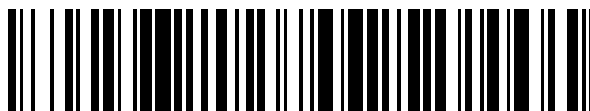


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 814**

51 Int. Cl.:

<b>C07K 7/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 295/26</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/223</b>	(2006.01)	<b>C07F 9/40</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/47</b>	(2006.01)	<b>C07K 5/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5375</b>	(2006.01)	<b>C07K 5/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/662</b>	(2006.01)	<b>C07K 14/81</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)	<b>C12N 9/64</b>	(2006.01)
<b>C07C 237/12</b>	(2006.01)		
<b>C07C 237/20</b>	(2006.01)		
<b>C07C 317/48</b>	(2006.01)		
<b>C07D 215/14</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2009 PCT/CA2009/000696**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2009 WO09140765**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2009 E 09749369 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2288615**

54 Título: **Inhibidores selectivos de caspasa y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**21.05.2008 US 128253 P**

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

**06.11.2017**

73 Titular/es:

**GENESIS TECHNOLOGIES LIMITED (100.0%)  
CGI Tower 2nd Floor, Warrens  
St. Michael BB22026, BB**

72 Inventor/es:

**AHLFORS, JAN-ERIC y  
MEKOUAR, KHALID**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 640 814 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

Inhibidores selectivos de caspasa y usos de los mismos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos químicos y a sus usos farmacéuticos. Más en particular, la invención se refiere a inhibidores selectivos de caspasas y a sus usos en la prevención y/o el tratamiento de diferentes enfermedades y afecciones en sujetos.

**Antecedentes de la invención**

10 Las caspasas comprenden una familia de enzimas cisteína proteasa con un papel bien conocido como mediadores clave en las rutas de señalización de la apoptosis y desmontaje celular. La enzima convertidora de interleuquina (ICE), también conocida como Caspasa-1, fue la primera caspasa identificada. En seres humanos, se han identificado adicionalmente otras 11 caspasas conocidas. Las caspasas se han clasificado en dos grupos generales de acuerdo con sus efectos: caspasas proapoptóticas (caspasa-2, 3, 6, 7, 8, 9, 10) y caspasas proinflamatorias (caspasa-1, 4, 5, 11, 12). Las caspasas proapoptóticas se han dividido en iniciadoras (caspasa 2, 8, 9, 10) también conocidas como grupo II, y ejecutoras (caspasa 3, 6, 7) del proceso apoptótico o grupo III. La enzima convertidora de interleuquina (ICE), también conocida como Caspasa-1, tiene solamente un papel proinflamatorio.

15 Cada vez hay más pruebas que demuestran que las caspasas desempeñan un papel en patologías muy diversas. Por ejemplo, se sabe que las caspasas propapoptóticas están implicadas en la patogénesis de muchos trastornos cardiovasculares. Algunas caspasas propapoptóticas, tales como la caspasa-8, también tienen una función no apoptótica que puede contribuir a la progresión tumoral. La caspasa-1 tiene un importante papel en la respuesta a la infección por patógenos, así como en los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios. Además, la actividad de la caspasa-1 está aumentada en las retinas de los pacientes diabéticos y constituye un regulador crítico de la muerte celular programada de cardiomiocitos en el corazón mamíferos. Las caspasas también tienen un papel en las enfermedades neurodegenerativas y en los traumatismos. Por ejemplo, se ha demostrado que la cascada de la caspasa-3 se activa intensamente en respuesta a la lesión traumática de lesiones de médula espinal. Finalmente, la activación de las caspasa-1 y caspasa-3 en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la activación de las caspasas 7, 8, y 9 en un modelo de ratón en un estadio final de la ELA también se ha notificado. Se han notificado mayores niveles de apoptosis y de actividad caspasa (especialmente caspasa-3) frecuentemente observados en sitios de daño celular tanto en enfermedades agudas (por ejemplo, septicemia, infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico, lesión de médula espinal (SCI), lesión cerebral traumática (TBI)) como en enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington, así como en la esclerosis múltiple (EM)).

20 Puesto que las caspasas están implicadas en numerosas enfermedades, se han desarrollado diferentes compuestos y procedimientos para inactivarlas. Por ejemplo, el inhibidor irreversible de la caspasa de amplio espectro benciloxicarbonil-Val-Ala-Asp-fluorometilcetona (z-VAD-fmk) resultó ser protector, y bloquea de forma eficaz la lesión hepática mediada por el receptor de muerte en modelos animales (Rodríguez y col. (1996), J Exp Med. 1996 Nov 1; 184(5):2067-72). El infarto de miocardio y la muerte de miocitos resultante mejoró mediante z-VAD-fmk e inhibidores peptídicos relacionados en modelos animales (Yaoita y col., 1998) Circulation 97: 276-281). También se han realizado muchos esfuerzos para identificar inhibidoras de la peptidasa. Por ejemplo, Hanzlik y Thompson (J. Med. Chem. (1984), 27(6), 711-712) describen ésteres de aminoácidos vinílogos para inactivar las tiol proteasas. Thompson y col. (J. Med. Chem. (1986), 29(1), 104-111) describen aminoácidos modificados en el carboxilo y péptidos como inhibidores de la proteasa. Liu y Hanzlik han preparado una serie de aceptores de peptidilo de Michael con diferentes grupos electroatrayentes que tienen diferentes grupos de reconocimiento y unión como inactivadores contra papaína, un miembro de la familia de la cisteína proteinasa. De forma análoga, las patentes de Estados Unidos n.º 5.976.858 y 6.287.840 de Palmer wt y col. describen inhibidores irreversibles de la cisteína proteasa que contienen grupos vinilo conjugados con grupos electroatrayentes. Sin embargo, estos y otros compuestos no son eficaces contra las caspasas, ya que las caspasas se clasifican entre las endopeptidasas más específicas.

25 Dado su papel en varias enfermedades y dolencias, existe necesidad de compuestos capaces de dirigirse selectivamente bien a una caspasa específica o a un grupo de caspasas. Existe también necesidad de composiciones farmacéuticas y procedimientos eficaces para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la caspasa.

30 La presente invención resuelve estas necesidades de terapias novedosas, nuevos procedimientos de tratamiento, compuestos, y composiciones farmacéuticas.

35 Los rasgos adicionales de la invención serán evidentes a partir de la revisión de la divulgación, figuras y descripción de la invención siguiente.

**Breve resumen de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de la Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento, composiciones de las mismas, y procedimientos para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con la caspasa en sujetos. Los aspectos particulares de la invención se refieren al uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de la Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento.
- 10 También se describen en el presente documento compuestos de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I, tal como se define en el presente documento, composiciones de las mismas, y procedimientos para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con la caspasa en sujetos. Los aspectos particulares de la invención se refieren al uso de compuestos de acuerdo con la Fórmula IA, tal como se ha definido en el presente documento.
- 15 Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la caspasa en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por cualquiera de la Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento.
- 20 También se describe en el presente documento un procedimiento para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la caspasa en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula I, tal como se ha definido en el presente documento.
- 25 Un aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de la Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la caspasa en un sujeto que lo necesita.
- También se describe en el presente documento el uso de un compuesto representados mediante la Fórmula I, tal como se define en el presente documento, para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la caspasa en un sujeto que lo necesita.
- 30 Otro aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de la Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la caspasa en un sujeto que lo necesita.
- También se describe en el presente documento el uso de un compuesto representados mediante la Fórmula I, tal como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la caspasa en un sujeto que lo necesita.
- 35 Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para tratar un exceso de apoptosis afectado por la actividad caspasa en una célula o en un tejido, comprendiendo el procedimiento: poner en contacto la célula o el tejido con una cantidad eficaz de uno o más compuestos representados por cualquiera de la Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento, de forma que se trate el exceso de apoptosis.
- También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar un exceso de apoptosis afectado por la actividad caspasa en una célula o en un tejido, comprendiendo el procedimiento: poner en contacto la célula o el tejido con una cantidad eficaz de uno o más compuestos representados por la Fórmula IA, tal como se define en el presente documento, de forma que se trate el exceso de apoptosis.
- 40 Un aspecto particular de la invención se refiere al uso de un compuesto representado por cualquiera de la Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la apoptosis.
- También se describe en el presente documento el uso de un compuesto representados mediante la Fórmula I, tal como se define en el presente documento para su uso en enfermedades mediadas por la apoptosis.
- 45 Las enfermedades relacionadas con la caspasa, tal como se definen en el presente documento, se seleccionan entre el grupo que consiste de enfermedades mediadas por la apoptosis, enfermedades mediadas por IL-1, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades proliferativas, enfermedades infecciosas, enfermedades degenerativas, trastornos de la retina, peritonitis inflamatoria, artrosis, pancreatitis, asma, síndrome de dificultad respiratoria, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, enfermedad de Grave, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, soriasis, dermatitis, enfermedad de injerto frente al hospedador, rechazo al trasplante, osteoporosis, leucemias y trastornos relacionados, enfermedades relacionadas con el mieloma múltiple, melanomas metastásicos, sarcoma de Kaposi, septicemia, choque séptico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, epilepsia, isquemia de miocardio, cardiopatía aguda y crónica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, encefalitis relacionada con el VIH, envejecimiento, daño neuronal por ictus, colitis ulcerosa, lesión cerebral
- 55

traumática, lesión de la médula espinal, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis G, enfermedades relacionadas con el hígado, enfermedad renal e infección por VIH.

Los ejemplos específicos de los compuestos de acuerdo con la invención se representan en la **Tabla 1**.

5 La invención también proporciona procedimientos y estrategias para direccionamiento hacia las caspasas. En una realización, el enfoque consiste en diseñar un sustrato suicida que conduce a una inhibición permanente de la caspasa. Preferentemente, el enfoque consiste en diseñar un sustrato que las caspasas puedan reconocer suficientemente, especialmente una o más caspasa(s) específica(s), para unirse a los mismos, para potencialmente escindirse en una posición específica de una forma que consiga que la enzima caspasa quede unida irreversiblemente al sustrato, produciendo de esta forma una inhibición permanente de la caspasa. En algunas 10 realizaciones, los sustratos suicidas de la presente invención son grupos electroatrayentes (GEA) vinílicos.

Otros aspectos de la invención serán evidentes para un experto en la materia a partir de la siguiente descripción, y de las reivindicaciones y generalizaciones incluidas en la misma.

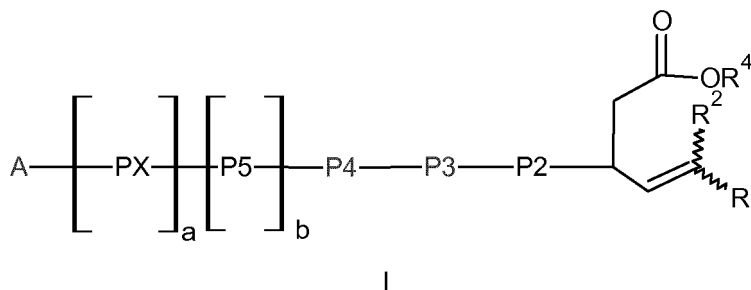
**Descripción detallada de la invención**

**A) Panorama general de la invención**

15 Los presentes inventores han descubierto compuestos que tienen propiedades farmacéuticas beneficiosas, y dichos compuestos pueden ser eficaces para su uso en enfermedades mediadas por la caspasa tales como septicemia, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, lesión de médula espinal (SCI), lesión cerebral traumática (TBI) y en enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple (MS) y enfermedades de Alzheimer, Parkinson, y Huntington).

**B) Compuestos de la invención**

De una manera general, lo que se describe en el presente documento es un compuesto representado por la Fórmula I

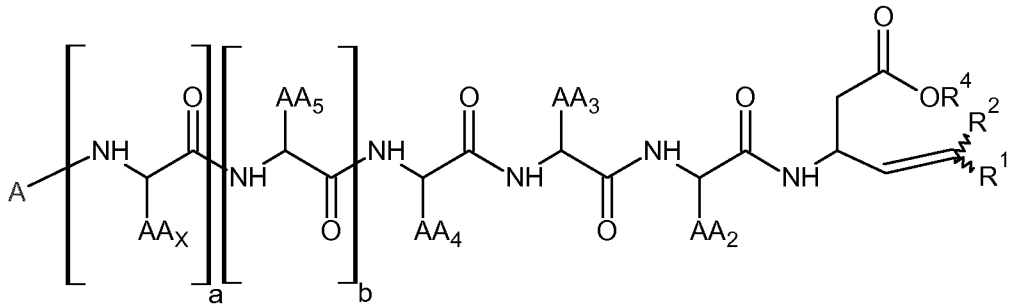


25 en la que A, PX, P5, P4, P3, P2, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, a y b son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento; o un profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable para permitir que el fármaco penetre en la membrana celular, o el compuesto está marcado con una marca detectable o una etiqueta de afinidad del mismo.

30 La línea "-", cuando se encuentra entre P2, P3, P4, P5 y PX representa un enlace peptídico o un enlace peptidomimético; los restos de aminoácido PX, P5, P4, P3, P2 están unidos normalmente por un enlace peptídico, es decir, un grupo carbamoilo peptídico, es decir -CONH-. Sin embargo, también se contemplan los enlaces peptidomiméticos, tales como CH<sub>2</sub>-NH, CO-CH<sub>2</sub>, azapéptidos, y enlaces retroinvertidos.

Los R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> que están unidos al grupo vinilo pueden estar tanto en la configuración cis como en la configuración trans, tal como se representa mediante líneas onduladas. En un ejemplo, R<sup>1</sup> se configura para que sea trans, de forma que la capacidad electroatrayente del grupo R<sup>1</sup> queda estabilizada.

35 La invención se refiere compuestos de Fórmula IA:



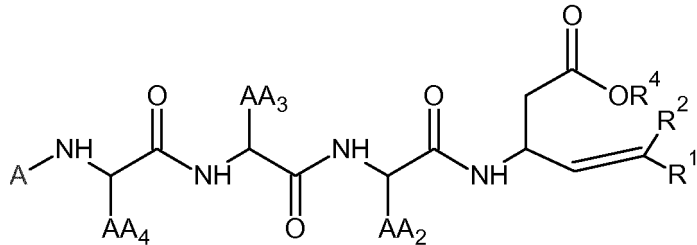
IA

en la que A, AA<sub>x</sub>, AA<sub>5</sub>, AA<sub>4</sub>, AA<sub>3</sub>, AA<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, a y b son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento;  
o una sal farmacéuticamente aceptable para permitir que el fármaco penetre en la membrana celular, o el compuesto está marcado con una marca detectable o una etiqueta de afinidad del mismo.

5

También se describen en el presente documento profármacos de los compuestos de la invención.

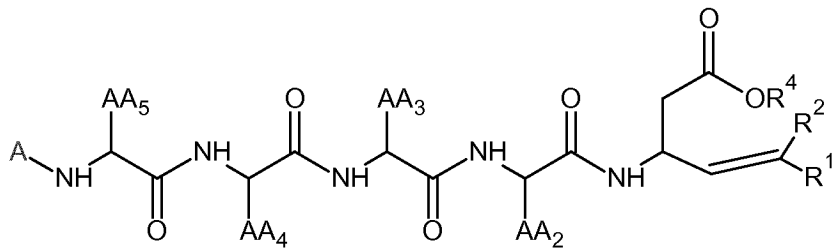
Por lo tanto, cuando a y b son ambos 0, la presente invención incluye compuestos de Fórmula II:



II

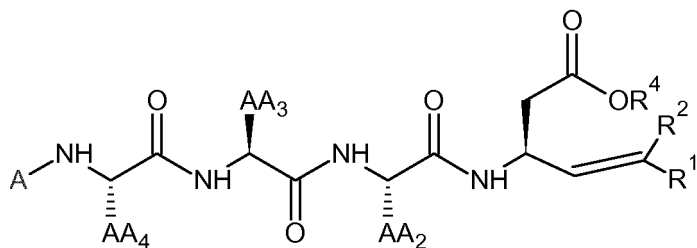
en la que A, AA<sub>4</sub>, AA<sub>3</sub>, AA<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento. Además, cuando a es 0 y b es 1, la presente invención incluye compuestos de Fórmula III

10



III

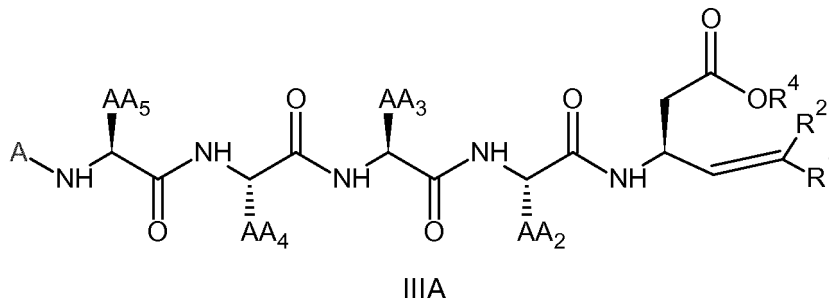
en la que A, AA<sub>5</sub>, AA<sub>4</sub>, AA<sub>3</sub>, AA<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento. Un subconjunto de compuestos de Fórmula II incluye compuestos de Fórmula IIA:



IIA

en la que A, AA<sub>4</sub>, AA<sub>3</sub>, AA<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Un subconjunto de compuestos de Fórmula III incluye compuestos de Fórmula IIIA:



5 en la que A, AA<sub>5</sub>, AA<sub>4</sub>, AA<sub>3</sub>, AA<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

**a y b:**

En un subconjunto de compuestos de la invención, a es 0 o 1; y b es 0 o 1 con la condición de que cuando b es 0, a es 0.

10 En un ejemplo, a y b son ambos 0.

En otro ejemplo, a es 0 y b es 1.

**A:**

En un subconjunto, A es

- 15
- 1) H,
  - 2) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
  - 3) arilo,
  - 4) heteroarilo,
  - 5) heterociclilo,
  - 6) PhCH<sub>2</sub>OC(O)-;
  - 20 7) R<sup>3</sup>-C(O)O-, o
  - 8) R<sup>3</sup>-S(O)<sub>2</sub>-;

en la que R<sup>3</sup> es

- 25
- 1) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
  - 2) arilo,
  - 3) heteroarilo, o
  - 4) heterociclilo.

En un ejemplo, A es H.

En un ejemplo, A es R<sup>3</sup>-OC(O)-.

En un ejemplo, A es PhCH<sub>2</sub>OC(O)-.

30 **R<sup>1</sup>:**

En un subconjunto, R<sup>1</sup> es un grupo electroatrayente (GEA) seleccionado entre

- 35
- 1) arilo,
  - 2) heteroarilo,
  - 3) heterociclilo,
  - 4) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-R<sup>20</sup>,
  - 5) SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
  - 6) SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,
  - 7) SOR<sup>5</sup>,
  - 8) SONHR<sup>5</sup>,
  - 40 9) SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>,
  - 10) CN,

- 11)  $\text{CO}_2\text{R}^5$ ,
- 12)  $\text{COR}^5$ ,
- 13)  $\text{PO}_3\text{R}^5$ ,
- 14)  $\text{PO}(\text{OR}^5)_2$ , o
- 15)  $\text{PO}(\text{OR}^5)$ ,

5

en la que el arilo, el heteroarilo, o el heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^{30}$ .

**R<sup>2</sup>:**

En un subconjunto,  $\text{R}^2$  es

- 1)  $\text{R}^1$ ; o
- 2) H,
- 3) halógeno,
- 4) haloalquilo,
- 5) alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,
- 6) alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,
- 7) cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_7$ ,
- 8)  $\text{OR}^9$ ,
- 9)  $\text{OCOR}^6$ ,
- 10)  $\text{OCO}_2\text{R}^6$ ,
- 11)  $\text{NR}^7\text{R}^6$ ,
- 12)  $\text{NHSO}_2\text{R}^6$ ,
- 13)  $\text{NHCOR}^6$ ,
- 14) arilo,
- 15) heteroarilo, o
- 16) heterociclilo;

10

15

20

25

en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

En un ejemplo,  $\text{R}^2$  es H.

En otro ejemplo,  $\text{R}^2$  es halógeno.

30 En otro ejemplo más,  $\text{R}^2$  es Cl.

**R<sup>4</sup>:**

En un subconjunto,  $\text{R}^4$  es

- 1) H, o
- 2) metilo, etilo, propilo, o terc-butilo.

35 En un ejemplo,  $\text{R}^4$  es H.

**R<sup>5</sup>:**

En un subconjunto,  $\text{R}^5$  es

- 1) H,
- 2) alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,
- 3) alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,
- 4) cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_7$ ,
- 5) arilo,
- 6) heteroarilo,
- 7) heterociclilo, o
- 8) cualquier resto aminoácido (D) o (L) opcionalmente protegido.

40

45

**R<sup>6</sup>:**

En un subconjunto,  $\text{R}^6$  es

- 1) cualquier resto aminoácido (D) o (L),
- 2) alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,
- 3) cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_7$ ,
- 4) arilo,

50

- 5) heteroarilo, o
- 6) heterociclilo,

en el que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{10}$ ; y en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{20}$ .

5  **$R^7$  y  $R^8$ :**

En un subconjunto,  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente de:

- 1) H,
- 2) alquilo  $C_1-C_6$ ,
- 3) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,
- 10 4) haloalquilo,
- 5) arilo,
- 6) heteroarilo, o
- 7) heterociclilo,

15 en la que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{10}$ , y el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{20}$ .

**$R^9$ :**

En un subconjunto,  $R^9$  es

- 1) H,
- 2) alquilo  $C_1-C_6$ ,
- 20 3) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,
- 4) arilo,
- 5) heteroarilo, o
- 6) heterociclilo,

25 en el que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{10}$ ; y en el que el arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{20}$ .

**$R^{10}$ :**

En un subconjunto,  $R^{10}$  se selecciona independientemente de:

- 1) halógeno,
- 2) alquilo  $C_1-C_6$ ,
- 30 3) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,
- 4) haloalquilo,
- 5) arilo,
- 6) heteroarilo,
- 35 7) heterociclilo,
- 8)  $OR^9$ ,
- 9)  $S(O)_mR^9$ ,
- 10)  $NR^7R^8$ ,
- 11)  $COR^9$ ,
- 12)  $C(O)OR^9$ ,
- 40 13)  $OC(O)R^9$ ,
- 14)  $SC(O)R^9$ ,
- 15)  $CONR^7R^8$ , o
- 16)  $S(O)_2NR^7R^8$ ;

45 en la que  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento; m es un número entero de 0, 1, o 2.

