, *p*-metoxibencilo, trifenilmetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trietilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, *tert*-butildifenilsililo, trifenilsililo, acetilo, cloroacetilo, fenoxiacetilo o angelolo.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en donde D se selecciona del grupo que consiste en isopropilideno, ciclopentilideno, ciclohexilideno, *p*-metoxibencilideno, metoximetileno, 2-oxociclopentilideno, 2,3-dimetoxibutano -2,3-di-ilo, 1,2-dimetoxiciclohexan-1,2-di-ilo, octahidro-[2,2']-bipiran-2,2'-di-ilo, di-*tert*-butilsilileno, 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno), fenil boronato, 3-pentilideno, 2,4-dimetil-3-pentilideno, 2,6-dimetil-4-heptilideno, 3,3-dimetil-2-butilideno, 1-fenil-1-etilideno, bencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 4-nitrobencilideno, 2,4,6-trimetilbencilideno, 2,2-dimetil-1-propilideno, etoximetileno o isopropoximetileno.

7. Un método según la reivindicación 6, en donde D es isopropilideno.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 4 en donde R₁ representa un grupo protector de hidroxilo y R₂ representa hidrógeno.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 4 o 5, en donde la etapa (b) comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV), con angelato de metilo, cloruro de angelolo, anhídrido de ácido angélico, [(*Z*)-2-metilbut-2-enoil] 2,4,6-triclorobenzoato o anhídrido 4-nitrobenzoilo de angelolo.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 4 o 5, en donde la etapa (b) comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV) con cloruro de angelolo, anhídrido de ácido angélico, [(*Z*)-2-metilbut-2-enoil] 2,4,6-triclorobenzoato o anhídrido 4-nitrobenzoilo de angelolo.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 4 o 5, en donde la etapa (b) comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV) con anhídrido de ácido angélico:

(i) sin un catalizador; o

(ii) en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, un ácido tal como ácido perclórico o un ácido de Lewis tal como triflato de escandio (III) o triflato de bismuto (III); o

(iii) en presencia de una base tal como hidrogenocarbonil de sodio, trietilamina, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, piridina, carbonil de cesio o 4-(dimetilamino)piridina;

en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, MeCN, piridina o metil *tert*-butilo éter.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la etapa (b) comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV) con anhídrido de ácido angélico en el presente de una base seleccionada de hidrogenocarbonil de sodio, trietilamina, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, piridina, carbonil de cesio y 4-(dimetilamino)piridina.

5 **13.** Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en donde la etapa (b) comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV) con un anhídrido de ácido angélico mixto seleccionado entre anhídrido 2,4,6-triclorobenzoilo de angeloilo, [(Z)-2-metilbut-2-enoil] 2,4,6-triclorobenzoato y anhídrido de 4-nitrobenzoilo de angeloilo:

(i) sin catalizador; o

(ii) en presencia de un catalizador ácido que usa un ácido tal como ácido perclórico o un ácido de Lewis tal como triflato de escandio (III) o triflato de bismuto (III); o

10 (iii) en presencia de una base tal como hidrogenocarbonil de sodio o trimetilamina; en un solvente adecuado tal como tolueno.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en donde la etapa (b) comprende hacer reaccionar el compuesto (III) o (IV) con cloruro de angeloilo.

15 **15.** Un método según la reivindicación 14, en donde la esterificación por reacción con cloruro de angeloilo tiene lugar: en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, hexametildisilazida de litio o 4-(dimetilamino)piridina; en un solvente adecuado tal como piridina o tetrahidrofurano.

20 **16.** Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 9-15, en donde el compuesto de fórmula general (IV) se elige del grupo que consiste en

Ingenol-5,20-(3-pentiliden)-cetal,

Ingenol-5,20-(2,4-dimetil-3-pentiliden)-cetal,

Ingenol-5,20-(2,6-dimetil-4-heptiliden)-cetal,

25 Ingenol-5,20-ciclopentilideno-cetal,

Ingenol-5,20-ciclohexilideno-cetal,

Ingenol-5,20-(3,3-dimetil-2-butilideno)-cetal,

Ingenol-5,20-(1-fenil-1-etilideno)-cetal,

Ingenol-5,20-bencilideno-acetal,

Ingenol-5,20-(4-metoxibencilideno)-acetal,

30 Ingenol-5,20-(2,4-dimetoxibencilideno)-acetal,

Ingenol-5,20-(4-nitrobenciliden)-acetal,

Ingenol-5,20-(2,4,6-trimetilbenciliden)-acetal,

Ingenol-5,20-(2,2-dimetil-1-propilideno)-acetal,

Ingenol-5,20-metil-ortoformiato,

35 Ingenol-5,20-etil-ortoformiato,

Ingenol-5,20-(prop-2-ilo)-ortoformiato,

Ingenol-5,20-(di(*terc*-butil)silileno)-éter

40

45

50

55

60

65