**$R^{20}$ :**

En un subconjunto,  $R^{20}$  se selecciona independientemente de:

- 1) halógeno,
- 2)  $NO_2$ ,
- 3) CN,
- 4) alquilo  $C_1-C_6$ ,
- 5) haloalquilo,
- 50 6) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,



- 7)  $OR^7$ ,
- 8)  $NR^7R^8$ ,
- 9)  $SR^7$ ,
- 10) arilo,
- 11) heteroarilo,
- 12) heterociclilo,
- 13)  $SO_2R^5$ ,
- 14)  $SO_3R^5$ ,
- 15)  $SOR^5$ ,
- 16)  $SONHR^5$ ,
- 17)  $SO_2NHR^5$ ,
- 18)  $PO_3R^5$ ,
- 19)  $PO(OR^5)_2$ ,
- 20)  $PO(OR^5)$ ,
- 21)  $COR^7$ ,
- 22)  $CO_2R^7$ ,
- 23)  $S(O)_mR^7$ ,
- 24)  $CONR^7R^8$ , o
- 25)  $S(O)_2NR^7R^8$ ,

en la que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^6$ ; y en la que el arilo, el heteroarilo, o el heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^{30}$ , en la que  $R^7$ ,  $R^8$  y  $m$  son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

**$R^{30}$ :**

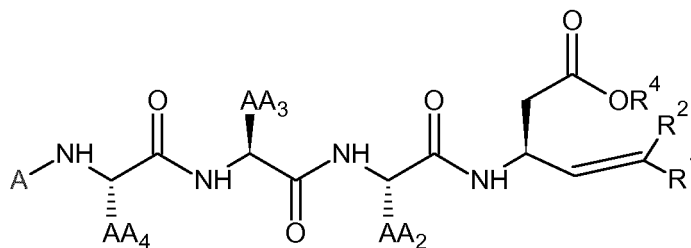
En un subconjunto,  $R^{30}$  es

- 1)  $NO_2$ ,
- 2) alqueno  $C_2-C_6-R^{20}$ ,
- 3)  $SO_2R^5$ ,
- 4)  $SOR^5$ ,
- 5)  $SONHR^5$ ,
- 6)  $SO_2NHR^5$ ,
- 7)  $CN$ ,
- 8)  $CO_2R^5$ ,
- 9)  $COR^5$ ,
- 10)  $PO_3R^5$ ,
- 11)  $PO(OR^5)_2$ , o
- 12)  $PO(OR^5)$ ;

en la que  $R^5$  y  $R^{20}$  son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

### Inhibidores de la caspasa 3

La presente invención incluye compuestos de Fórmula IIA:



IIA

en la que

$AA_2$  es la cadena lateral del aminoácido de Val, Leu, Pro, Met, Ala, Thr, His.

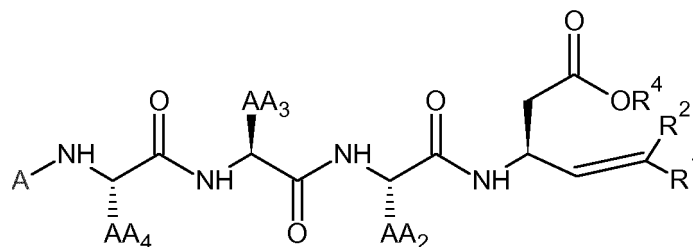
$AA_3$  es la cadena lateral del aminoácido de Trp, Tyr, Ala, Asp, Glu, Gln, Phe, Ser, Thr, Val, Tyr, Gly, Leu; o  $AA_3$  es fenilglicina, indanilglicina, o Ala-(2'-quinolilo);

$AA_4$  es la cadena lateral del aminoácido de Asp;

y en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

**Inhibidores de caspasa8/caspasa 9**

La presente invención incluye compuestos de Fórmula IIA:



IIA

5

en la que

AA<sub>2</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Thr, His, Val, Trp, Ile, o Ala

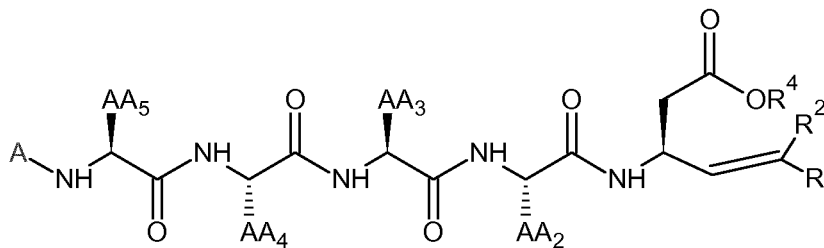
AA<sub>3</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Glu o AA<sub>3</sub> es Ala-(2'-quinolilo);

AA<sub>4</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Ile, Leu, Glu, Asp, Ala, Pro o Val;

10 y en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

**Inhibidores de la caspasa 2**

La presente invención incluye compuestos de Fórmula IIIA



IIIA

15 en la que

AA<sub>2</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Ala, Ser, Lys o Val;

AA<sub>3</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Val, Glu, Thr, o Gln;

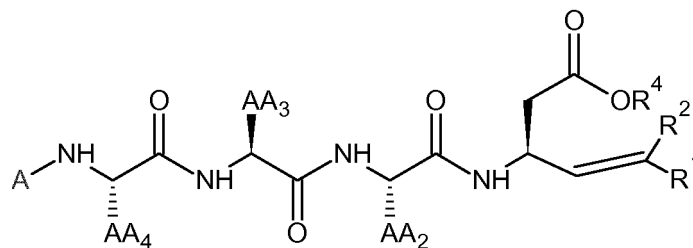
AA<sub>4</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Asp, o Leu;

AA<sub>5</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Val o Leu;

20 y en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

**Inhibidores de la caspasa 1**

La presente invención incluye compuestos de Fórmula IIA (inhibidores de la caspasa 1)



IIA

25 en la que

AA<sub>2</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Val, Ala, Thr, o His;

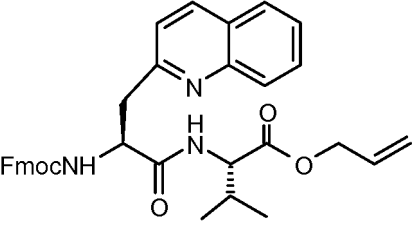
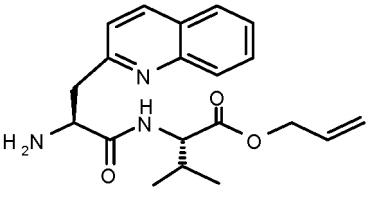
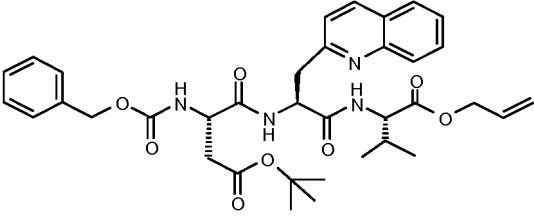
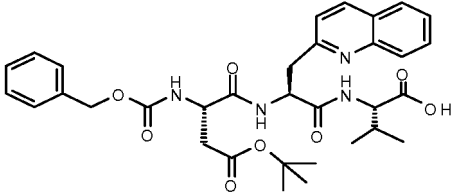
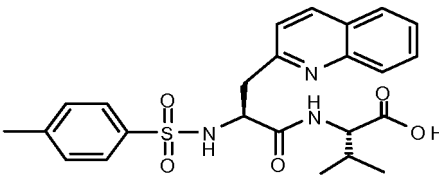
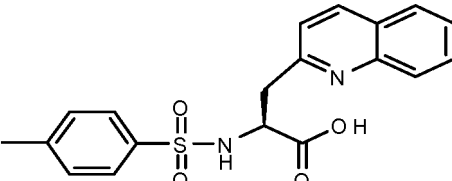
AA<sub>3</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Glu, Gln, Asp, Ala, Gly, Thr, Val, Trp; o AA<sub>3</sub> es fenilglicina o indanilglicina;

AA<sub>4</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Tyr, Trp, Phe, o Asp;

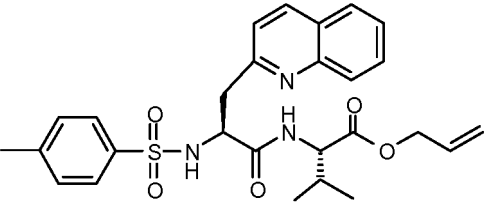
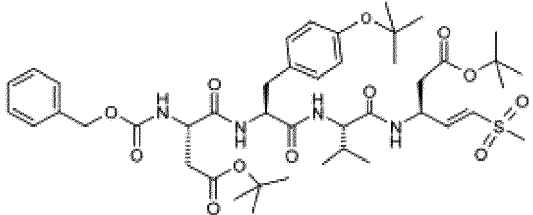
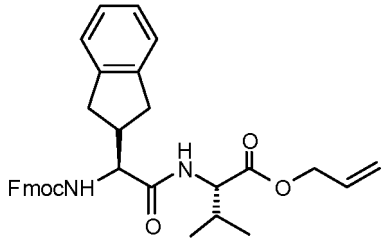
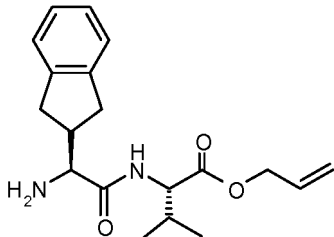
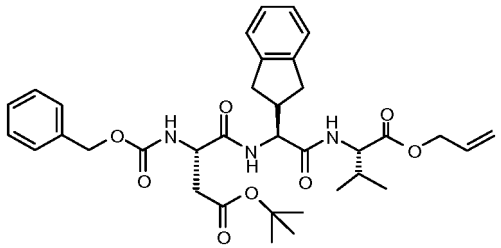
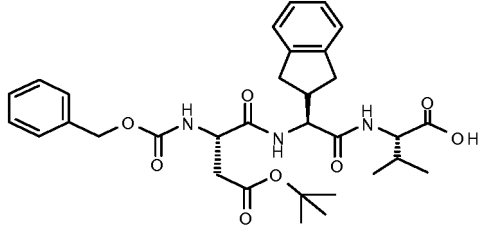
5 y en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Los compuestos y los compuestos intermedios sintetizados de acuerdo con la presente invención incluyen los de la Tabla 1:

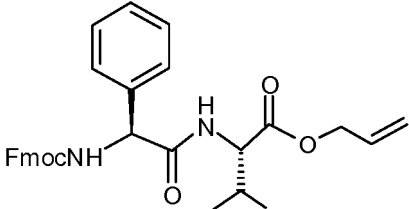
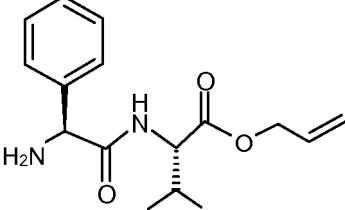
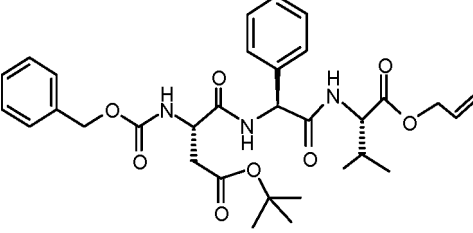
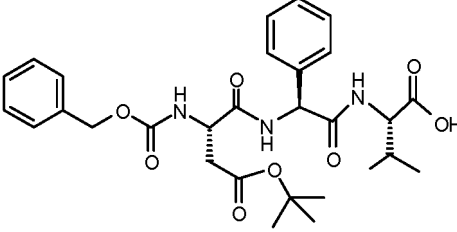
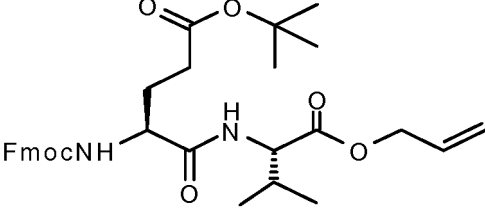
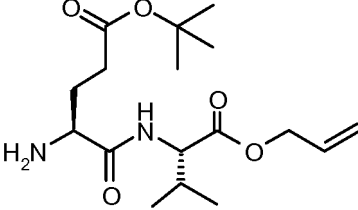
TABLA 1

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
1	<b>Fmoc-Ala(2'-quinolil)-Val-OAlilo</b>	
2	<b>Ala(2'quinolil)-Val-OAlilo</b>	
3	<b>Cbz-Asp(O-tBu)-Ala(2'-quinolil)-Val-OAlilo</b>	
4	<b>Cbz-Asp(O-tBu)-Ala(2'-quinolil)-ValOH</b>	
5	<b>Ts-Ala(2'-quinolil)-Val-OH</b>	
6	<b>Ts-Ala(2'-quinolil)-OH</b>	

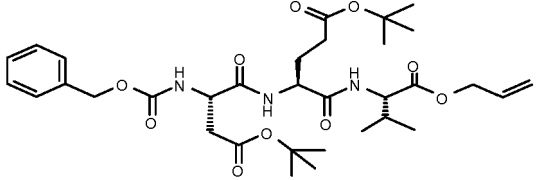
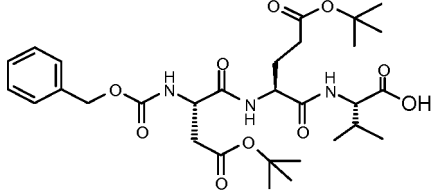
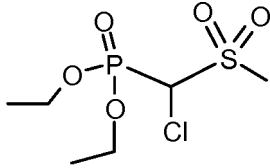
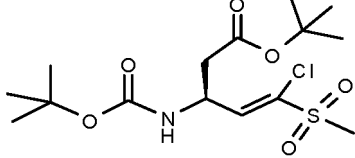
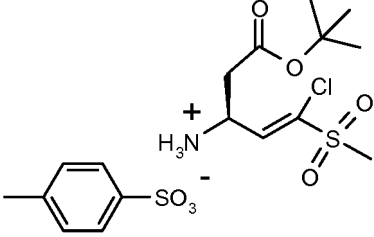
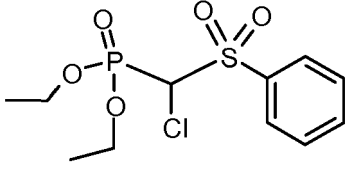
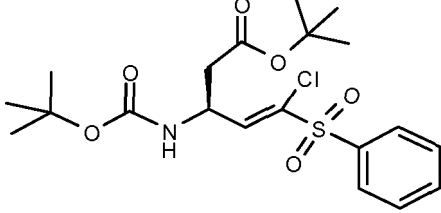
(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
7	<b>Ts-Ala(2'-quinolil)-Val-OAlilo</b>	 <p>The structure shows a p-toluenesulfonyl (Ts) group attached to the nitrogen of an alanine residue. The alpha-carbon of this alanine is linked to the 2-position of a quinoline ring. The beta-carbon of the alanine is linked to the alpha-carbon of a valine residue, which is esterified with an allyl group (OAlilo).</p>
8	<b>Z-Asp(OtBu)-Tyr(OtBu)-Val-Asp(OtBu)metil vinil sulfona</b>	 <p>The structure is a complex peptide with four amino acid residues: Z-Asp(OtBu), Tyr(OtBu), Val, and Asp(OtBu). The Asp(OtBu) at the C-terminus is substituted with a methyl vinyl sulfonate group. The side chains of the aspartate and tyrosine residues are protected with tert-butyl (OtBu) groups.</p>
9	<b>Fmoc-Indanilglicina-Val-OAlilo</b>	 <p>The structure shows an indan-1-ylmethyl carbonyl (Fmoc) group attached to the nitrogen of an indan-1-ylglycine residue. The alpha-carbon of this residue is linked to the alpha-carbon of a valine residue, which is esterified with an allyl group (OAlilo).</p>
10	<b>Indanilglicina-Val-OAlilo</b>	 <p>The structure shows an indan-1-ylglycine residue linked to a valine residue, which is esterified with an allyl group (OAlilo). The amino group of the indan-1-ylglycine is free (H<sub>2</sub>N).</p>
11	<b>Cbz-Asp(O-tBu)-Indanilglicina-Val-OAlilo</b>	 <p>The structure is a peptide with four residues: Cbz-Asp(O-tBu), Indanilglicina, and Val-OAlilo. The Cbz-Asp(O-tBu) residue has a tert-butyl (tBu) group on its side chain. The indan-1-ylglycine residue is linked to the valine residue, which is esterified with an allyl group (OAlilo).</p>
12	<b>Cbz-Asp(O-tBu)-Indanilglicina-Val-OH</b>	 <p>The structure is similar to the previous one, but the valine residue is in its free acid form (Val-OH) instead of being esterified with an allyl group.</p>

(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
13	<b>Fmoc-Phg-Val-OAlilo</b>	
14	<b>Phg-Val-OAlilo</b>	
15	<b>Z-Asp(β-terc-Butil)-Phg-Val-OAlilo.</b>	
16	<b>Z-Asp(β-terc-Butil)-Phg-Val-OH.</b>	
17	<b>Fmoc-Glu(O-tBu)-Val-OAlilo</b>	
18	<b>Glu(O-tBu)-Val-OAlilo</b>	

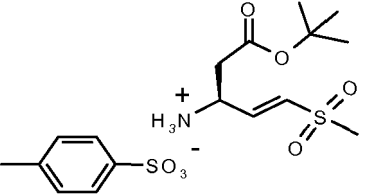
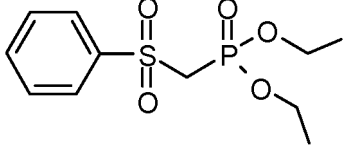
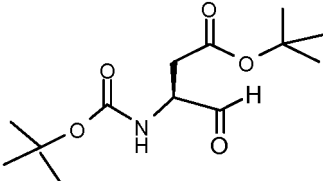
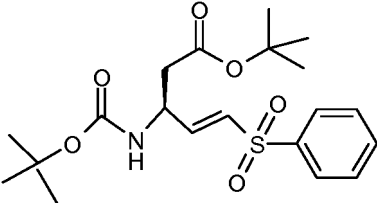
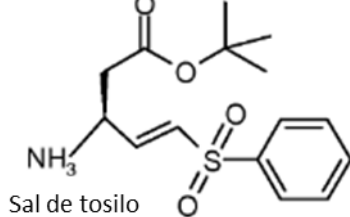
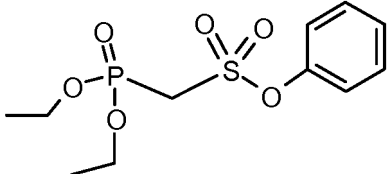
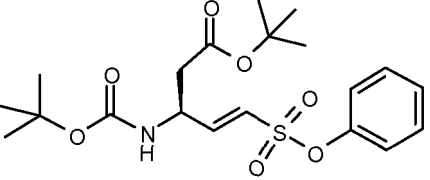
(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
19	<b>Cbz-Asp(O-tBu)-Glu(O-tBu)-Val-OAlilo</b>	
20	<b>Cbz-Asp(O-tBu)-Glu(O-tBu)-Val-OH</b>	
21	<b>Dietil cloro(metilsulfona) metilfosfonato</b>	
22	<b>Boc-Asp (β-terc-butil) aclorovinil metilsulfona</b>	
23	<b>Sal de tosilo de la Asp(β-terc-butil)aclorovinil metilsulfona</b>	
24	<b>Cloro(fenilsulfona)metilfosfonato de dietilo</b>	
25	<b>Asp(β-terc-butil)aclorovinil fenilsulfona</b>	

(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
26	Sal de tosilo de la Asp( $\beta$ -terc-butil)aclorovinil fenilsulfona	
27	Boc-Aspartimol( $\beta$ -Metil)	
28	Boc-Asp( $\beta$ -Metil)-H	
29	Boc-Asp( $\beta$ -Metil)metil vinil sulfona	
30	Sal de tosilo de la Boc-Asp( $\beta$ -Metil)metil vinil sulfona	
31	(Metilsulfona)metilfosfonato de dietilo	
32	Boc-Asp( $\beta$ -terc-butil)metil vinil sulfona	

(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
33	Sal de tosilo de la Asp( $\beta$ -terc-butil)metil vinil sulfona	
34	Fenilsulfonilmetilfosfonato de dietilo	
35	Boc-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-H	
36	Boc-Asp-vinilfenilsulfona	
37	Sal de tosilo de la AspVinil fenilsulfona	 <p>Sal de tosilo</p>
38	(Fenoxisulfona)metilfosfonato de dietilo	
39	Asp( $\beta$ -terc-butil) fenoxi vinil sulfona	



(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
40	Sal de tosilo de la Asp( $\beta$ -terc-butil) fenoxi vinil sulfona	
41	(Isopropilsulfona)metilfosfonato de dietilo	
42	BocAsp( $\beta$ -terc-butil) isopropil vinil sulfona	
43	Sal de tosilo de la Asp( $\beta$ -terc-butil)isopropil vinil sulfona	
44	(Morfolinasulfona)metilfosfonato de dietilo	
45	Boc-Asp( $\beta$ -terc-butil)morfolina vinil sulfona	
46	Sal de tosilo de la Asp( $\beta$ -terc-butil)morfolina vinil sulfona	

(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
47	<b>Z-Asp(β-terc-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-terc-Butil)aclorovinil metilsulfona</b>	
48	<b>Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp-aclorovinil metilsulfona</b>	
49	<b>Ts-Ala(2' quinolil)-Val-Asp(β-terc-Butil)-aclorovinil metilsulfona</b>	
50	<b>Ts-Ala(2' quinolil)-Val-Asp-aclorovinil metilsulfona</b>	
51	<b>Z-Asp(β-metil)-Indanilglicina-Val-Asp(β-metil)metil vinil sulfona</b>	
52	<b>Z-Asp(β-terc-Butil)-Phg-Val-Asp(β-terc-Butil)metil vinil sulfona</b>	

(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
53	<b>Z-Asp-Phg-Val-Aspmetil vinil sulfona</b>	
54	<b>Z-Asp(<math>\beta</math>-terc-Butil)-Al(2'-quinolil)-Val-Asp(<math>\beta</math>-terc-Butil)metil vinil sulfona</b>	
55	<b>Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspmetil vinil sulfona</b>	
56	<b>Z-Asp(<math>\beta</math>-terc-butil)-indanilglicina-val-asp(<math>\beta</math>-terc-butil)metil vinil sulfona</b>	
57	<b>Z-Asp-indanilglicina-val-aspmetil vinil sulfona</b>	
58	<b>Z-Asp(<math>\beta</math>-terc-butil)-Glu(<math>\beta</math>-terc-butil)-Val-Asp(<math>\beta</math>-terc-butil)metil vinil sulfona</b>	

(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
59	<b>Z-Asp-Glu-Val-Aspmetil vinil sulfona</b>	
60	<b>Z-Val-Asp(β-terc-Butil)metil vinil sulfona</b>	
61	<b>Z-Val-Aspmetil vinil sulfona</b>	
62	<b>Z-Asp(β-terc-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-terc-Butil)fenil vinil sulfona</b>	
63	<b>Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspfenil vinil sulfona</b>	
64	<b>Z-Asp(β-terc-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-terc-Butil)fenoxi vinil sulfona</b>	

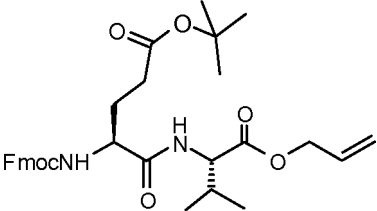
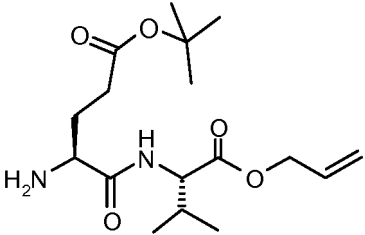
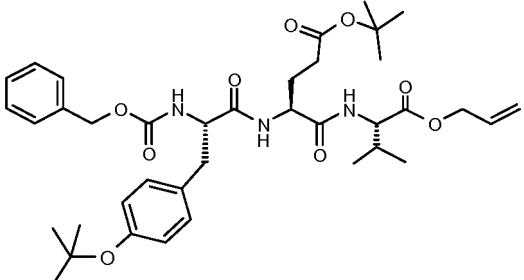
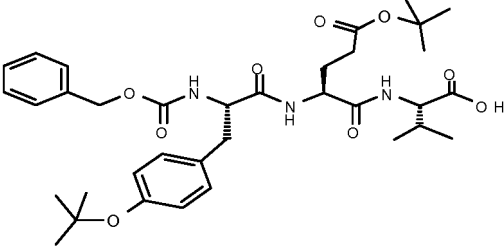
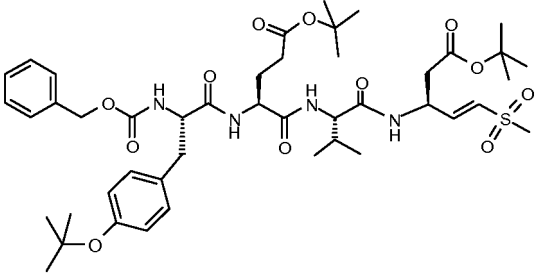
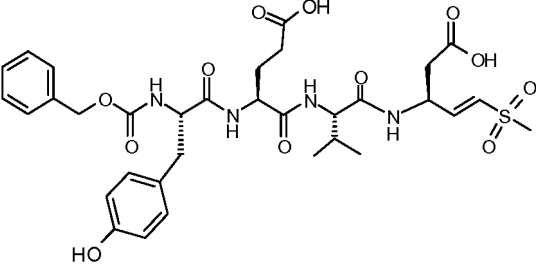
(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
65	<b>Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspfenoxi vinil sulfona</b>	
66	<b>Z-Asp(β-terc-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-terc-Butil)morfolina vinil sulfona</b>	
67	<b>Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspmorfolina vinil sulfona</b>	
68	<b>Z-Asp-Indanilglicina-Val-Aspisopropil vinil sulfona</b>	
69	<b>Z-Asp-Phg-Val-Asp-fenilvinilsulfona</b>	
70	<b>Z-Asp-(D,L Ala(2'-quinolil))-Val-Aspfenilvinilsulfona</b>	

(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
71	<b>Z-Asp-(D,L Ala(2'-quinolil))-Val-Aspmetil vinilsulfona</b>	
72	<b>Fmoc-Tyr(O-tBu)-Val-Oalilo</b>	
73	<b>Tyr(O-tBu)-Val-Oalilo</b>	
74	<b>Z-Asp(O-tBu)-Tyr(O-tBu)-Val-Oalilo</b>	
75	<b>Z-Asp-Tyr(O-tBu)-Val-OH</b>	
76	<b>Z-Asp-Tyr-Val-Aspmetil vinil sulfona</b>	

(continuación)

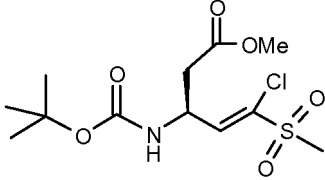
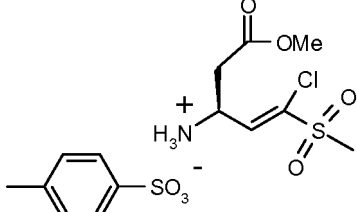
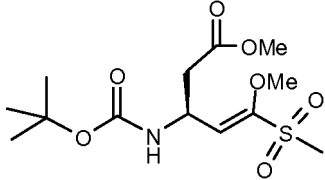
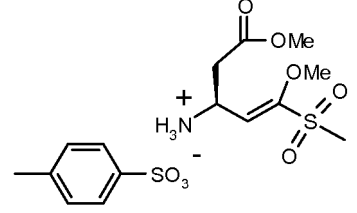
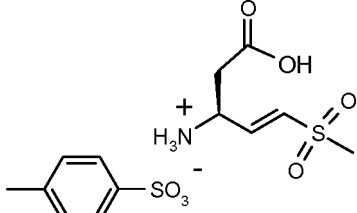
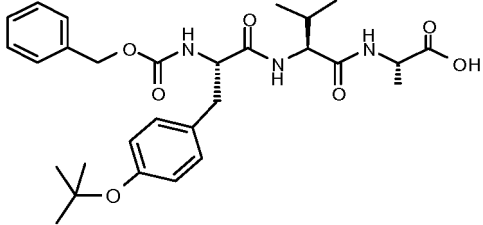
N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
77	<b>Fmoc-Glu(O-tBu)-Val-Oalilo</b>	 <p>The structure shows a peptide backbone with a tert-butyl ester on the glutamate side chain, a fluorenylmethyl carbonyl (Fmoc) group on the valine nitrogen, and an allyl ester on the valine side chain.</p>
78	<b>Glu(O-tBu)-Val-Oalilo</b>	 <p>The structure shows a peptide backbone with a tert-butyl ester on the glutamate side chain and an allyl ester on the valine side chain. The valine nitrogen is a primary amine.</p>
79	<b>Z-Tyr(O-tBu)-Glu(O-tBu)-Val-Oalilo</b>	 <p>The structure shows a tripeptide with a Z-configuration at the tyrosine-glutamate bond. It features a benzyl carbamate protecting group on the tyrosine nitrogen, a tert-butyl ester on the glutamate side chain, and an allyl ester on the valine side chain.</p>
80	<b>Z-Tyr(O-tBu)-Glu(O-tBu)-Val-OH</b>	 <p>The structure is similar to the previous one, but the valine side chain is a free carboxylic acid instead of an allyl ester.</p>
81	<b>Z-Tyr(O-tBu)-Glu(O-tBu)-Val-Asp(OtBu)metil vinil sulfona</b>	 <p>The structure shows a tetrapeptide with a Z-configuration at the tyrosine-glutamate bond. It features a benzyl carbamate protecting group on the tyrosine nitrogen, a tert-butyl ester on the glutamate side chain, and a tert-butyl ester on the aspartate side chain. The valine side chain is a vinyl sulfonamide.</p>
82	<b>Z-Tyr-Glu-Val-Aspmetil vinil sulfona</b>	 <p>The structure is similar to the previous one, but the tyrosine side chain is a free carboxylic acid and the glutamate side chain is also a free carboxylic acid.</p>

(continuación)

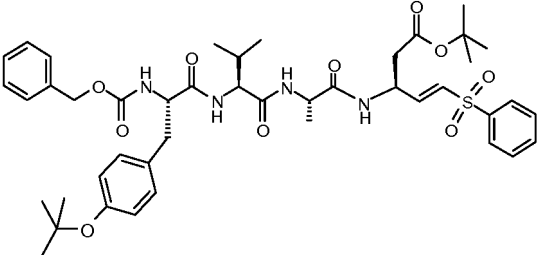
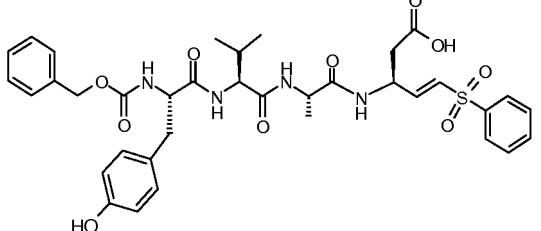
N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
83	<b>Z-Asp(O-tBu)-Ala-(2'piridina)-Val-OH</b>	
84	<b>Z-Asp(O-tBu)-Ala-(2'piridina)-Val-Asp(O-tBu)fenilvinil sulfona</b>	
85	<b>Z-Asp-Ala(2'-piridil)-Val-Aspfenil vinilsulfona</b>	
86	<b>Z-Asp(O-tBu)-Trp-Val-OH</b>	
87	<b>Z-Asp(O-tBu)-Trp-Val-Asp(OtBu)metil vinil sulfona</b>	
88	<b>Z-Asp-Trp-Val-Aspmetil vinil sulfona</b>	



(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
89	<b>Boc-Asp(β-metil)aclorovinil metilsulfona</b>	
90	<b>Sal de tosilo de la Asp(β-metil)aclorovinil metilsulfona</b>	
91	<b>Boc-Asp(β-metil)ametoixinil metilsulfona</b>	
92	<b>Sal de tosilo de la Asp(β-metil)ametoixinil metilsulfona</b>	
93	<b>Sal de tosilo de la Aspmetil vinil sulfona</b>	
94	<b>Z-Tyr(OtBu)-Val-Ala-OH</b>	

(continuación)

N.º COMP	NOMBRE COMP	ESTRUCTURA
95	<b>Z-Tyr(OtBu)-Val-Ala-Asp(OtBu) fenilvinil sulfona</b>	
96	<b>Z-Tyr-Val-Ala-Asp fenilvinil sulfona</b>	

**Definiciones**

Salvo que se especifique otra cosa, se aplican las siguientes definiciones:

Las formas singulares "una", "uno" y "el" incluyen las correspondientes referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "que comprende" pretende indicar que la lista de los elementos que siguen al término "que comprende" son necesarios y obligatorios, pero que otros elementos son opcionales, y pueden estar presentes o no.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término "que consiste en" pretende indicar incluir y limitar a lo que sea que siga a la expresión "que consiste en". Así, la expresión "que consiste en" indica que los elementos citados son necesarios u obligatorios, y que no pueden estar presentes otros elementos.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto lineales como ramificados que tengan el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está definido por la inclusión de grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como se ha definido anteriormente incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo y hexilo.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término, "alqueno" pretende indicar grupos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono en su estructura, y en la que al menos dos de los átomos de carbono están unidos entre sí mediante un doble enlace, y que puede tener cualquier regioquímica E o Z, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> como en alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> está definido por la inclusión de grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada, estando al menos dos de los átomos de carbono unidos entre sí mediante un doble enlace. Los ejemplos de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo.

- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" pretende indicar un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono en su estructura, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> como en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> está definido por la inclusión de grupos que tienen 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono en una disposición monocíclica. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> como se ha definido anteriormente incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" pretende indicar flúor, cloro, bromo y yodo.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" pretende indicar un alquilo como se ha definido anteriormente, en el que cada átomo de hidrógeno puede estar sustituido sucesivamente por un átomo de halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo", tanto solo como combinado con otro radical, significa

un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar adicionalmente condensado con un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye fenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo y tetrahidronaftilo. Los arilos pueden estar conectados a otro grupo bien en una posición adecuada del anillo cicloalquilo o bien del anillo aromático.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" pretende indicar un sistema de anillo monocíclico o bicíclico de hasta diez átomos, en el que al menos un anillo es aromático, y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. EL sustituyente heteroarilo puede estar unido mediante un átomo de carbono del anillo o bien mediante uno de los heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen  
 10 tienilo, benzoimidazolilo, benzo[b]tienilo, furilo, benzofuranilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, isotiazolilo, isocromanilo, cromanilo, isoxazolilo, furazanilo, indolinilo, isoindolinilo, tiazolo[4,5-b]-piridina, y derivados de fluoresceína.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" pretende indicar un sistema de anillo no aromático de 5, 6, o 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos incluyen pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidilo, pirrolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, y pirazolinilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo electroatrayente (GEA)" pretende indicar un grupo funcional que permite el ataque nucleofílico mediante el grupo tiol de una caspasa en el enlace alqueno del inhibidor, como resultado de las propiedades electroatrayentes del GEA. El GEA está conjugado con el enlace alqueno, de forma que las propiedades electroatrayentes del GEA permiten el ataque nucleofílico mediante una caspasa en el enlace alqueno, es decir el enlace alquino y el GEA están conjugados electrónicamente. Por lo tanto, el enlace covalente entre el enlace alqueno y el GEA es un enlace directo, sin que intervengan restos que evitarían que las propiedades electroatrayentes del GEA se ejercieran sobre el enlace alqueno.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "marca detectable" pretende indicar un grupo que puede estar unido a un compuesto de la presente invención to producir una sonda o para dirigirlo a una caspasa, de tal forma que cuando la sonda queda asociada a la caspasa, la marca permite una reconocimiento directo o indirecto de la sonda de forma que se pueda detectar, medir y cuantificar.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "marca de afinidad" pretende indicar un ligando o grupo, que está unido bien a un compuesto de la presente invención o a una caspasa para permitir que otro compuesto al que está unido el grupo o ligando se extraiga de una solución.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "sonda" pretende indicar un compuesto de Fórmula I, IA, II, IIA, III, o IIIA, que está marcado bien con una marca detectable o una etiqueta de afinidad, y que es capaz de unirse, tanto de forma covalente como de forma no covalente, a una caspasa. Cuando, por ejemplo, la sonda está unida no covalentemente, se puede desplazar por un compuesto de ensayo. Cuando, por ejemplo, la sonda está unida covalentemente, se puede usar para formar aductos reticulados, que se pueden cuantificar, y quedar inhibidos mediante un compuesto de ensayo.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" o su término equivalente "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" pretende indicar que lo posterior describa eventos o circunstancias que pueden producirse o no, y que la descripción incluye instancias en los que el evento o circunstancia tiene lugar y casos en los que no tiene lugar. La definición pretende indicar de cero a cinco sustituyentes.

45 Si los propios sustituyentes son incompatibles con los procedimientos sintéticos de la presente invención, el sustituyente puede estar protegido con un grupo protector adecuado (PG) que sea estable en las condiciones de reacción utilizadas en dichos procedimientos. El grupo protector puede eliminarse en un punto adecuado de la secuencia de reacción del procedimiento para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto diana deseado. Los grupos protectores adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger los diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia, y sus ejemplos se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY  
 50 (1999). Los ejemplos de grupos protectores usados en la totalidad de esta memoria descriptiva incluyen Fmoc, Bn, Boc, CBz y COCF<sub>3</sub>. En algunos casos, se puede seleccionar un sustituyente específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción utilizadas en los procedimientos de la presente invención. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que bien es de utilidad en un compuesto intermedio de los procedimientos de la presente invención o es un sustituyente deseado en el  
 55 compuesto diana.

Las abreviaturas de tres letras y de una sola letra de  $\alpha$ -aminoácidos usados en la presente memoria descriptiva son los siguientes:

Aminoácido	Abreviatura	Abreviatura
Ácido $\alpha$ -aminobutírico	Abu	-
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Ácido aspártico	Asp	D
Asparagina	Asn	N
Cisteína	Cys	C
Ácido glutámico	Glu	E
Glutamina	Gln	Q
Glicina	Gly	G
Isoleucina	Ile	I
Histidina	His	H
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

- Una serie de aminoácidos no naturales que se pueden usar en lugar de los aminoácidos naturales es 3-amino 2-hidroxipiridina; (2furyl)alanina; ácido 1-amino 1-ciclohexanocarboxílico; (2tienil)alanina; ácido 2-aminobenzoico (2-Abz); 2-piridilalanina; ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico; ácido 2-aminobutírico (2Abu); ácido 3-amino-3-fenilpropiónico; ácido aminociclopentanocarboxílico (ACPC); ácido 4-aminometilbenzoico (Amb); ácido aminoisobutírico (Aib); p-benzoil-1-fenilalanina (Bpa); alilglicina; ácido 4-aminometil ciclohexanocarboxílico (Amc); ciclohexil-alanina (Cha); delta-valina; delta-leucina; cianobutilalanina (Cba); indanilglicina (Igl); 3-(2-naftil)alanina (1-Nal); bifenilalanina (Bip); hidroxiprolina (Hyp); ácido isonipecótico (Inp); Norvalina (Nva); 4-yodofenilalanina (Phe(pl)); 4-nitrofenilalanina; 4-metilfenilalanina; 4-metilPhealanina; homofenilalanina (hPhe); 4-aminofenilalanina (Phe4NH(Boc)); fenilglicina; ácido pipecólico (Pip); propargilglicina; Tioprolina (Thz); Butilglicina (Tle); 3-Nitrotirosina.
- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "residuo" cuando se refiere a  $\alpha$ -aminoácidos pretende indicara un radical derivado del correspondiente  $\alpha$ -aminoácido por eliminación del hidroxilo del grupo carboxi y un hidrógeno del grupo  $\alpha$ -amino. Por ejemplo, los términos Gln, Ala, Gly, Ile, Arg, Asp, Phe, Ser, Leu, Cys, Asn, y Tyr representan los restos L-glutamina, L-alanina, glicina, L-isoleucina, L-arginina, L-ácido aspártico, L-fenilalanina, L-serina, L-leucina, L-cisteína, L-asparagina, y L-tirosina, respectivamente.
- 10 En el presente documento, el término "cadena lateral del aminoácido" pretende indicar la parte de la química de un aminoácido que se diferencia del resto de aminoácidos. La estructura de los aminoácidos incluye un grupo carboxilo, un grupo amino junto con la cadena lateral secundaria. Cada aminoácido tiene una cadena lateral secundaria. Esto también se aplica a los aminoácidos no naturales. Esta cadena lateral puede estar en forma protegida o no.
- 15 Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" pretende indicar un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la presente invención. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivado, o mostrar una actividad limitada cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte in vivo en un compuesto activo de la presente invención. Típicamente, los profármacos se transforman in vivo para producir el compuesto de la invención, por ejemplo,
- 20 mediante hidrólisis en la sangre o en otros órganos mediante procesamiento enzimático. El compuesto profármaco,
- 25

frecuentemente, ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retrasada en el sujeto (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam). La definición de profármaco incluye cualesquiera transportadores unidos covalentemente que liberan el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos de un compuesto de la presente invención se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal forma que las modificaciones se escinden, tanto mediante una manipulación rutinaria como *in vivo*, para dar el compuesto precursor de la invención.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar tanto sales de adición de ácido como sales de adición de base.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" pretende indicar aquellas sales que retienen su eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, que no sean biológicamente o de otro modo indeseables, y que se formen con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" pretende indicar aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina.

Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales y, por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas y se pueden definir en términos de estereoquímica absoluta, tal como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos esos posibles isómeros, así como, sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- se pueden preparar con sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales, tales como HPLC en fase inversa. Las mezclas racémicas se pueden preparar y posteriormente separarse en los isómeros ópticos individuales, o estos isómeros ópticos se pueden preparar mediante síntesis quiral. Los enantiómeros se pueden resolver por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas que posteriormente se pueden separar por cristalización, cromatografía gas-líquido o cromatografía líquida, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo enantioespecífico. Los expertos en la materia también apreciarán que, cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante una técnica de separación, se requiere entonces una etapa adicional para formar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, los enantiómeros específicos se pueden sintetizar mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores, o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una mezcla de epímeros. Epímeros significa diastereoisómeros que tienen una configuración opuesta en solamente uno de dos o más centros estereogénicos presentes en el correspondiente compuesto.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de ion híbrido, y la presente invención incluye formas de ion híbrido de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Además, los compuestos de la invención también pueden existir en formas tanto hidratada como anhidra. Los hidratos del compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento se incluyen como compuestos de la invención. En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento es un monohidrato. En una realización, el compuesto de la invención comprende aproximadamente un 10% o menos, aproximadamente un 9% o menos, aproximadamente un 8% o menos, aproximadamente un 7% o menos, aproximadamente un 6% o menos, aproximadamente un 5% o menos, aproximadamente un 4% o menos, aproximadamente un 3% o menos, aproximadamente un 2% o menos, aproximadamente un 1% o menos, aproximadamente un 0,5% o menos, aproximadamente un 0,1% o menos en peso de agua. En otra realización, los compuestos de la invención comprenden, aproximadamente un 0,1% o más, aproximadamente un 0,5% o más, aproximadamente un 1% o más, aproximadamente un 2% o más, aproximadamente un 3% o más, aproximadamente un 4% o más, aproximadamente un 5% o más, o aproximadamente un 6% o más en peso de agua.

**C) Procedimientos de preparación**

Los procedimientos generales para sintetizar los compuestos de la presente invención se muestran a continuación.

Los expertos en la técnica apreciarán rápidamente que están disponibles numerosos procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención.

5 Los materiales de partida y los reactivos usados para preparar dichos compuestos se pueden obtener de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich Chemicals, Anaspec o chemipex.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de la reacción se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales tales como cromatografía (Biotage cromatografía ultrarrápida), filtración, destilación, etc. Dichos materiales se pueden caracterizar usando procedimientos analíticos convencionales tales como RMN y CLEM.

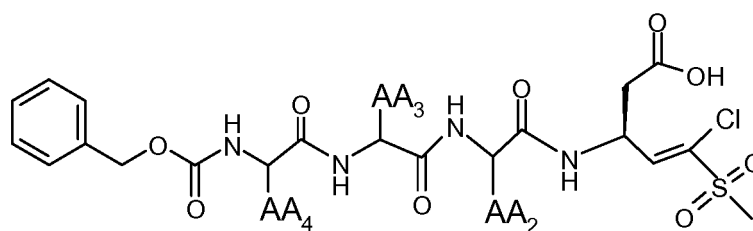
La etapa de acoplamiento se realiza en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como, , diisopropil carbodiimida (DPC), anhídrido mixto (isobutilcloroformiato), hexafluorofosfato de 0-benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 0-benzotriazol-1-il-N,N,N,N tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en presencia de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). Una base tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, o N-metilmorfolina. La reacción se realiza a 20 °C salvo para la formación de mezcla de aldehído (cloroformiato de isobutilo, -5/-13 °C) para evitar la posible racemización de los aminoácidos.

La retirada del grupo protector de amino se realiza mediante piperidina en diclorometano (grupo protector Fmoc). La eliminación del ácido β-terc-butil carboxílico se realiza mediante TFA. La eliminación selectiva de N-Boc del ácido B-terc butil aspártico se realiza mediante PTSA o TFA a 0°C.

La función vinil sulfona se elucida como un ejemplo solamente en los siguientes ejemplos. Una persona experta en la técnica reconocerá, que en la presente invención se pueden usar otros grupos electroatrayentes (GEA). Benciloxycarbonilo (Z) se elucida como ejemplo de conectores que pueden facilitar la penetración del fármaco en las células. Se reconoce que también se pueden usar otros X-R3 también. El grupo alilo se introdujo directamente mediante el uso de una forma protegida AA<sub>2</sub>-OAlilo comercialmente disponible, o sintetizarse a partir del correspondientes aminoácido AA<sub>2</sub>-OH.

Esta es una síntesis convergente, que consiste en sintetizar dos fragmentos diferentes (el conector inhibidor suicida y el péptido o fragmento peptidomimético) antes de la 'etapa de acoplamiento'.

**Un compuesto de Fórmula 1a se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación**



30

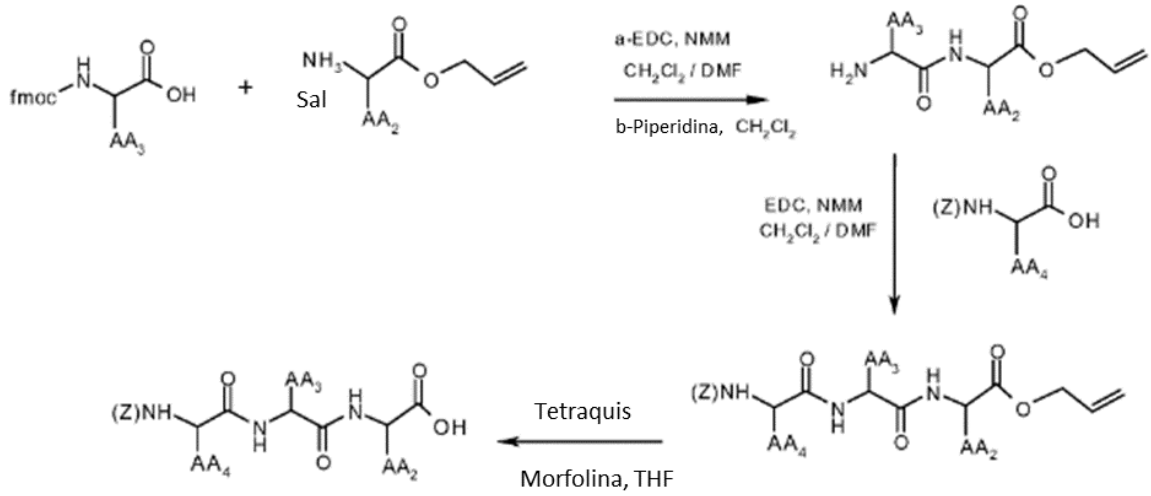
**Fórmula 1a**

**Síntesis del brazo izquierdo:**

El grupo alilo se introdujo directamente mediante el uso de una forma protegida AA<sub>2</sub>-OAlilo comercialmente disponible, o sintetizarse a partir del aminoácido protegido fmoc-AA<sub>2</sub>-OH y alcohol alílico (EDC, DMAPcat, NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF (5/1)) seguido por desprotección de fmoc (piperidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

El AA<sub>2</sub>-OAlilo se acopla al Fmoc-AA<sub>3</sub>-OH con el agente de acoplamiento clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y la posterior desprotección de fmoc con piperidina proporciona AA<sub>3</sub>-AA<sub>2</sub>-Oalilo (intermedio A) listo para el acoplamiento con (Z) AA<sub>4</sub>-OH que da (Z) AA<sub>4</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>2</sub>-Oalilo (intermedio B) que tras eliminación del grupo alilo (tetraquis) libera el ácido carboxílico del extremo C (tripéptido A) como se describe en el siguiente esquema.

40

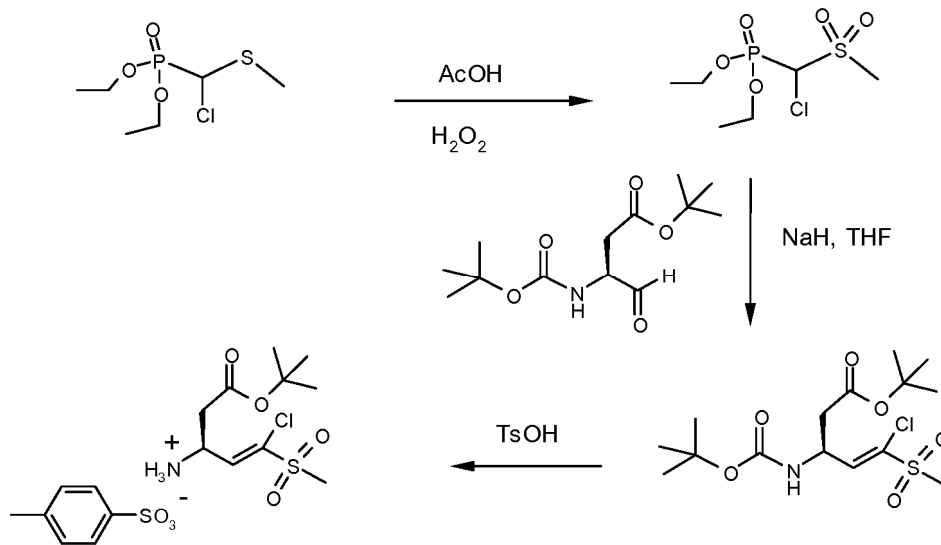


**Síntesis del brazo derecho**

El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es Asp  $\alpha$ -clorovinil metilsulfona.

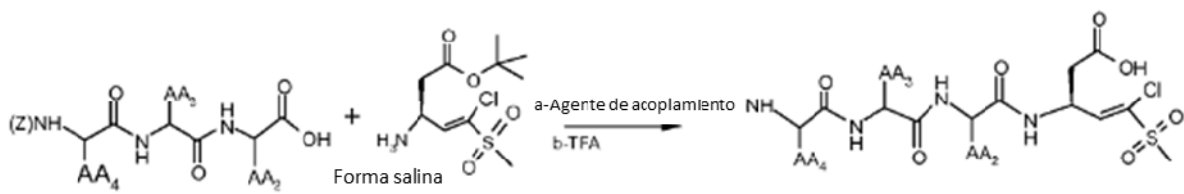
5 El intermedio común Boc-Asp(B-terc-butil)-H se sintetiza a partir Boc-Asp(B-terc-butil)-N-hidroxisuccinimida éster tal como notifican (Mancuso A y col., 1981, William R. Ewing y col., 1999 y Won Bum Jang. 2004).

El tratamiento del aldehído con el anión sodio de cloro(metilsulfona)metilfosfonato de dietilo da como resultado la correspondiente Boc-Asp ( $\beta$ -terc-butil)  $\alpha$ -clorovinil-metilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons.

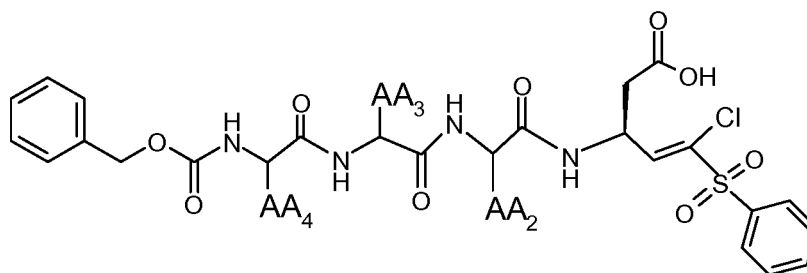


**Etapa de acoplamiento de la síntesis**

10 La etapa de acoplamiento entre la sal de Asp  $\alpha$ -clorovinil metilsulfona y el péptido en presencia de agentes de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) o (HOBT, NMM, EDC; Dragovich P., S., 1999) da como resultado el derivado peptídico de  $\alpha$ -clorovinil metilsulfona.



Un compuesto de Fórmula 1b se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación

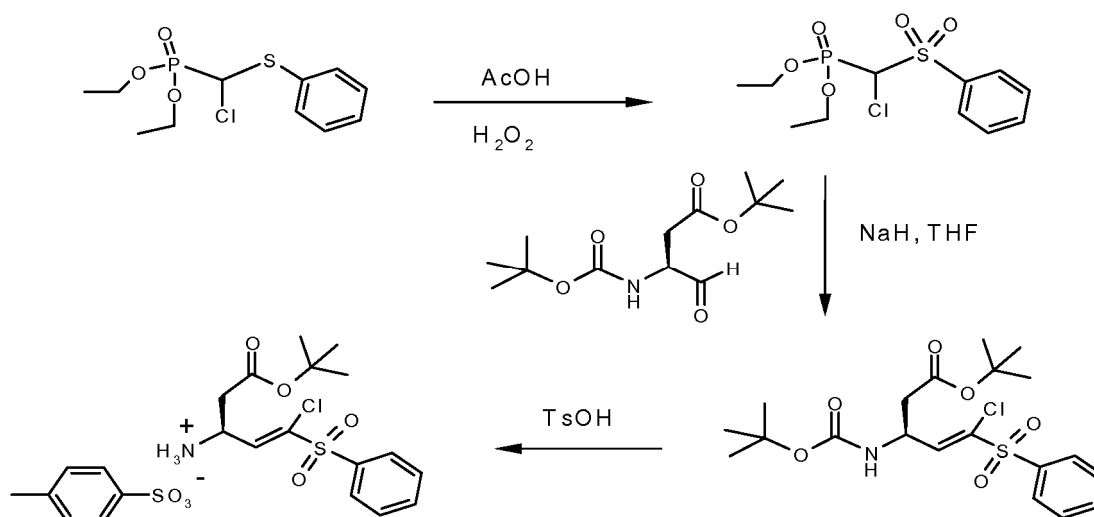


Fórmula 1b

### Síntesis del brazo derecho

- 5 El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es Asp  $\alpha$ -clorovinil fenilsulfona.

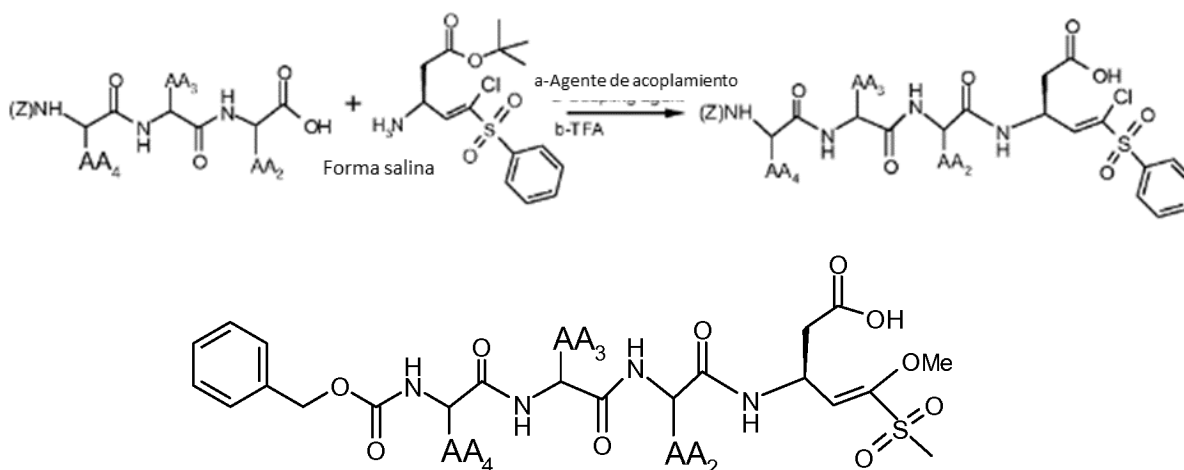
El tratamiento del aldehído con el anión sodio de cloro(metilsulfona)fenilo fosfonato de dietilo da como resultado la correspondiente Boc-Asp ( $\beta$ -terc-butil)  $\alpha$ -clorovinil fenilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons.



### Etapa de acoplamiento de la síntesis

- 10 La etapa de acoplamiento entre la sal de Asp  $\alpha$ -clorovinil fenilsulfona y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) o (HOBT, NMM, EDC) da como resultado el derivado peptídico de Asp  $\alpha$ -clorovinil fenilsulfona.

Un compuesto de Fórmula 1c se se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación





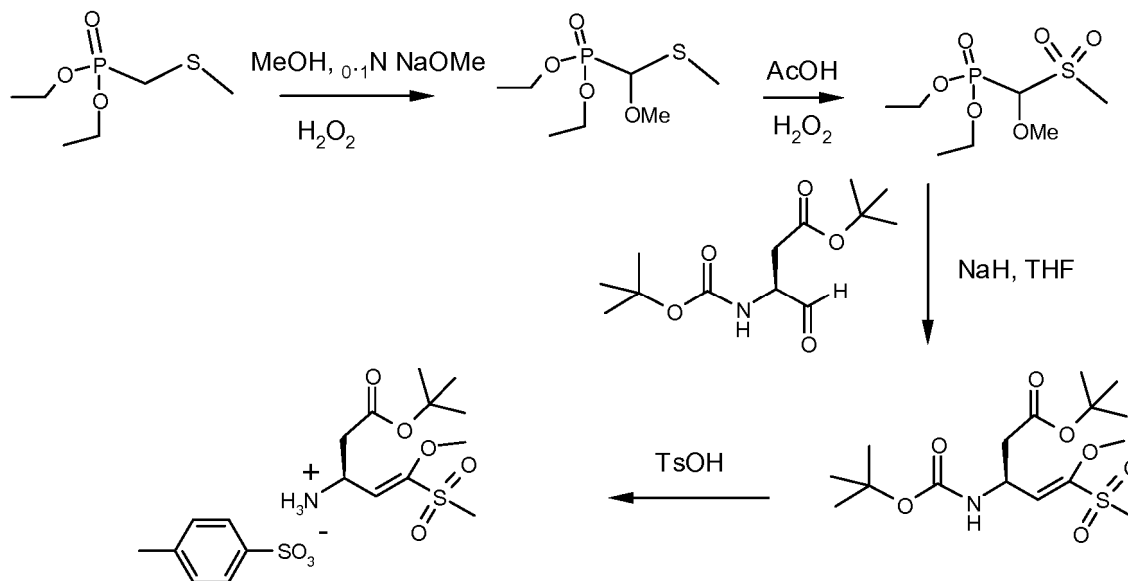
**Fórmula 1c**

**Síntesis del brazo derecho**

El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es Asp  $\alpha$ -metoxivinil metilsulfona.

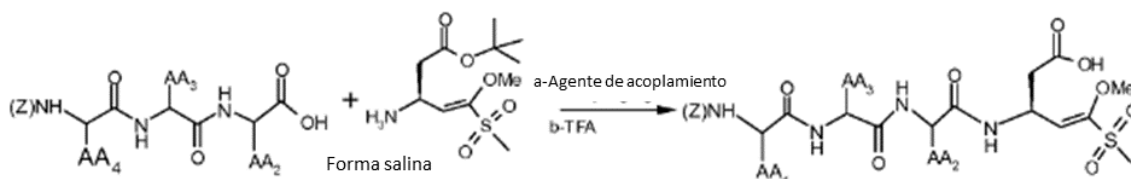
5 La oxidación del metilmetilfosfonato de dietilo incluyen la oxidación anódica en NaOMe/MeOH (saturado con CO<sub>2</sub>) para dar el O, S-acetal de dietoxifosfinilformaldehído, que tras oxidación puede dar la correspondiente sulfona en forma de metoxi(metilsulfona)fenilo fosfonato de dietilo (Shankaran, K y col. 2001).

El tratamiento del aldehído con el anión sodio de metoxi (metilsulfona)fenilo fosfonato de dietilo debería dar como resultado la correspondiente Boc-Asp ( $\beta$ -terc-butil)  $\alpha$ -metoxivinil metilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons.

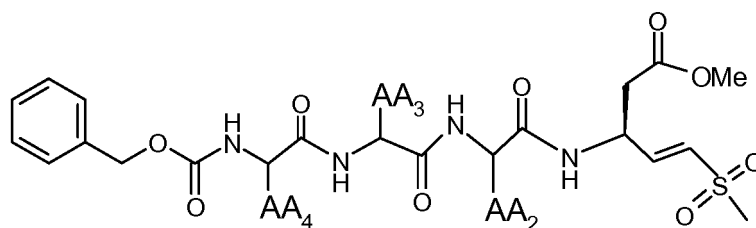


10 **Etapa de acoplamiento de la síntesis**

La etapa de acoplamiento entre la sal de Asp  $\alpha$ -metoxivinil metilsulfona y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) o (HOBT, NMM, EDC) da como resultado el derivado peptídico de Asp  $\alpha$ -metoxivinil metilsulfona.



15 **Un compuesto de Fórmula 1d se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación**



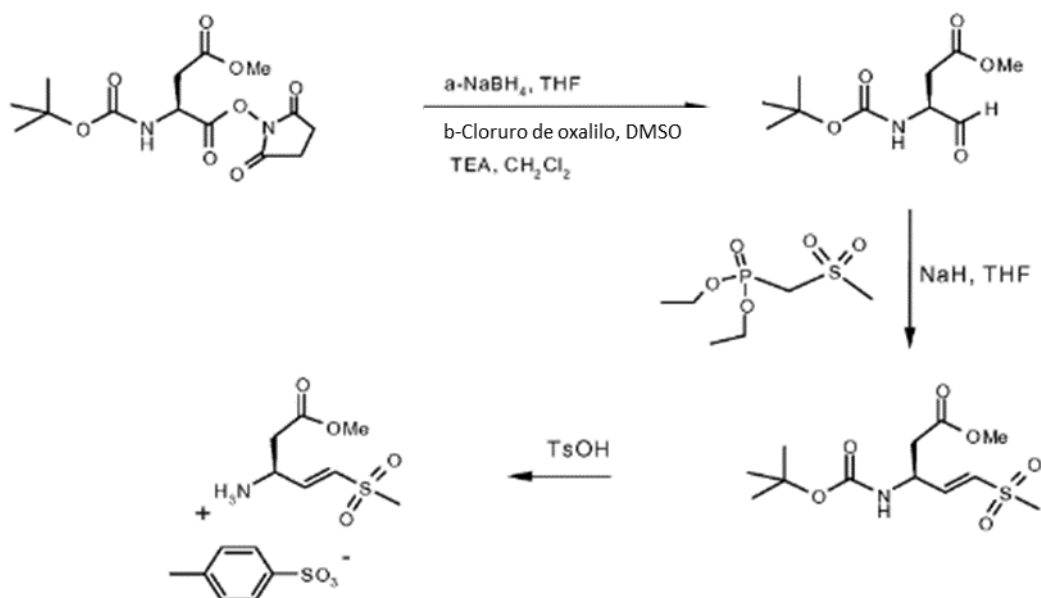
**Fórmula 1d**

**Síntesis del brazo derecho**

El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es Asp(B-Metil) metil vinilsulfona.

El éster de Boc-Asp(B-Metil)-N-hidroxisuccinimida se redujo al correspondiente alcohol (NaBH<sub>4</sub>, THF), una oxidación posterior (cloruro de oxalilo, DMSO) produjo el aldehído: Boc-Asp(B-Metil)-H.

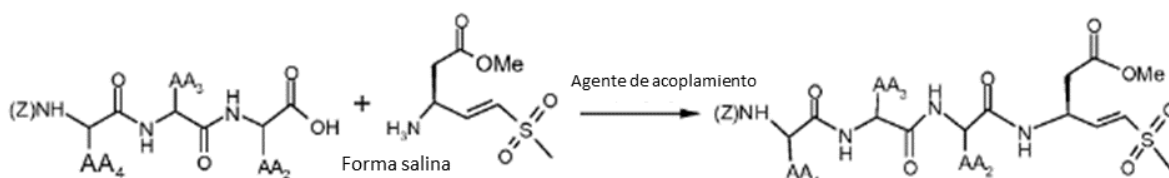
El tratamiento de Boc-Asp(B-Metil)-H con el anión sodio de (metilsulfona) metil fosfonato de dietilo da como resultado la correspondiente Boc-Asp (β-Metil) metil vinilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons.



5

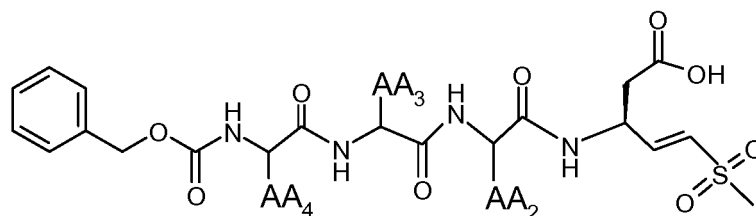
### Etapa de acoplamiento de la síntesis

La etapa de acoplamiento entre la sal de Asp (β-Metil) metil vinilsulfona y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) o (HOBT, NMM, EDC) da como resultado el derivado peptídico de Asp (β-Metil) metil vinilsulfona.



10

Un compuesto de Fórmula 1e se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación



Fórmula 1e

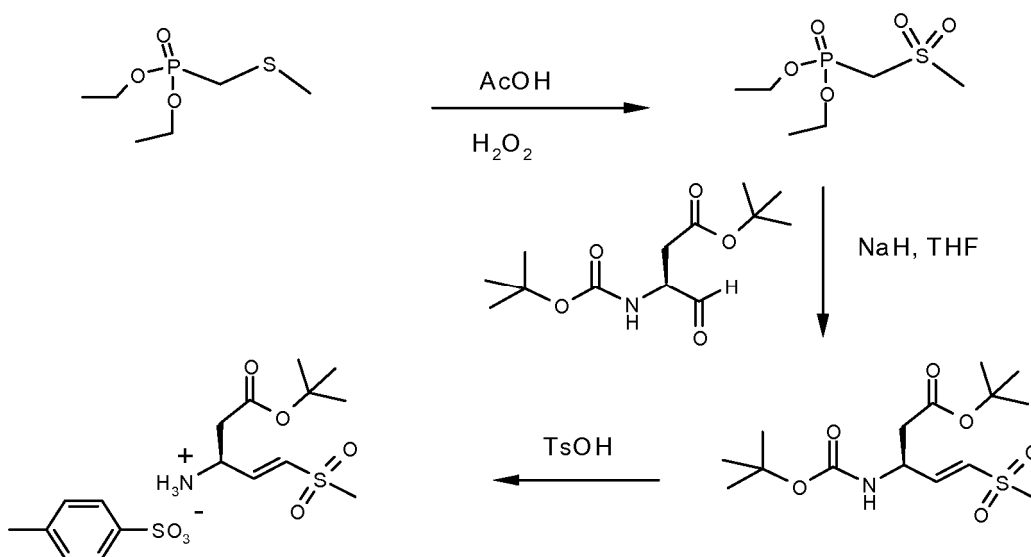
### Síntesis del brazo derecho

15 El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es Asp metil vinilsulfona.

El intermedio común Boc-Asp(B-terc-butil)-H se sintetiza a partir Boc-Asp(B-terc-butil)-N-hidroxisuccinimida éster tal como notifican (Mancuso A y col., 1981, William R. Ewing y col., 1999 y Won Bum Jang. 2004).

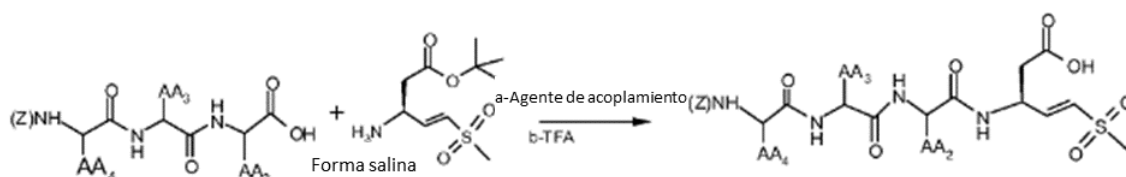
El tratamiento del aldehído con el anión sodio de (metilsulfona) metil fosfonato de dietilo da como resultado la

correspondiente Boc-Asp ( $\beta$ -terc-butil) metilvinilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons, 1961 y Palmer y col. 1995.

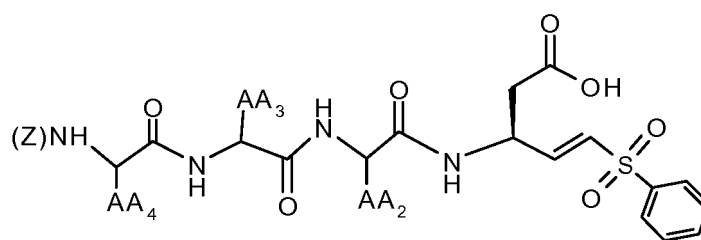


**Etapa de acoplamiento de la síntesis**

- 5 La etapa de acoplamiento entre la sal de Asp metil vinilsulfona y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) o (HOBT, NMM, EDC) da como resultado el derivado peptídico de Asp metil vinilsulfona.



Un compuesto de Fórmula 1f se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación



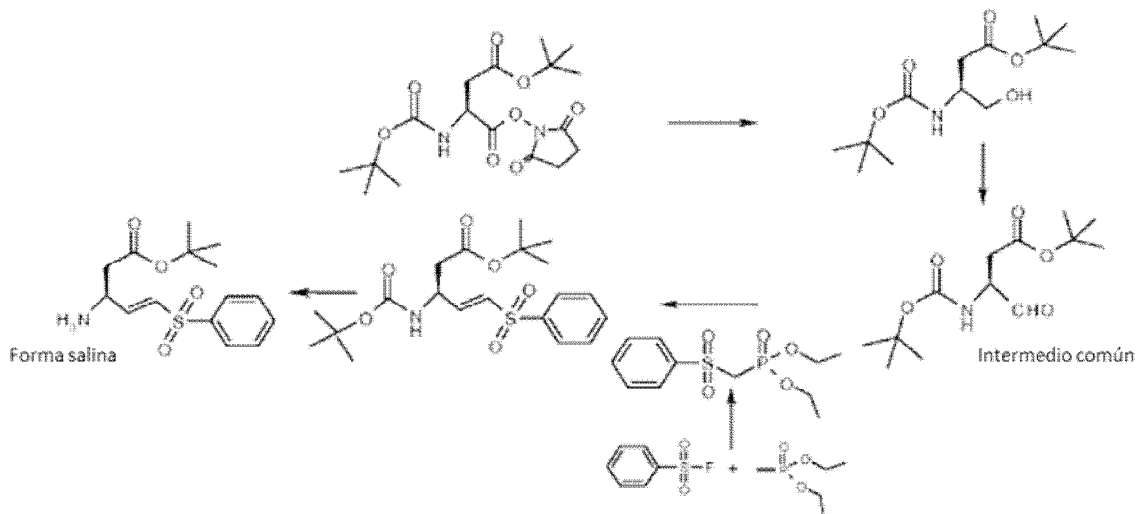
**Fórmula 1f**

**Síntesis del brazo derecho**

El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es Asp fenil vinilsulfona.

- 15 El fenilsulfonilmetilfosfonato de dietilo se obtuvo en una etapa a partir de fluoruro de bencenosulfonilo y trietil fosforano en presencia de hexametildisilazida de litio (Won Bum Jang y col., 1998).

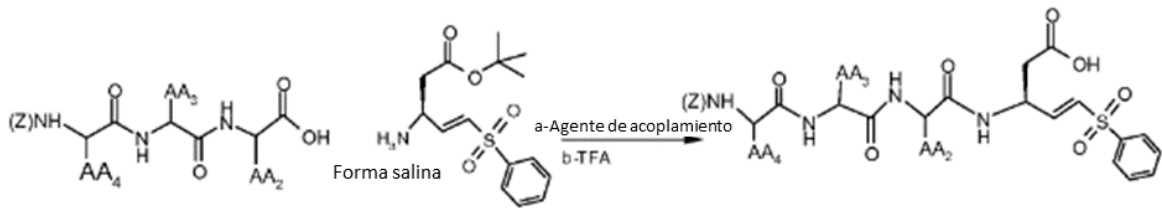
El tratamiento del aldehído con el anión sodio de (fenilsulfona) metilfosfonato de dietilo da como resultado la correspondiente Boc-Asp ( $\beta$ -terc-butil) fenilvinilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons, 1961 y Palmer y col. 1995.



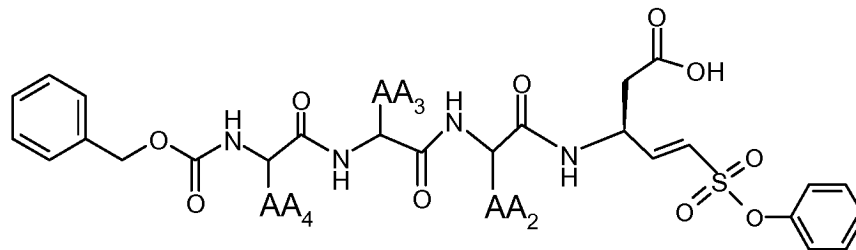
**Etapa de acoplamiento de la síntesis**

La etapa de acoplamiento entre la sal de Asp fenilvinilsulfona y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) o (HOBT, NMM, EDC) da como resultado el derivado peptídico de Asp fenilvinilsulfona.

5



Un compuesto de Fórmula 1g se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación



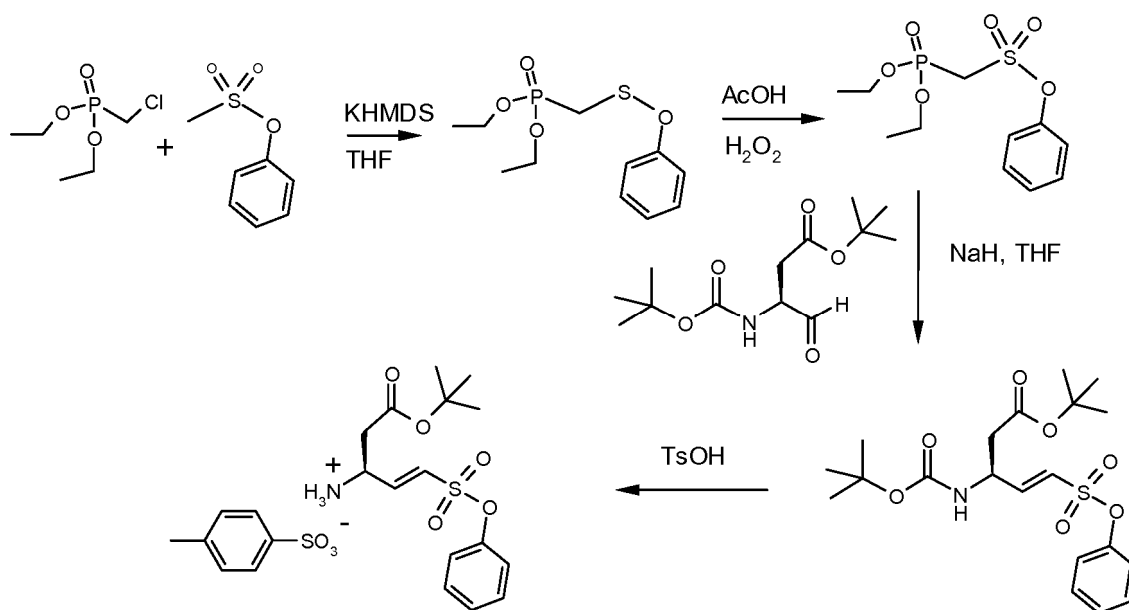
**Fórmula 1g**

**10 Síntesis del brazo derecho**

El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es Asp fenoxi vinilsulfona.

El (fenoxisulfona) metilfosfonato de dietilo se obtuvo a partir de metanosulfonilfenoxi y clorofosfonato de dietilo en presencia de bis(trimetilsilil)amida de potasio. Una oxidación posterior (AcOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) produjo la correspondiente sulfona.

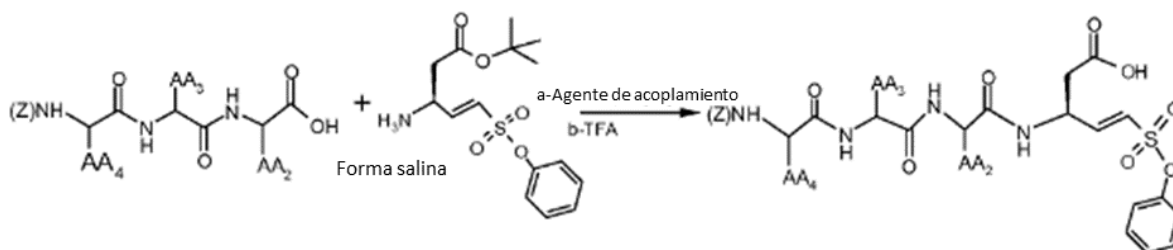
15 El tratamiento del aldehído con el anión sodio de (fenoxi sulfona) metilfosfonato de dietilo da como resultado la correspondiente Boc-Asp (β-terc-butil) fenoxi vinilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons.



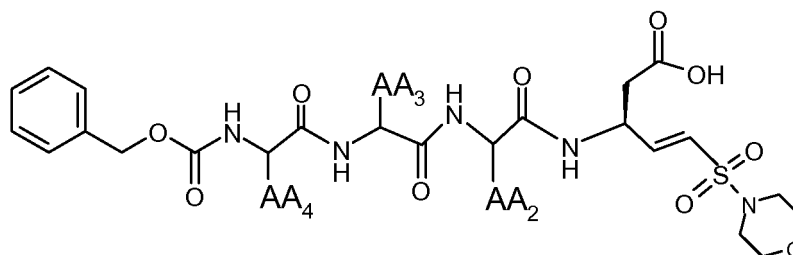
### Etapa de acoplamiento de la síntesis

La etapa de acoplamiento entre la sal de Asp fenoxi vinilsulfona y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) o (HOBT, NMM, EDC) da como resultado el derivado peptídico de Asp fenoxi vinilsulfona.

5



Un compuesto de Fórmula 1h se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación



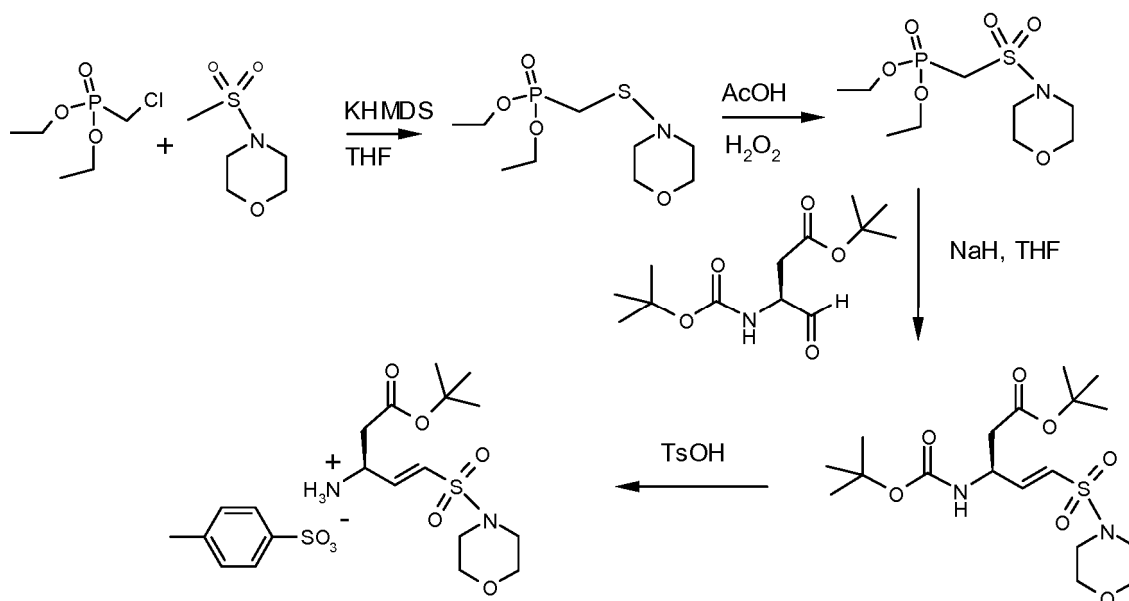
Fórmula 1h

### 10 Síntesis del brazo derecho

El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es Asp morfolina vinilsulfona.

El (morfolinasulfona) metilfosfonato de dietilo se preparó a partir de metanosulfonyl morfolina y fosfonato de clorometilo en presencia de bis(trimetilsilil) amida de potasio.

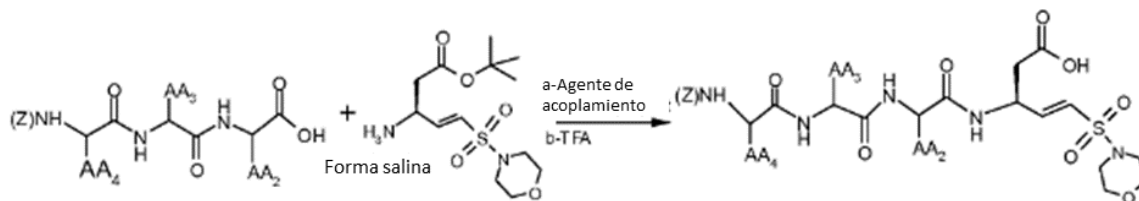
15 El tratamiento del aldehído con el anión sodio de (morfolinasulfona) metilfosfonato de dietilo da como resultado la correspondiente Boc-Asp ( $\beta$ -terc-butil) morfolina vinilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons.



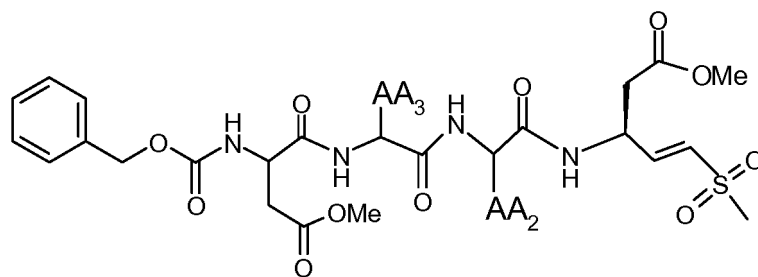
**Etapas de acoplamiento de la síntesis**

La etapa de acoplamiento entre la sal de Asp morfolina vinilsulfona y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) o (HOBT, NMM, EDC) da como resultado el derivado peptídico de Asp morfolina vinilsulfona.

5



Un compuesto de Fórmula 1i se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación



**Fórmula 1i**

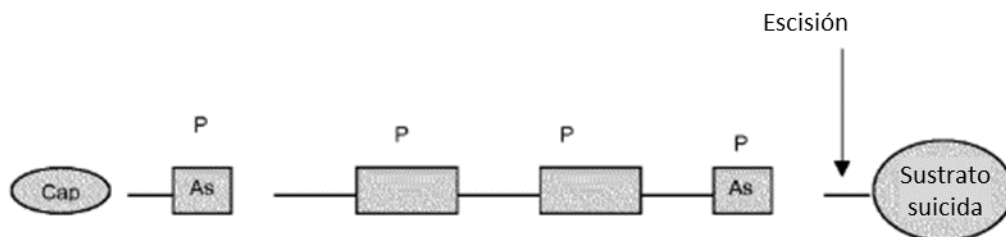
**10 Síntesis del brazo derecho**

El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es un derivado de Asp(B-Metil)-vinilsulfona.

El éster de Boc-Asp(B-Metil)-N-hidroxisuccinimida se redujo al correspondiente alcohol (NaBH<sub>4</sub>, THF), una oxidación posterior (cloruro de oxalilo, DMSO) produjo el aldehído Boc-Asp(B-Metil)-H.

15 El tratamiento de Boc-Asp(B-Metil)-H con el anión sodio de derivados de (metilsulfona) fosfonato de dietilo dio como resultado los correspondientes derivados de Boc-Asp (β-Metil) vinilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons.





Como se muestra en **Tabla 2** a partir de ahora en el presente documento, los sustratos suicidas tales como AspVSmetilo (Compuesto 93) y Asp(O $\beta$ bu)VS-metil (Compuesto 33) están desprovistos de cualquier actividad contra la caspasa-3. El sustrato z-Asp(O $\beta$ bu)-Phg-Val-OH (Compuesto 16) también está desprovisto de cualquier actividad contra la caspasa-3. Sin embargo, el producto de fusión del péptido y el sustrato suicida, z-Asp-Phg-Val-AspVSmetilo (Compuesto 53), demostró ser un inhibidor muy potente de la caspasa-3 con una CI50 de 30-90 nM. La inhibición es selectiva, porque incluso para la caspasa-7, que pertenece al mismo grupo que la caspasa-3, el valor CI50 para esta caspasa era aproximadamente 12 veces mayor. La sustitución de Phg en la posición P3 con Ala (2'-quinolil) potencia adicionalmente la selectividad (una diferencia de aproximadamente 56 veces, véase el Compuesto 55).

Tal como se observa con z-Val-AspVSmetilo (Compuesto 61), la delección tanto de ácido aspártico como de Ala(2'-quinolil) en las posiciones P4 y P3 eliminan completamente la actividad contra la caspasa-3. El mismo resultado se observó después de la delección del ácido aspártico solamente en el ejemplo de z-Ala (2'-quinolil)-Val-Asp alfa clorovinilmetil sulfona (Compuesto 50) comparado con z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp alfa clorovinil metil sulfona (Compuesto 48).

#### *Cambios en la posición P3 y P2*

Los aminoácidos en ambas posiciones P3 y P2 pueden servir para dirigirse selectivamente a caspasa-3 tal como se observa, pero también para dirigirse selectivamente a otras caspasas. Los siguientes ejemplos destacan esta posibilidad: (1) La sustitución de Ala(2'-quinolil) (Compuesto 55) con indalilglicina en la posición P3 produce z-Asp-indalilglicina-Val-AspVSmetilo (Compuesto 57). Esta sustitución potencia el efecto inhibitorio contra el grupo III de caspasas (caspasa-3 (30-90 nM) y 7 (0,18-0,30  $\mu$ M) y, con aproximadamente 29 veces menos de eficacia, contra el grupo 1 (caspasa-1 (0,6-1,2  $\mu$ M)). (2) La presencia de Trp en la posición P3 (z-Asp-Trp-Val-AspVSmetilo; Compuesto 88) retuvo la selectividad contra la caspasa-3 (30-90 nM) y produjo una actividad adicional contra la caspasa-1 (0,6-1,2  $\mu$ M). Esta molécula tiene, por tanto, la capacidad de inhibir selectivamente dos caspasas que pertenecen a dos grupos diferentes, concretamente el grupo proinflamatorio y el grupo proapoptótico. (3) La presencia de ácido glutámico en la posición P-3 (z-Asp-Glu-Val-AspVSmetilo; Compuesto 59) retuvo la selectividad contra la caspasa-3 (CI50 20 nM) y produjo una actividad adicional contra la caspasa-7 (IC50 42 nM) y la compuesto-9 (509 nM). Por tanto, esta molécula tiene la capacidad de inhibir selectivamente dos caspasas que pertenecen a dos grupos diferentes, concretamente las caspasas iniciadoras y las caspasas ejecutoras.

#### *Cambios en la posición P4*

Los cambios en la posición P4 también pueden afectar la selectividad de un inhibidor dado. El aminoácido que ha demostrado encajar bien en los correspondientes bolsillos de la caspasa-1 en la posición P4 es Tirosina. Por lo tanto, z-Tyr-Val-Ala-AspVS fenilo (Compuesto 96) se sometió a ensayo frente a diferentes caspasas, y demostró ser selectivo contra la caspasa-1 (CI50 1,2-1,5  $\mu$ M). El aminoácido que ha demostrado encajar bien en los correspondientes bolsillos de la caspasa-1 en la posición P3 es ácido glutámico. Por lo tanto, z-Tyr-Glu-Ala-AspVS metilo (Compuesto 82) se sometió a ensayo frente a diferentes caspasas, y la inhibición de la caspasa-1 se potenció en 0,5  $\mu$ M.

Estos ejemplos específicos demostraron que es posible fabricar inhibidores selectivos de la caspasa-3 basándose en secuencias reconocidas por las caspasas del grupo III. Siguiendo el mismo enfoque que se detalla posteriormente en el presente documento, se puede pensar en inhibir selectivamente caspasas adicionales y en mejorar adicionalmente la potencia contra caspasas seleccionadas.

#### *Diseño de inhibidores selectivos de caspasa-3*

En una realización, el procedimiento comprende sintetizar compuestos que tengan la siguiente **Fórmula D1** general:



en la que

**P2** se selecciona entre los siguientes aminoácidos: V, L, P, M, A, T, y H;

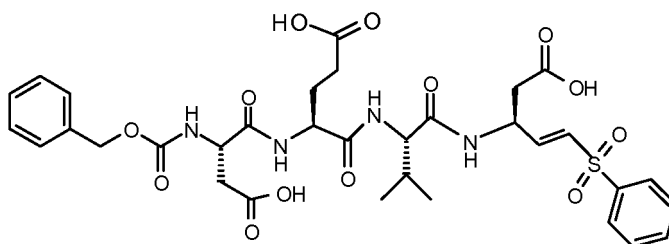


**P3** se selecciona entre los siguientes aminoácidos: Phg, E, Indanilglicina, W, Y, A, D, Ala-(2'-quinolilo), Q, F, S, T, V, Y, G, L;

D<sub>a</sub> es (D) o (L) ácido aspártico.

D<sub>b</sub> es la cadena lateral de (D) o (L) ácido aspártico.

- 5 El siguiente compuesto (DEVD-vinilfenilsulfona) es un ejemplo de compuestos que tienen una secuencia (es decir D<sub>a</sub> es Cbz-ácido aspártico; P3 es Glu; P2 es Val; D<sub>b</sub> es Asp; y el sustrato suicida es vinilfenilsulfona) diseñado para inhibir selectivamente la caspasa-3:



*Diseño de inhibidores selectivos de Caspasa-8/Caspasa-9*

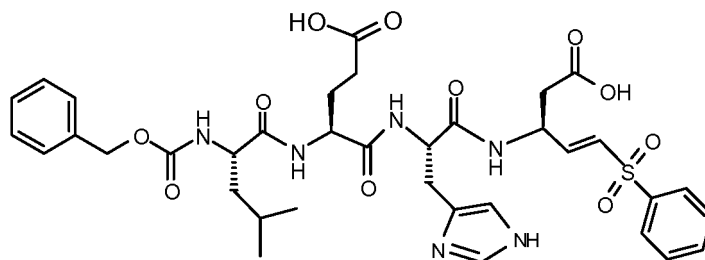
- 10 En una realización, el procedimiento comprende sintetizar compuestos que tienen la siguiente fórmula **Formula D2** general:



donde

- 15 P2 se selecciona entre los siguientes aminoácidos: T, H, V, W, I, y A;  
 P3 se selecciona entre los siguientes aminoácidos: E, Ala(2'-quinolilo);  
 P4 se selecciona entre los siguientes aminoácidos: I, L, E, D, A, P, y V;  
 D es la cadena lateral de (D) o (L) ácido aspártico y el sustrato suicida es vinilfenilsulfona.

Lo siguiente es un ejemplo de un compuesto que tiene una secuencia (es decir P4 es Cbz-L; P3 es Glu; P2 es His; D es Asp y el sustrato suicida es vinilfenilsulfona) diseñado para inhibir selectivamente la caspasa-8:



- 20 *Diseño de inhibidores selectivos de caspasa-2*

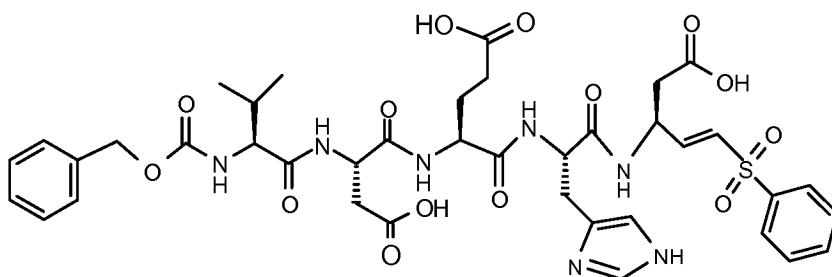
En una realización, el procedimiento comprende sintetizar compuestos que tienen la siguiente fórmula **Formula D3** general:



25 donde

- 30 P2 se selecciona entre los siguientes aminoácidos: A, S, K y V;  
 P3 se selecciona entre los siguientes aminoácidos: V, E, T y Q;  
 P4 se selecciona entre los siguientes aminoácidos: D y L;  
 P5 se selecciona entre los siguientes aminoácidos: V y L;  
 D<sub>b</sub> es la cadena lateral de (D) o (L) ácido aspártico; y  
 el sustrato suicida se selecciona entre el grupo que consiste en vinilfenilsulfona.

Lo siguiente es un ejemplo de un compuesto (VDEHD-vinilfenilsulfona) que tiene una secuencia (es decir P5 es Cbz Val; P4 es Asp; P3 es Glu; P2 es His y D es Asp. El sustrato suicida es vinilfenilsulfona), que está diseñado para inhibir selectivamente la caspasa-2:



#### Diseño de inhibidores selectivos de caspasa-1

En una realización, el procedimiento comprende sintetizar compuestos que tienen la siguiente fórmula **Formula D4** general:

5 (P4)-(P3)-(P2)- D-sustrato suicida (D4)

donde

P2 se selecciona entre los siguientes aminoácidos: V, A, T, y H.

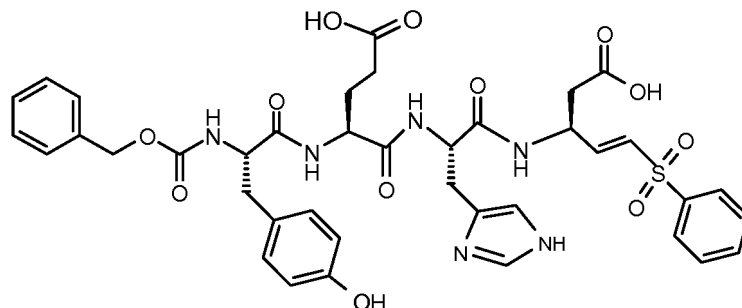
P3 se selecciona entre los siguientes aminoácidos: E, Q, D, A, G, T, V, Ala(2'-quinolilo), indanilglicina, y W;

P4 se selecciona entre los siguientes aminoácidos: Y, W, F, y D;

10 Db es la cadena lateral de (D) o (L) ácido aspártico; y

el sustrato suicida se selecciona entre el grupo que consiste en vinilfenilsulfona.

Lo siguiente es un ejemplo de un compuesto (YEHD-vinilfenilsulfona) que tiene una secuencia (es decir, P4 es Cbz Tyr; P3 es Glu; P2 es His; D es Asp y el sustrato suicida es vinilfenilsulfona, que está diseñado para inhibir selectivamente la caspasa-1:



15

#### D) Aplicaciones farmacéuticas

Como se ha indicado anteriormente y se ilustra a partir de ahora en el presente documento, los compuestos de la invención tienen propiedades farmacéuticas beneficiosas, y estos compuestos pueden tener aplicaciones farmacéuticas en la prevención y/o tratamiento de diferentes enfermedades y afecciones en un sujeto. Las aplicaciones médicas y farmacéuticas contempladas por los inventores incluyen enfermedades mediadas por caspasa. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener beneficios en células *in vitro* tal como para estimular la supervivencia celular o la salud de las células.

20

El término "sujeto" incluye organismos vivos en los que se pueden producir trastornos de la sangre, insuficiencia renal, enfermedades relacionadas con la inflamación asociadas con una tensión arterial elevada, y/o trastornos relacionados con el estrés oxidativo, o que son susceptibles a dichas dolencias. El término "sujeto" incluye animales (por ejemplo, mamíferos (por ejemplo, gatos, perros, caballos, cerdos, vacas, cabras, oveja, roedores (por ejemplo, ratones o ratas), conejos, ardillas, osos, primates (por ejemplo, chimpancés, monos, gorilas y seres humanos)), así como aves (por ejemplo pollos, patos, patos de Pekín, gansos) y especies transgénicas de los mismos. Preferentemente, el sujeto es un mamífero. Más preferentemente, el sujeto es un ser humano. Aún más preferentemente, el sujeto es un paciente humano que necesita tratamiento.

25

30

La expresión "enfermedad mediada por caspasa" incluye todas las enfermedades, trastornos y/o afecciones en las que una o más de caspasa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, tiene un papel significativo. En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por caspasa implica principalmente caspasas ejecutoras (caspasa-3, 6, 7). En otra realización, la enfermedad mediada por caspasa implica principalmente caspasas iniciadoras (caspasa-2, 8, 9, 10). En algunas realizaciones, un compuesto de la invención muestra una elevada especificidad hacia una caspasa particular. En otra realización, un compuesto de la invención es capaz de inhibir dos grupos de caspasas. Sin embargo, en otra realización, un compuesto de la invención incluso es capaz de inhibir dos caspasas específicas que pertenecen a dos grupos de caspasas diferentes.

35

Los ejemplos de enfermedad mediada por caspasa de acuerdo con la invención incluyen enfermedades mediadas por la apoptosis, enfermedades mediadas por IL-1, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades proliferativas, enfermedades infecciosas, enfermedades degenerativas, trastornos de la retina, peritonitis inflamatoria, artrosis, pancreatitis, asma, síndrome de dificultad respiratoria, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, enfermedad de Grave, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, soriasis, dermatitis, enfermedad de injerto frente al hospedador, rechazo al trasplante, osteoporosis, leucemias y trastornos relacionados, enfermedades relacionadas con el mieloma múltiple, melanomas metastásicos, sarcoma de Kaposi, septicemia, choque séptico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, epilepsia, isquemia de miocardio, cardiopatía aguda y crónica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, encefalitis relacionada con el VIH, envejecimiento, daño neuronal por ictus, colitis ulcerosa, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis G, enfermedades relacionadas con el hígado, enfermedad renal e infección por VIH.

Tal como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevención" pretende referirse a al menos la reducción de la posibilidad del riesgo de (o la susceptibilidad para) adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad). Los parámetros biológicos y fisiológicos para identificar este tipo de pacientes se proporcionan en el presente documento y también son bien conocidos por los físicos.

Los términos "tratamiento" o "tratar" un sujeto incluyen la aplicación o administración de un compuesto de la invención a un sujeto (o aplicación o administración de un compuesto de la invención a una célula o tejido de un sujeto) con el fin de estabilizar, curar, cicatrizar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, empeorar menos, mejorar, gran mejora o alteración de la enfermedad o dolencia, el síntoma de la enfermedad o dolencia, o el riesgo de (o susceptibilidad a) la enfermedad o dolencia. El término "tratar" se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, patología o dolencia, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como un alivio; remisión; disminución de la velocidad de empeoramiento; disminución de la gravedad de la enfermedad; estabilización, disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o dolencia sea más tolerable al sujeto; ralentizar la velocidad de degeneración o declive; hacer que el momento final de la degeneración sea menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental del sujeto. En algunas realizaciones, el término "tratar" puede incluir aumento de la esperanza de vida de un sujeto, y/o retraso antes de necesitar tratamientos adicionales.

Abordar las enfermedades mediadas por caspasa está entre las aplicaciones médicas y farmacéuticas contempladas por la presente invención. Por lo tanto, en uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a compuestos y composiciones para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad mediada por caspasa en un sujeto, preferentemente un paciente humano que lo necesita.

También se describen en el presente documento procedimientos para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad mediada por caspasa en un sujeto, preferentemente un paciente humano que lo necesita.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir una caspasa o una proteína análoga a caspasa en una célula, que comprende poner en contacto la caspasa o proteína análoga a caspasa con una cantidad eficaz de un inhibidor de caspasa de acuerdo con la invención.

En algunas realizaciones, el sujeto puede padecer una infección vírica. Por lo tanto, la invención también se refiere a inhibidores de caspasa de acuerdo con la invención (o composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo) para su uso en la profilaxia o la terapia de una infección vírica. Esto puede ser de ayuda para inhibir una caspasa celular, inhibiendo de esta forma la multiplicación del virus.

También en el presente documento un procedimiento para la profilaxia o la terapia de una infección vírica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis eficaz de un inhibidor de caspasa de acuerdo con la invención (o una composición farmacéutica que comprende el mismo). Esto puede ser de ayuda para inhibir una caspasa celular, inhibiendo de esta forma la multiplicación del virus.

También son de particular interés los inhibidores de caspasa de acuerdo con la invención (o composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo) para su uso en el tratamiento de una apoptosis excesiva afectada por la actividad caspasa en una célula o en un tejido.

También se describe en el presente documento un procedimiento para su uso en el tratamiento de un exceso de apoptosis afectado por la actividad caspasa en una célula o en un tejido, que comprende poner en contacto una célula o tejido con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de caspasa de acuerdo con la invención (o una composición farmacéutica que comprende el mismo).

También son de particular interés los inhibidores de caspasa de acuerdo con la invención (o composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo) para su uso en la estimulación de la proliferación de citoblastos, evitando que algunos de los citoblastos entre en un ciclo de apoptosis parcial o total.

Se puede pensar que los compuestos de la invención son también eficaces para inhibir familias de proteasas adicionales, que incluyen, serina peptidasas, cisteína peptidasas, aspártico peptidasas, metalopeptidasas, y otras peptidasas de tipo catalítico desconocido. Para una lista más elaborada de proteasas que pueden inhibirse por los compuestos definidos en el presente documento, véase ZBIGNIEW GRZONKA. Cysteine protease. Industrial Enzymes, 181-195, Capítulo 11, 2007 Springer.

Para evaluar, valorar, y/o confirmar la eficacia de los compuestos y/o composiciones de la invención, se pueden determinar mediciones en serie. Las evaluaciones cuantitativas de las funciones y parámetros de la disfunción de la caspasa son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de ensayos para determinar la actividad de las caspasas se proporcionan en la sección de Ejemplificación.

Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden analizar, someter a ensayo o validar por su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica que puede ser deseada. Se pueden emplear muchos procedimientos *in-vitro*, *in-vivo* e *in-silico* durante el desarrollo de fármacos para imitar la BBB (Lohmann y col. (2002) Predicting blood-brain barrier permeability of drugs: evaluation of different in vitro assays. J Drug Target 10:263-276; Nicolazzo y col. (2006) Methods to assess drug permeability across the blood-brain barrier. J Pharm Pharmacol 58:281-293). Los modelos *in vitro* incluyen cultivos de células endoteliales primarias y de líneas celulares inmortalizadas tales como Caco-2, BMEC, MDCK. Estas células son útiles como procedimiento de selección, y pueden ordenar adecuadamente los compuestos respecto a su permeabilidad de la BBB. Los modelos *in vivo* tales como la inyección o perfusión única en la arteria carótida interna, inyección de bolo intravenosa, índice de salida cerebral y microdiálisis intracerebral proporciona una información más precisa relativa a la recaptación cerebral, y estos se pueden complementar con novedosas técnicas de obtención de imágenes (tales como imagen por resonancia magnética y tomografía de emisión de positrones), aunque dichos procedimientos no son adecuados para evaluaciones de la permeabilidad de alto rendimiento.

En ciertos casos descritos en el presente documento, al menos parte de los profármacos administrados genera el correspondiente compuesto farmacéutico solamente después de su absorción en el tracto gastrointestinal y/o solamente una vez que ha alcanzado el cerebro, es decir una vez que ha atravesado la barrera hematoencefálica (BBB).

### **E) Composiciones y formulaciones farmacéuticas**

Un aspecto relacionado de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento. Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, los compuestos de la invención pueden ser de utilidad para prevenir y/o tratar enfermedades mediadas por caspasa, y más particularmente septicemia, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, lesión de médula espinal (SCI), lesión cerebral traumática (TBI) y en enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple (MS) y enfermedades de Alzheimer, Parkinson, y Huntington).

Tal como se usa en el presente documento, el término "*cantidad terapéuticamente eficaz*" significa la cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o dolencia concreta, es suficiente para efectuar el tratamiento o la prevención de dicho trastorno, enfermedad o dolencia. Las dosificaciones y las cantidades terapéuticamente eficaces pueden variar, por ejemplo, dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del agente específico utilizado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, sexo y alimentación del sujeto, el momento de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción, y cualquier combinación farmacológica, si es aplicable, el efecto que el especialista desea que el compuesto tenga sobre el sujeto, y las propiedades de los compuestos (por ejemplo, biodisponibilidad, estabilidad, potencia, toxicidad, etc.), y el trastorno o trastornos concretos del sujeto que padece. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede depender de los parámetros hematológicos del sujeto (por ejemplo, perfil lípido, niveles de insulina, glucemia), la gravedad de la patología, función del órgano o enfermedad o complicaciones subyacentes. Dichas dosis adecuadas se pueden determinar usando cualesquiera ensayos incluidos los ensayos descritos en el presente documento. Cuando uno o más de los compuestos de la invención se va a administrar a seres humanos, un médico puede por ejemplo, prescribir al principio una dosis relativamente baja, aumentando posteriormente la dosis hasta que se obtiene una respuesta apropiada.

Tal como se usa en el presente documento, el término "*composición farmacéutica*" se refiere a la presencia de al menos un compuesto de la invención de acuerdo con una cualquiera de la Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de compuestos representativos de la invención incluyen los compuestos de la **Tabla 1** y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

"*Vehículo farmacéuticamente aceptable*" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el cual se administra un compuesto. El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a fármacos, medicamentos, ingredientes inertes etc., que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Preferentemente, se refiere a un compuesto o composición que está autorizada o se puede autorizar por un organismo regulador del gobierno local o nacional o incluido en la U.S. Pharmacopoeia o

en otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y, más especialmente, en seres humanos. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. Los ejemplos adicionales de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, y solución de Ringer lactada; vehículos miscibles con agua, tales como, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo. La prevención de la acción de los microorganismos se puede garantizar mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutano, fenol, ácido ascórbico, timerosal. En muchos casos, se incluyen agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico, o polialcoholes tales como manitol o sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de composiciones inyectables se puede conseguir incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monostearato de aluminio o gelatina. Las nanopartículas, los liposomas, y los anticuerpos conjugados con nanopartículas, o combinaciones de los mismos, también se contemplan como vehículos farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA como se ha descrito anteriormente en el presente documento, preferentemente los compuestos Z-Asp-Indanilglicina-Val-Aspmetil vinil sulfona (57); Z-Asp-Glu-Val-Aspmetil vinil sulfona (59) Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspmetil vinil sulfona (55); Z-Asp-Phg-Val-Aspmetil vinil sulfona (53); Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp- $\alpha$ -clorovinil metilsulfona (48); Z-Asp( $\beta$ -metil)-Indanilglicina-Val-Asp( $\beta$ -metil)metil vinil sulfona (51) Z-Asp-Tyr-Val-Aspmetil vinil sulfona (76) Z-Asp-Trp-Val-Aspmetil vinil sulfona (88) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar enfermedades u otras afecciones médicas en las que al menos una caspasa está significativamente implicada, que incluyen uno o más compuestos de Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar enfermedades u otras afecciones médicas en las que al menos una caspasa está significativamente implicada, comprendiendo la composición uno o más compuestos de Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento.

Los compuestos de la invención se pueden formular antes de la administración en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos disponibles. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden formular para una vía de administración adecuada (vía oral, vía parenteral, (intravascular (IV), intraarterial (IA), intramuscular (IM), depo-IM, subcutánea (SC), y depo SC), sublingual, vía intranasal (inhalación), vía intratecal, vía tópica o vía rectal).

Preferentemente, el uno o más compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. Las formulaciones se pueden presentar de forma cómoda en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la farmacopea. Los procedimientos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un diluyente inerte o un transportador comestible asimilable) y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y completa un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformar el producto. La cantidad del agente terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosificación adecuada.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en la forma de cápsulas (por ejemplo, capsulas de gelatina con una carcasa dura o blanda), sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar, polvos, gránulos, aglomerados, grageas, por ejemplo, revestidas (por ejemplo, revestimiento entérico) o no revestidas, o en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, o en forma de un elixir o jarabe, o en forma de pastillas o en forma de colutorios, conteniendo cada una de ellos una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también se pueden administrar en forma de bolo, electuario o pasta, o incorporarse directamente a la dieta del sujeto. Además, en determinadas realizaciones, estos aglomerados se pueden formular para (a) proporcionar una liberación del fármaco instantánea o rápida (es decir, sin tener ningún revestimiento); (b) estar revestidos, *por ejemplo*, para proporcionar una liberación sostenida del fármaco con el tiempo; o (c) estar revestido con un revestimiento entérico para conseguir una mejor tolerabilidad gastrointestinal. El revestimiento se puede conseguir por procedimientos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, tal como el uno o varios compuestos de la invención, que se liberan cerca de la ubicación deseada, o en varios momentos para prolongar la acción deseada. Dichas formas farmacéuticas suelen incluir uno o más de acetato ftalato de celulosa, poli(acetatoftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, etilcelulosa, ceras y shellac.

En las formas farmacéuticas sólidas para administración oral, un compuesto de la presente invención se puede

mezclar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, o cualquiera de los siguientes: cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato sódico; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos, y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

Las composiciones perorales incluyen, de forma típica, soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones. Son bien conocidos en la técnica los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones. Los componentes típicos de transportadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, tragacanto, y alginato sódico; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metil parabeno y benzoato sódico. Las composiciones lípidas perorales pueden incluir también uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes anteriormente desvelados.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso como inyectable pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles (donde sea soluble en agua) y polvos estériles para la preparación en otro momento de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que se pueda administrar fácilmente mediante una jeringuilla. Debe ser estable en condiciones de fabricación y almacenamiento y tiene que conservarse contra la acción de microorganismos contaminantes tales como bacterias y hongos. Se pueden preparar disoluciones inyectables estériles que incorporan el agente terapéutico a la cantidad necesaria en un disolvente adecuado con una o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, se preparan dispersiones incorporando el agente terapéutico en un transportador estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación son el secado a vacío y la criodesecación, que dan como resultado un polvo del principio activo (es decir, el agente terapéutico) más cualquier ingrediente deseado adicional de una de sus disoluciones anteriormente filtrada.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para su administración en forma de aerosol, mediante inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión del compuesto deseado de cualquier Fórmula del presente documento o una pluralidad de partículas sólidas de dicho compuesto o compuestos. La formulación deseada se puede introducir en una cámara pequeña y nebulizarse. La nebulización puede llevarse a cabo mediante aire comprimido o mediante energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotículas de líquido o partículas sólidas que comprenden los agentes o las sales. Las gotículas de líquido o las partículas sólidas deben tener un tamaño de partícula de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 micrómetros. Las partículas sólidas se pueden obtener procesando el agente sólido de cualquier Fórmula descrita en el presente documento, o una sal del mismo, de cualquier manera adecuada conocida en la materia, tal como mediante micronización. El tamaño de las partículas sólidas o gotículas será, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros. A este respecto, están disponibles nebulizadores comerciales para conseguir este fin. Una formulación farmacéutica adecuada para la administración en forma de aerosol puede estar en forma de un líquido, la formulación comprenderá un agente soluble en agua de cualquier Fórmula descrita en el presente documento, o una sal del mismo, en un transportador que comprende agua. Puede estar presente un tensioactivo que disminuya la tensión superficial de la formulación lo suficiente para dar como resultado la formación de gotículas comprendidas en el intervalo de tamaño deseado cuando se somete a nebulización.

Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica a un sujeto, por ejemplo, mediante la extensión o diseminación directa de la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o por vía transdérmica mediante un "parche". Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas pueden comprender una cantidad eficaz, normalmente de aproximadamente un 0,1%, o incluso de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de un compuesto de la invención. Los vehículos adecuados para la administración tópica permanecen normalmente en su lugar sobre la piel como una película continua, y resisten su eliminación por la transpiración o la inmersión en agua. Generalmente, el transportador es de tipo orgánico y puede dispersar o disolver en su interior el agente terapéutico. El transportador puede incluir emolientes farmacéuticamente aceptables, emulsionantes, agentes espesantes y disolventes.

Otras composiciones útiles para conseguir la administración sistémica de los agentes sujetos incluyen las formas farmacéuticas sublingual, bucal y nasal. Dichas composiciones comprenden normalmente una o más de las sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa e hidroxipropilmetil celulosa. También se pueden incluir abrillantadores,

lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes desvelados anteriormente.

El uno o varios compuestos pequeños de la invención también se pueden administrar por vía parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraespinal, intratecal o intracerebral. Para estas composiciones, el uno o varios compuestos de la invención se pueden preparar el glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos, en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

El uso de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen la administración simultánea de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con la administración de otro agente terapéuticamente eficaz. Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a procedimientos de tratamiento terapéutico concomitante de un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un primer agente y un segundo agente, en el que el primer agente es como se ha definido en la Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA y el segundo agente es para la prevención o tratamiento de cualquiera de un trastorno o enfermedad anteriormente indicada en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, el término "concomitante" o "de forma concomite" como en las expresiones "tratamiento terapéutico concomitante" o "de forma concomitante con" incluye administrar un primer agente en la presencia de un segundo agente. Un procedimiento de tratamiento terapéutico concomitante incluye procedimientos en los que el primer, segundo, tercero o agentes adicionales se administran simultáneamente. Un procedimiento de tratamiento terapéutico concomitante también incluye procedimientos en los que el primer agente, o los agentes adicionales, se administran en presencia de un segundo agente, o agentes adicionales, en el que el segundo agente, o agentes adicionales, por ejemplo, pueden haberse administrado con anterioridad. Un procedimiento de tratamiento terapéutico concomitante se puede llevar a cabo por etapas con diferentes actores. Por ejemplo, un actor puede administrar al sujeto un primer agente y un segundo actor puede administrar al sujeto un segundo agente, y las etapas de administración se pueden realizar en el mismo momento, o casi en el mismo momento, o en momentos diferentes, siempre que el primer agente (y/o los agentes adicionales) estén después de la administración en presencia del segundo agente (y/o agentes adicionales). El actor y el sujeto pueden ser la misma entidad (por ejemplo, un ser humano).

Por consiguiente, la invención también se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para prevenir, reducir o eliminar un síntoma o complicación de una cualquiera de las enfermedades o dolencias anteriormente mencionadas. El uso comprende administrar, a un sujeto que lo necesita, una primera composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más principios activos adicionales, en el que todos los principios activos se administran en una cantidad suficiente para inhibir, reducir o eliminar uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad o dolencia a tratar. En un aspecto, la administración de la primera y la segunda composición farmacéutica está temporalmente separada entre sí por al menos aproximadamente dos minutos. Preferiblemente, el primer agente es un compuesto de Fórmula IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El segundo agente se puede seleccionar entre la siguiente lista de compuestos: Z-Asp-Phg-Val-Aspmetil vinil sulfona (53)

#### **F) Ensayos de cribado**

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en procedimientos de cribado. Por ejemplo, estos compuestos se pueden usar en los procedimientos para rastrear la actividad de las caspasas *in vitro* y/o *in vivo*. Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad para identificar otros compuestos que se unen al lado activo de la caspasa. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención están marcados (por ejemplo, marcados radioactivamente). Los compuestos radiomarcados también pueden ser de utilidad en ensayos diagnósticos.

Existen numerosas forma en las que determinar la unión de un compuesto de la presente invención a la caspasa. En una realización, la caspasa está unida a un soporte, y un compuesto de la invención marcado se añade al ensayo. Como alternativa, el compuesto de la invención puede estar unido al soporte, y se añade la caspasa.

Los compuestos de la invención también se pueden usar como competidores para cribar candidatos farmacológicos o compuestos de ensayo adicionales. Tal como se usa en el presente documento, los términos "candidato farmacológico" o "compuestos de ensayo" se utilizan de forma indistinta y describen cualquier molécula, por ejemplo, proteína, oligopéptido, molécula orgánica pequeña, polisacárido, polinucleótido a someter a ensayo para determinar su bioactividad.

Típicamente, las señales que se detectan en el ensayo (por ejemplo, *in vitro*, *in vivo* y/o diagnóstico) pueden incluir radioactividad. Las marcas detectables de utilidad para llevar a cabo los ensayos de cribado en la presente invención incluyen radioisótopos tales como tritio y  $^{125}$ .

También se describe en el presente documento ensayos donde las señales que se detectan incluyen fluorescencia, transferencia de energía de resonancia, fluorescencia resuelta en tiempo, polarización de fluorescencia, resonancia de plasma, o quimioluminiscencia, dependiendo de la naturaleza de la marca. Las marcas detectables de utilidad

para llevar a cabo dichos ensayos incluyen una marca fluorescente tal como fluoresceína, Oregon green, dansilo, rodamina, tetrametil rodamina, texas red,  $\text{Eu}^{3+}$ ; una marca luminiscente tal como luciferasa; marcas colorimétricas; y marcadores enzimáticos. También se describe en el presente documento ensayos de cribado que utilizan marcas de afinidad entre las que se incluyen biotina y polihistidina.

## 5 **F) Kits**

También se describen en el presente documento kits que comprenden el uno o varios compuestos de la invención, incluyendo opcionalmente un recipiente (por ejemplo, un envase, una caja, un vial, etc.). El kit puede utilizarse comercialmente de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento y puede incluir instrucciones para su uso en un procedimiento de la invención. Los componentes del kit adicionales pueden incluir ácidos, bases, agentes tamponantes, sales inorgánicas, disolventes, antioxidantes, conservantes, o quelantes de metales. Los componentes del kit adicionales están presentes en forma de composiciones puras, o soluciones acuosas u orgánicas que incorporan uno o más componentes del kit adicionales. Cualquiera o todos los componentes del kit comprende adicionalmente de manera opcional tampones.

El uno o varios compuestos de la invención pueden administrarse o no a un paciente, al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Por lo tanto, los procedimientos de la invención abarcan kits que, cuando se utilizan por el especialista médico, puede simplificar la administración de las cantidades adecuadas de dos o más principios activos a un paciente.

Un kit típico comprende una forma farmacéutica unitaria de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, IA, II, IIA, III, o IIIA tal como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una forma farmacéutica unitaria de al menos un principio activo adicional. Los ejemplos de principios activos adicionales que se pueden usar junto con los compuestos de acuerdo con la invención, incluyen cualquiera de los compuestos que se podrían usar junto con el uno o varios compuestos de la invención como se ha indicado anteriormente en el presente documento.

Los kits pueden incluir además dispositivos que se utilizan para administrar los principios activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen jeringuillas, bolsas para goteros, parches, inhaladores, enemas, y dispensadores para la administración de formulaciones en forma de supositorio.

Los kits pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si un principio activo se proporciona en una forma sólida que se debe reconstituir para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente precintado de un vehículo adecuado en que el principio activo se puede disolver para formar una solución estéril exenta de material particulado que es adecuada para su administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables se han proporcionado anteriormente en el presente documento.

En el presente documento, los encabezados se han incluido por referencia y para ayudar a localizar determinadas secciones. No se pretende que estos encabezados limitar el ámbito de los conceptos descritos bajo los mismos, y estos conceptos pueden tener aplicabilidad en otras secciones a lo largo de la totalidad de la memoria descriptiva.

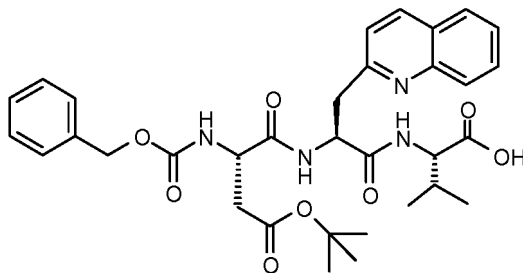
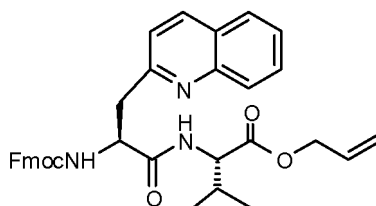
A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades, y otros que se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están previstos para modificarse en todos los casos por el término "aproximadamente" Como mínimo, cada parámetro numérico debería considerarse al menos teniendo en cuenta el número de cifras significativas notificadas y aplicando las técnicas de redondeo usuales. Por consiguiente, a no ser que se indique lo contrario, los parámetros numéricos definidos en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades que se desean obtener. Sin perjuicio de que los intervalos y parámetros numéricos que definen el amplio ámbito de las realizaciones sean aproximaciones, los valores numéricos definidos en los ejemplos específicos se han notificado de forma tan precisa como ha sido posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene de forma inherente algunos errores que son el resultado de variaciones en los experimentos, mediciones de ensayo, análisis estadísticos y otros.

Los expertos en la materia reconocerán o podrán discernir simplemente con mera experimentación rutinaria numerosos equivalentes de los procedimientos, realizaciones, reivindicaciones y ejemplos descritos en el presente documento. La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos.

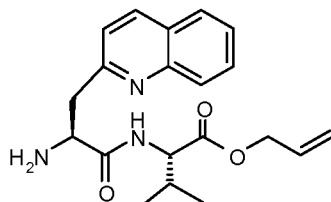
## 50 **Ejemplos**

Los Ejemplos definidos más adelante en el presente documento proporcionan procedimientos ilustrativos para preparar algunos compuestos representativos abarcados de una manera general por las Fórmulas IA, II, IIA, III, o IIIA. Algunos Ejemplos proporcionan usos ilustrativos de determinados compuestos representativos de la invención. También se proporcionan procedimientos ilustrativos para someter a ensayo los compuestos de la invención para determinar su eficacia *in vitro* e *in vivo*.

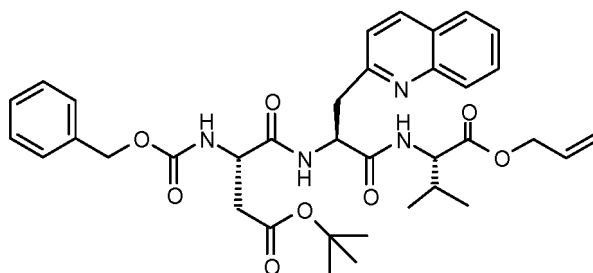


**Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 4 (Cbz-Asp(O-tBu)-Ala(2'-quinolil)-ValOH)****a) Fmoc-Ala(2'-quinolil)-Val-OAlilo**

- 5 Fmoc-Ala (2'-quinolil)-OH (0,152 g, 0,347 mmol) se solvató en DMF (1 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,9 ml). Se añadió L-Val alil éster tolueno-4-sulfonato (0,115 g, 1,01 equiv.) en 0,3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de 4-metilmorfolina (0,04 ml, 1,05 equiv.) y EDC (0,0681 g, 1,02 equiv.). La mezcla se agitó durante 3 horas, y después se extrajo usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración y se concentró a sequedad.

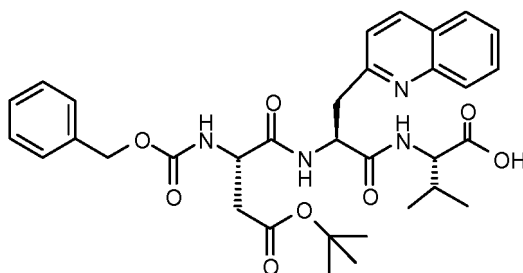
**b) Ala(2'-quinolil)-Val-OAlilo**

- 10 El Fmoc-Ala(2'-quinolil)-Val(O-Alil) (0,425 g, 0,737 mmol) se solvató en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) seguido de la adición gota a gota de piperidina (0,6 ml, 8,24 equiv.). Después de 40 min la mezcla se evaporó a sequedad al vacío. El producto se purificó a continuación sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 al 10%) para obtener 0,188 g del compuesto deseado.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 8,18 (s, 1H, NH); 8,08 (d, 1H, J= 8,4 Hz); 8,03 (d, 1H, J= 8,47 Hz); 7,79 (d, 1H, J= 7,91 Hz); 7,71-7,68 (m, 1H); 7,52-7,49 (m, 1H); 7,35 (d, 1H, J= 8,42 Hz); 5,92-5,85 (m, 2H); 5,34-5,22 (m, 2H); 4,63-4,58 (m, 2H); 4,55-4,52 (m, 1H); 3,95-3,93 (m, 1H); 3,52 (dd, 1H, J=3,95 Hz); 3,25-3,20 (m, 1 H); 2,20-2,13 (m, 1H); 2,01 (m, 2H, NH<sub>2</sub>); 0,85 (m, 6H).

**c) Cbz-Asp(O-tBu)-Ala(2'-quinolil)-Val-OAlilo**

- 20 Ala(2'-quinolil)-Val(O-Alil) (0,054 g, 0,1519 mmol) se solvató en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,7 ml) seguido de la adición de L-Asp (O-tBu)-OH (0,053 g, 1,08 equiv.) y 4-metilmorfolina (0,018 ml, 1,08 equiv.) y finalmente DPC (0,025 ml, 1,06 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación se sometió a extracción en medio líquido con diclorometano/salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 al 10%) para obtener 0,084 g del compuesto deseado.
- 25

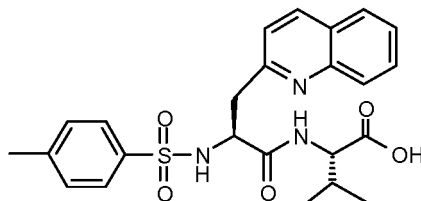
**d) Cbz-Asp(O-tBu)-Ala(2'-quinolil)-ValOH**



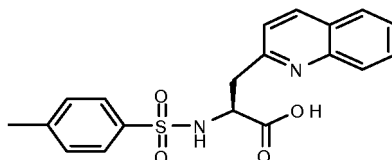
Cbz-Asp (OtBu)-Ala(2'-quinolil)-Val (OAlil) (0,082 g, 0,1241 mmol) se disolvió en THF (3,5 ml) y se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio, a continuación, la muestra se redisolvió en THF (3,5 ml) y se aspiró al vacío (3\* 1 min de aspiración), seguido de sustitución de la atmósfera con argón. Se añadió morfolina (0,04 ml, 3,7 equiv.), seguido de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,0171 g, 0,12 equiv.). El matraz con la muestra se cubrió a continuación con una hoja fina y se mantuvo en agitación durante 3 días bajo atmósfera de argón. El compuesto se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se sometió a purificación en una C<sub>18</sub> usando un gradiente de MeOH/solución de H<sub>2</sub>O a pH= 3,5 (0 al 100%) para obtener 0,065 g del compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 8,18 (d, 1 H, J= 8,4 Hz); 8,02 (d, 1H, J= 8,49 Hz); 7,84 (d, 1H, J= 8,08 Hz); 7,63 (t, 1H, J= 7,51 Hz); 7,52 (t, 1H, J= 7,39 Hz); 7,41 (d, 1H, J= 8,3 Hz); 7,40-7,30 (m, 5H); 5,03-4,93 (m, 3H); 4,50-4,48 (m, 1H); 4,26 (d, 1H, J= 4,9 Hz); 3,48-3,34 (m, 2H); 2,73-2,68 (m, 1 H); 2,54-2,49 (m, 1 H); 2,15-2,11 (m, 1 H); 1,36 (m, 9H); 0,87-0,84 (m, 6H).

#### Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 5 (Ts-Ala(2'-quinolil)-Val-OH)



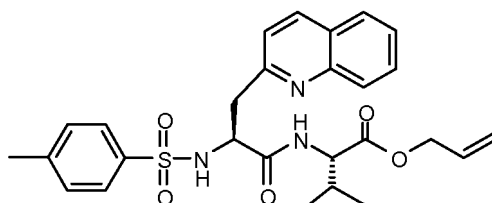
15 a) *Ts-Ala(2'-quinolil)-OH*



A L-Ala(2'-quinolil)-OH (0,060 g, 0,277 mmol) se añadió H<sub>2</sub>O (0,4 ml) y THF (0,15 ml). La mezcla se agitó durante 2 min antes de añadir TEA (0,074 ml, 1,93 equiv.). Se dejó que la mezcla alcanzara 0 °C, antes de añadir cloruro de tosilato (0,052 g, 1 equiv.) en THF (0,4 ml) gota a gota. La mezcla se dejó calentar a continuación hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (8 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml), a continuación se acidificó con HCl 1 N (adición gota a gota) para alcanzar pH 3/4. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad, para obtener tras adición de MeOH (0,5 ml) 30 mg de precipitado; se pudo obtener otra porción a partir de la solución.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ: 8,30-8,23 (m, 1 H, NH); 8,14 (d, 1 H, J= 8,37 Hz); 7,89 (d, 1H, J= 8,0 Hz); 7,78 (d, 1H, J= 8,39 Hz); 7,70 (t, 1H, J= 7,2 Hz); 7,55 (t, 1H, J= 7,33 Hz); 7,32-7,27 (m, 3H); 6,88 (d, 2H, J= 8,05 Hz); 4,28 (s, 1H); 3,4-3,03 (m, 2H); 2,13 (s, 3H).

b) *Ts-Ala(2'-quinolil)-Val-OAlilo*

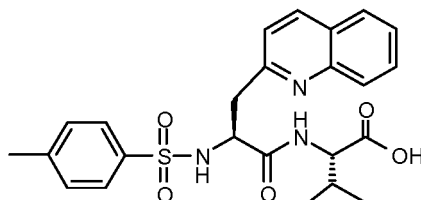


Ts-Ala(2'-quinolil)-OH (0,027 g, 0,076 mmol) se solvató en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido de la adición del éster de tolueno-4-sulfonato del L-Val-OAlilo (0,025 g, 1,02 equiv.), 4-metilmorfolina (0,017 ml, 1,91 equiv.), DMAP (0,0012 g, 0,13 equiv.) y finalmente EDC (0,015 g, 1,04 equiv.). EL progreso de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración y se concentró a

sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hexano (5 al 60%) para obtener 10 mg del compuesto deseado.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7,99 (m, 2H); 7,89 (d, 1H,  $J = 8,93$  Hz); 7,76 (d, 1H,  $J = 8,06$  Hz); 7,72 (t, 1H,  $J = 8,16$  Hz); 7,64 (m, 2H); 7,53 (t, 1H,  $J = 7,61$  Hz); 7,45 (d, 1H,  $J = 6,86$  Hz); 7,16 (d, 1H,  $J = 8,34$  Hz); 7,08 (m, 2H); 5,86-5,79 (m, 1H); 5,27 (dd, 1H,  $J = 17,25$  Hz,  $J = 1,36$  Hz); 5,20 (dd, 1H,  $J = 10,4$  Hz,  $J = 1,0$  Hz); 4,58-4,5 (m, 2H); 4,38 (dd, 1H,  $J = 8,78$  Hz,  $J = 5,02$  Hz); 4,22 (c, 1H,  $J = 5,58$  Hz); 3,41 (dd, 1H,  $J = 15,50$  Hz,  $J = 5,23$  Hz); 3,14 (dd, 1H,  $J = 15,53$  Hz,  $J = 5,64$  Hz); 2,33 (s, 3H); 2,16-2,00 (m, 1H); 0,72 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); 0,65 (d, 3H,  $J = 6,85$  Hz).

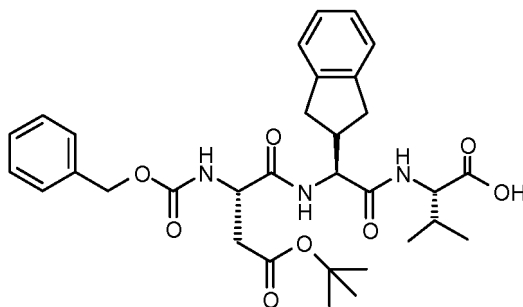
c) *Ts-Ala(2'-quinolil)-Val-OH*



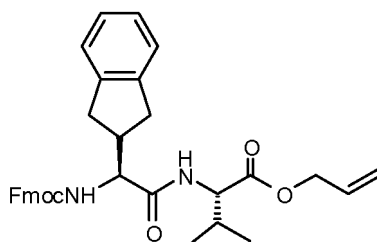
- 10 El *Ts-Ala(2'-quinolil)-OAlilo* (0,010 g, 0,02 mmol) se disolvió en THF (3,5 ml) y se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio, a continuación, la muestra se redisolvió en THF (3,5 ml) y se aspiró al vacío (3\* 1 min de aspiración), seguido de sustitución de la atmósfera con argón. Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,0036 g, 0,16 equiv.) bajo atmósfera de argón, seguido de morfolina 0,007ml, 4,1 equiv.). El matraz con la muestra se cubrió a continuación con una hoja fina y se mantuvo en agitación durante 3 días bajo atmósfera de argón. El compuesto se evaporó a
- 15 sequedad y el residuo obtenido se sometió a purificación en una  $\text{C}_{18}$  usando un gradiente: MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (15 al 100%) para obtener 0,006 g del compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8,05 (d, 1H,  $J = 8,44$  Hz); 7,88-7,84 (m, 2H); 7,76-7,72 (m, 1H); 7,58-7,55 (m, 1H); 7,33-7,29 (m, 3H); 6,78-6,76 (m, 2H); 4,35 (dd, 1H,  $J = 10,43$  Hz,  $J = 3,38$  Hz); 4,19 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz); 3,44-3,03 (m, 2H); 2,20-2,12 (m, 1H); 2,12 (s, 3H); 0,93-0,89 (m, 6H).

- 20 **Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 12 (Cbz-Asp(O-*t*Bu)-Indanilglicina-Val-OH)**

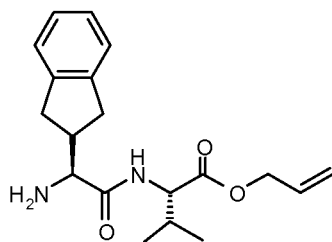


a) *Fmoc-Indanilglicina-Val-OAlilo*



- 25 Fmoc Indanilglicina (0,54 g, 1,315 mmol) se solvató en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y DMF (1,8 ml) seguido de la adición del éster de alilo de L-Val (0,437 g, 1 equiv.), 4-metilmorfolina (0,15 ml, 1,04 equiv.) y, 4 min. después, DMAP (14,5 mg, 0,09 equiv.) después EDC (0,265 g, 1,05 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 hora 45 min. Después, se extrajo usando EtOAc/salmuera. La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó por filtración y se concentró a sequedad.

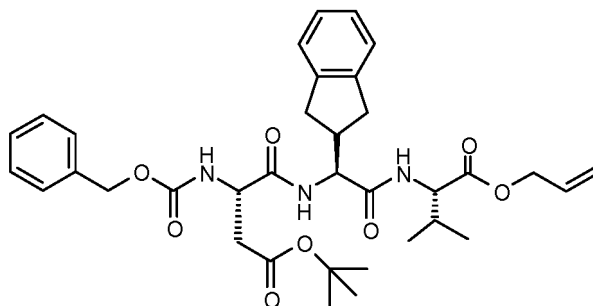
b) *Indanilglicina-Val-OAlilo*



5 Fmoc-Indanilglicina-Val-OAlilo (0,758 g, 1,31 mmol) se solvató en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y DMF (1,8 ml) seguido de la adición gota a gota de piperidina (1,05 ml, 8,1 equiv.) durante 30 segundos. Después de 45 min, la mezcla se sometió a extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /salmuera (30/15 ml) y una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml). La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se concentró y se purificó con gel de sílice usando un gradiente de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0 al 5%) para obtener 0,45 g del compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7,80 (d, 1H, NH); 7,20-7,17 (m, 2H); 7,15-7,11 (m, 2H); 5,96-5,88 (m, 1H); 5,37-5,25 (m, 2H); 4,68-4,58 (m, 3H); 3,53 (d, 1H,  $J=5,05$  Hz); 3,12-2,8 (m, 5H); 2,27-2,20 (m, 1H); 0,98 (d, 3H,  $J=6,85$  Hz); 0,94 (d, 3H,  $J=6,88$  Hz).

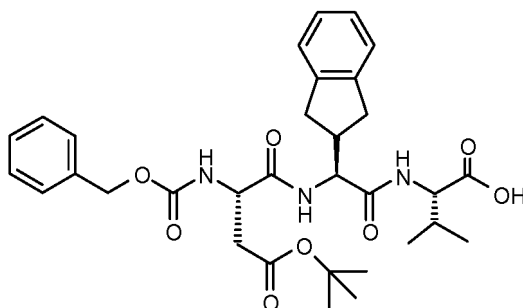
10 c) Cbz-Asp(O-tBu)-Indanilglicina-Val-OAlilo



15 Indanilglicina-Val-OAlilo (0,46 g, 1,3 mmol) y Z-L-Asp(OtBu)-OH (0,425 g, 1,3 mmol) se solvataron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,5 ml) seguido de la adición de 4-metilmorfolina (1,45 ml, 1,01 equiv.), DMAP (14 mg, 0,09 equiv.) después EDC (0,251 g, 1,01 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 hora 40 min. Después, se extrajo usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /salmuera. La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se concentró y se purificó con gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hexano (10 al 80%) para obtener 0,578 g del compuesto deseado.

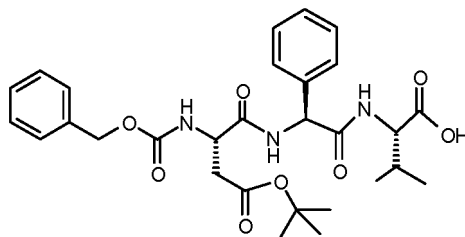
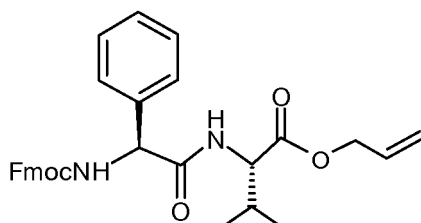
20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7,35-7,25 (m, 5H); 7,15-7,07 (m, 4H); 6,0-5,92 (m, 1H); 5,36 (dd, 1H,  $J=17,17$  Hz,  $J=1,429$  Hz); 5,24 (dd, 1H,  $J=10,45$  Hz,  $J=1,251$  Hz); 5,09-5,036 (m, 2H); 4,77-4,61 (m, 2H); 4,54-4,50 (m, 2H); 4,33 (d, 1H,  $J=6,04$  Hz); 2,97-2,52 (m, 7H); 2,20-2,011 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 0,97 (d, 3H,  $J=1,78$  Hz); 0,96 (d, 3H,  $J=1,78$  Hz).

d) Cbz-Asp(O-tBu)Indanilglicina-Val-OH

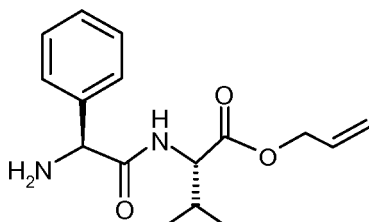


25 Z-Asp (O-tBu)-Indanilglicina-Val-(OANil) (0,102 g, 0,1611 mmol) se disolvió en THF (6 ml) y se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio, a continuación, la muestra se redisolvió en THF (6 ml) y se aspiró al vacío (3\* 1 min de aspiración), seguido de sustitución de la atmósfera con argón.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,017 g, 0,151 0,094 equiv.) se añadió de una sola vez, a continuación, el matraz se purgó con argón. Se añadió morfolina (0,06 ml, 4,28 equiv.), y el matraz se cubrió con una lámina fina. La mezcla se mantuvo en agitación durante 2,5 días bajo atmósfera de argón. La muestra se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se sometió a purificación en una  $\text{C}_{18}$  usando un gradiente de  $\text{MeOH}$ /solución de  $\text{H}_2\text{O}$  a pH= 3,5 (10 al 100%) para obtener 0,046 g del compuesto deseado.

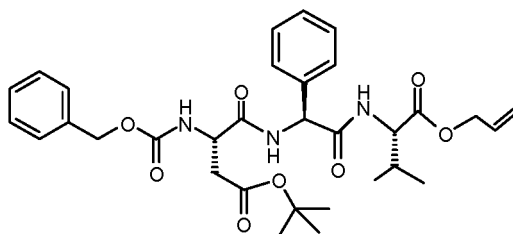
30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7,4-7,23 (m, 5H); 7,18-7,03 (m, 4H); 5,20-5,0 (m, 2H); 4,58-4,50 (m, 2H); 4,3 (d, 1H,  $J=5,5$  Hz); 3,0-2,7 (m, 6H); 2,6-2,50 (m, 1H); 1,4 (s, 9H); 0,97 (d, 3H,  $J=2,06$  Hz); 0,96 (d, 3H,  $J=2,18$  Hz).

**Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 16 (Z-Asp( $\beta$ -terc-butil)-Phg-Val-OH)****a) Fmoc-Phg-Val-OAlilo**

5 Fmoc-PhgOH (1 g, 2,678 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano anhidro y DMF (9 ml/0,5 ml). La forma de sal de tosilo de Val(OAlil) (0,804 g, 2,44 mmol) en 1 ml de diclorometano se añadió seguido de diisopropilcarbodiimida (0,414 ml, 2,44 mmol) y N-metil morfolina (0,270 ml, 2,44 mmol). La mezcla se agitó durante 2,20 h a TA, a continuación se filtró a través de un lecho de celite (1 cm) y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se usó como material en bruto para la siguiente etapa.

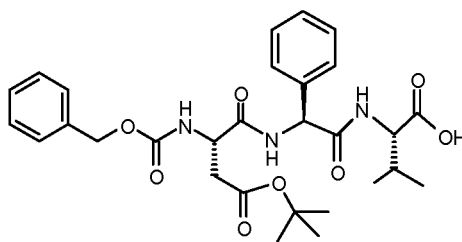
**10 b) Phg-Val-OAlilo**

15 1,45 g del material en bruto anterior (Fmoc-Phg-Val-OAlilo) se disolvió en una solución de piperidina al 20% en diclorometano (8,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, la mezcla se concentró al vacío, se diluyó con diclorometano y se eliminó por filtración a través de un lecho de celite (1 cm). El disolvente se evaporó a sequedad y después se purificó sobre gel de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo/hexano (20%) seguido de un gradiente de diclorometano/metanol (0 al 10%) para obtener 0,72 g del péptido Phg-Val-OAlilo no protegido en el extremo N.

**c) Z-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-Phg-Val-OAlilo.**

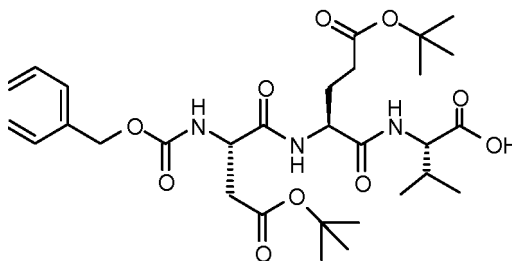
20 El Phg-Val-OAlilo (0,89 g, 2,74 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (7 ml). A continuación se añadió Z-Asp( $\beta$ -terc-butyl)-OH (0,89 g, 2,74 mmol) en diclorometano (2 ml) seguido de diisopropil carbodiimida (0,424 ml, 2,74 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2,45 h y después se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar 0,4 g de Z-Asp(OtBu)-Phg-Val-OAlilo.

**25 d) Z-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-Phg-Val-OH.**

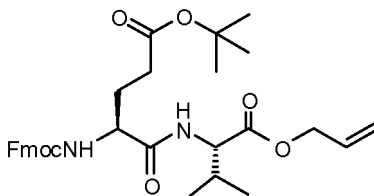


- 5 Z-Asp( $\beta$ -*tert*-butil)-Phg-Val-OAlilo (0,064 g; 0,107 mmol) se disolvió bajo atmósfera de argón en THF seco (3 ml, sin inhibidor). El disolvente se desgasificó tres veces bajo atmósfera de argón antes de añadir morfolina (28  $\mu$ l, 3 equiv.), seguido de Tetraquis (13 mg). La mezcla se agitó durante 3,5 días a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró al vacío (12 mbar) y se purificó con gel de sílice (gradiente metanol/diclorometano: 1 al 14%) para proporcionar 46 mg del deseado Z-Asp( $\beta$ -*tert*-Butil)-Phg-Val-OH.  
 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,43 (m, 2 H); 7,34-7,26 (m, 8H); 5,57 (s, 1H); 5,10 (s, 2 H); 4,60 (dd,  $J= 8,28$ ; 5,57 Hz, 1 H); 4,24 (s, 1 H); 2,81 (m, 1 H); 2,58 (m, 1 H); 1,41 (s, 9H); 0,96 (t,  $J= 6$  Hz, 6 H).  
 CLEM negativo (M-H) = 554,2

10 **Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 20 Cbz-Asp(O-*t*Bu)-Glu(O-*t*Bu)-Val-OH**

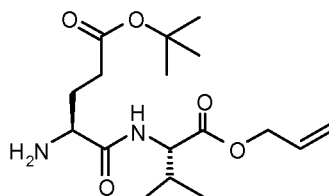


a) *Fmoc*-Glu(O-*t*Bu)-Val-OAlilo



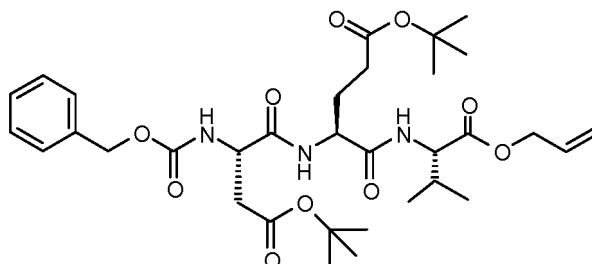
- 15 Fmoc-Glu (O-*t*Bu)-OH (0,549 g, 1,292 mmol) se solvató en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) seguido de la adición del éster tolueno-4-sulfonato de L-Valalilo (0,426 g, 1 equiv.), 4-metilmorfolina (0,145 ml, 1,02 equiv.), DMAP (11,53 mg, 0,13 equiv.) y finalmente EDC (0,252 g, 1,02 equiv.). El vial de EDC se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml\*2) y se añadió a la mezcla de reacción. Después de 1 hora 10 min de agitación, la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml)/salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó por filtración y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de Hex/EtOAc (0 al 40%) para obtener 0,396 g del compuesto deseado.

20 b) *Glu*(O-*t*Bu)-Val-OAlilo



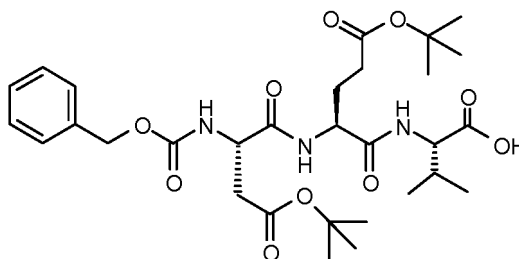
- 25 Fmoc-Glu(O-*t*Bu)-Val(OAlil) (0,394 g, 0,698 mmol) se solvató en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) seguido de la adición de piperidina (0,550 ml, 7,98 equiv.). Después de 40 min, la mezcla se evaporó a sequedad y se evaporó simultáneamente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml\*2) seguido de alto vacío durante 10 min para retirar el exceso de piperidina. La muestra se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0 al 7%) para obtener 0,191 g del compuesto deseado.

c) *Cbz*-Asp(O-*t*Bu)-Glu(O-*t*Bu)-Val-OAlilo



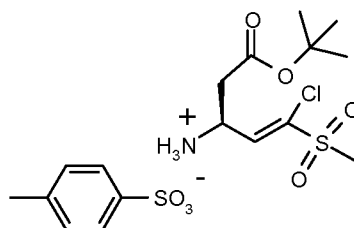
- 5 Glu-Val (OAlil) (0,189 g, 0.55 mmol) se solvató en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 ml) seguido por la adición de Z-Asp (OtBu)-OH (0,187 g, 1,05 equiv.), DMAP (5,98 mg, 0,088 equiv.) y 4-metilmorfolina (0,065 ml, 1,07 equiv.), después EDC (0,109 g, 1,03 equiv.). El vial se enjuagó con 0,5 ml de diclorometano). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se extrajo usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /salmuera. La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó por filtración y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hex (10 al 100%) para obtener 0,300 g del compuesto deseado.

d) Cbz-Asp(O-tBu)-Glu(O-tBu)-Val-OH

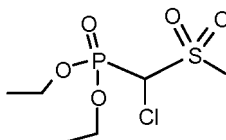


- 10 Cbz Asp (O-tBu)-Glu (OtBu)-Val-(OAlil) (0,298 g, 0.46 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio, a continuación, la muestra se redisolvió en THF (10 ml) y se aspiró al vacío (3\* 1 min de aspiración), seguido de sustitución de la atmósfera con argón.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,052 g, 0,1 equiv.) se añadió de una sola vez, a continuación, el matraz se purgó con argón. Se añadió morfolina (0,14ml, 3,49 equiv.), y el matraz se cubrió con una lámina fina. La mezcla se mantuvo en agitación durante 2,5 días bajo atmósfera de argón. La muestra se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se sometió a purificación en una  $\text{C}_{18}$  usando un gradiente de MeOH/solución de  $\text{H}_2\text{O}$  a pH= 3,5 (10 al 100%) para obtener 0,150 g del compuesto deseado.
- 15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7,4-7,25 (m, 5H); 5,20-5,05 (m, 2H); 4,6-4,05 (m, 1H); 4,47-4,38 (m, 1H); 4,25-4,18 (m, 1H); 2,88-2,75 (m, 1H); 2,68-2,55 (m, 1H); 2,42-2,25 (m, 2H); 2,22-2,08 (m, 2H); 1,96-1,80 (m, 1H); 1,45 (2s, 18H); 0,93 (t, 6H).

20 **Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 23 (sal de tosilo de Asp ( $\beta$ -terc-butil) Clorovinil-metil vinil sulfona)**



a) Cloro(metilsulfona) metilfosfonato de dietilo

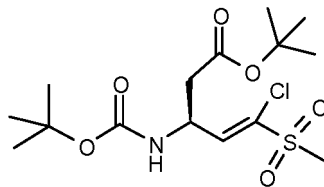


- 25 El (metiltio)metilfosfonato de dietilo (1,45 g, 6,25 mmol) se solvató en ácido acético (5 ml, 14 equiv.) seguido por la adición de peróxido de hidrógeno (1,98 ml, 2,8 equiv.). La muestra se introdujo después en un baño de aceite precalentado a 70 °C, poco después comenzó un desprendimiento intenso de gases. Después de 30 min, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. A continuación se añadió  $\text{NaHCO}_3$  en una pequeña porción hasta que el pH se volvió neutro. A continuación, la muestra se aspiró al vacío, seguido por extracción con éter (30 ml). La capa orgánica se lavó a continuación con ácido cítrico al 20% (5 ml) y después salmuera (2\*5 ml). La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hexano (20 al 100%) para
- 30

obtener 0,552 g del compuesto deseado.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4,21-4,13 (m, 4H); 2,88-2,75 (m, 1H); 2,68 (d, 2H,  $J = 12,83$  Hz); 2,29 (s, 3H); 1,34 (t, 6H).

b) Boc-Asp ( $\beta$ -terc-butil) \*\*\*clorovinil metilsulfona



5

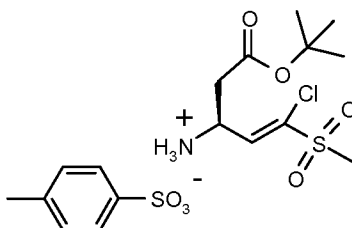
El cloro(metilsulfona)metilfosfonato de dietilo (0,327 g, 1,24 mmol) se solvató en THF (5 ml) y se dejó que la solución alcanzara  $-78$  °C. NaH 60% (0,0519 g, 1,04 equiv.), que se había lavado con éter anhidro ( $3 \times 0,9$  ml), se añadió a continuación como suspensión en THF (1,5 ml). El vial que contenía NaH en suspensión se lavó con THF ( $0,4 \text{ ml} \times 2$ ) y se añadió a la solución. La mezcla se agitó durante 25 min, después se añadió Boc Asp (O-tBu)-H (0,326 g, 1equiv.) solvatado en THF (3 ml) gota a gota a la solución durante 1 min. El vial se aclaró con THF ( $0,3 \text{ ml} \times 2$ ) y se añadió a la mezcla de reacción. Después de 45 min de agitación, la solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hex (0 al 40%) para obtener primero el isómero cis y después 0,183 g del isómero trans del compuesto.

10

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{EDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7,1 (d, 1 H,  $J = 8,06$  Hz); 5,5 (m, 1 H); 4,8 (m, 1 H); 3,05 (s, 3H); 2,62 (m, 2H); 1,45 (2s, 18H).

15

c) Sal de tosilo de la Asp( $\beta$ -terc-butil)\*\*\*clorovinil metilsulfona



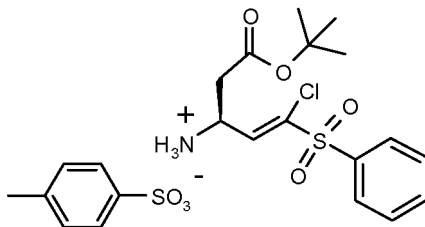
La Boc-Asp ( $\beta$ -terc-butil) clorovinil-metil vinil sulfona (0,182 g, 0,4937 mmol) se solvató en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7 ml) seguido de la adición de  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,7 ml). Se añadió ácido *p*-tolueno sulfónico monohidrato (0,101 g, 1,07 equiv.) se añadió de una sola vez. Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se diluyó después con éter (8 ml) y se eliminó por filtración. El sólido de color blanco después se secó al vacío, se obtuvieron 0,12 g del compuesto deseado.

20

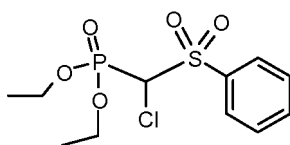
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz)  $\delta$ : 8,2 (s a, 3H,  $\text{NH}_3$ ); 7,48 (d, 2H,  $J = 8,04$  Hz); 7,12 (d, 2H,  $J = 7,89$  Hz); 7,02 (d, 1H,  $J = 9,4$  Hz); 4,4-4,3 (m, 1H); 3,2 (s, 3H); 2,85 (dd, 1H,  $J = 16,39$  Hz,  $J = 5,55$  Hz); 2,75 (dd, 1H,  $J = 16,47$  Hz,  $J = 7,63$  Hz); 2,28 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

25

**Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 26 (sal de tosilo de la Asp( $\beta$ -terc-butil)aclorovinil fenilsulfona)**



a) Cloro(feniltio)metilfosfonato de dietilo



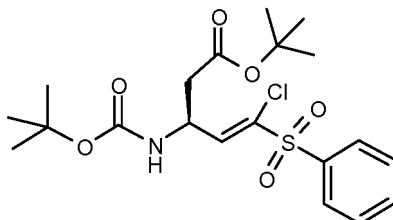
30

El cloro(feniltio)metilfosfonato de dietilo (0,919 g, 3,12 mmol) se solvató en ácido acético (1,8 ml), seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (0,78 ml, 2,8 equiv.). La muestra se introdujo después en un baño de aceite precalentado a  $70$  °C. Se añadió una porción adicional de peróxido de hidrógeno (0,21 ml) después de 5 min.



Después de 30 min, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. La muestra se extrajo con AcOEt/5% NaHCO<sub>3</sub> (30/5 ml). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hexano (10 al 80%) para obtener 0,627 g del compuesto deseado.

b) Asp( $\beta$ -*terc*-butil)aclorovinil fenilsulfona

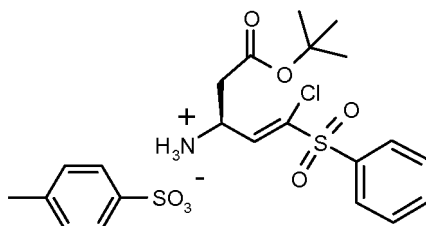


5

El cloro(fenilsulfona)metilfosfonato de dietilo (0,458 g, 1,03 equiv.) se solvató en THF (3 ml) y se dejó que la solución alcanzara -78 °C. NaH 60% (0,016 g, 1,11 equiv.), que se había lavado con éter anhidro (3\*0,9 ml), se añadió a continuación como suspensión en THF (1,5 ml). El vial que contenía NaH en suspensión se lavó con THF (0,4 ml\*2) y se añadió a la solución. La mezcla se agitó durante 25 min, después se añadió BocAsp(OtBu)-H (0,372 g, 1,36 mmol) solvatado en THF (0,5 ml) gota a gota a la solución durante 1 min. El vial se aclaró con THF (2\* 0,5 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. Después de 45 min de agitación, la solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de Hex/EtOAc (0 al 30%), se volvió a purificar usando un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0 al 3%) para eluir primero el producto *cis* y después el producto *trans*. Finalmente, se obtuvo una pequeña cantidad de del compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 8,13 (m, 2H); 7,67 (t, 1H, J=7,42 Hz); 7,57 (t, 2H); 6,55 (d, 1H, J=9,19 Hz); 5,75 (s a, 1H); 5,64 (s a, 1H); 2,86-2,77 (m, 2H); 1,47 (s, 9H); 1,45 (s, 9H).

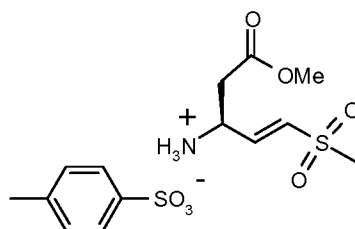
c) Sal de tosilo de la Asp( $\beta$ -*terc*-butil)\*\*\*clorovinil fenilsulfona



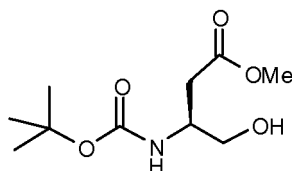
La Asp( $\beta$ -*terc*-butil) aclorovinil fenilsulfona (0,018 g, 0.04 mmol) se solvató en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1 ml) seguido de la adición de Et<sub>2</sub>O (0,1 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,05 g, 0.1 equiv.) en una sola porción. Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se evaporaron a sequedad a continuación sin calentamiento para obtener 18 mg del compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ: 8,3 (s, 3H, NH<sub>3</sub>); 8,08-8,02 (m, 2H); 7,8 (t, 1H, J= 7,46 Hz); 7,76 (t, 2H, J= 8,08 Hz); 7,48 (d, 2H, J= 8,06 Hz); 7,1 (d, 2H, J= 7,81 Hz); 6,73 (d, 1H, J= 10,09 Hz); 5,3 (m, 1H); 2,87 (dd, 1H, J = 16,67 Hz, J= 6,13 Hz); 2,78 (dd, 1H, J = 16,77 Hz, J= 7,01 Hz); 2,28 (s, 3H); 1,43 (s, 9H).

**Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 30 (sal de tosilo de Asp( $\beta$ -Metil) metil vinil sulfona)**



a) Boc-Aspartimol( $\beta$ -Metil)



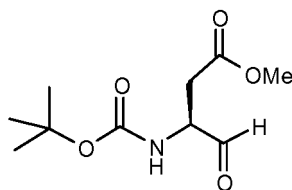
30

5 a-Boc-L-Asp ( $\beta$ -Metil)-OH (2.5 g, 0,0101 mol) se solvató en acetato de etilo (12,5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió N-hidroxisuccinimida (1,163 g, 1equiv.), seguido de la adición gota a gota de DCC (10,1 ml, 1 equiv., 1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante la noche (20 h), después se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo (80 ml de volumen total). La capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (2\* 15 ml) y salmuera (2 \* 25 ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a sequedad para obtener 3.58 g del compuesto deseado.

10 b-Boc-L-Asp ( $\beta$ -Metil)-N-hidroxisuccinimida (1,81 g, 0,00526 mol) se disolvió en 24 ml de THF anhidro bajo atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a 0 °C, Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,5 g, 2,51 equiv.) en porciones durante un periodo de 25 min. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, y se agitó durante 4 horas más. Una solución de agua enfriada con hielo/salmuera (1/1, 15 ml) se añadió gota a gota a 0 °C seguido de la adición cuidadosa de ácido cítrico (0,5 M, 40 ml). La mezcla bifásica se agitó y el producto se extrajo con EtOAc (4\*40 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó por filtración y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó a continuación sobre gel de sílice con un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (0 al 5%) para obtener 0,7 g del compuesto deseado.

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 5,20 (s a, 1H); 4,02-3,95 (m, 1H); 3,88-3,64 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,63 (d, 2H,  $J=5,86$  Hz); 2,0 (s a, 1H, OH); 1,44 (s, 9H).

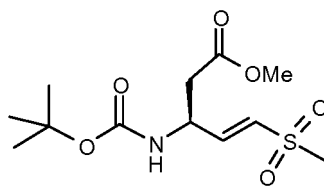
b) Boc-Asp( $\beta$ -Metil)-H



20 Cloruro de oxalilo 2 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,242 ml, 1,7 equiv.) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,4 ml) se enfrió a -65 °C. Una solución de DMSO (0,4 ml, 3,9 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,92 ml) se añadió gota a gota durante 20 min a -65 °C. Boc Asp ( $\text{OCH}_3$ )- $\text{CH}_2\text{OH}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,6 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 20 min y la reacción se agitó durante 15 min más a -65 °C. Se añadió TEA (1,33 ml, 6,54 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,42 ml) gota a gota durante 20 min. La reacción se dejó durante 55 min más a -65 °C/-70 °C y después se inactivó a dicha temperatura con éter/ $\text{KHSO}_4$  0,5 N (30/6 ml). La capa orgánica se lavó 3 veces  $\text{KHSO}_4$  0,5 N (3\*6 ml) después salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó por filtración y se concentró, para obtener 0,29 g del compuesto deseado.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9,65 (s, 1H); 5,61 (d, 1H,  $J=7,04$  Hz); 4,38-4,35 (c, 1H,  $J=4,3$  Hz); 3,70 (s, 3H); 3,01 (dd, 1H,  $J=17,41$  Hz,  $J=4,49$  Hz); 2,83 (dd, 1H,  $J=17,41$  Hz,  $J=4,69$  Hz); 1,46 (s, 9H).

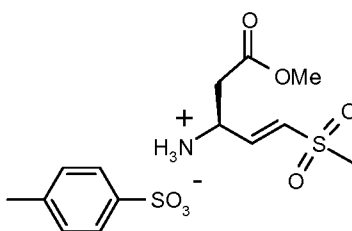
c) Boc-Asp( $\beta$ -Metil)metil vinil sulfona



30 NaH al 95% (0,038 g, 1,2 equiv.), que se había lavado con éter anhidro (3\*0,9 ml), se suspendió en THF (1 ml). La solución de NaH se añadió gota a gota a 0 °C a (metilsulfona) metilfosfonato de dietilo (0,280 g, 1,08 equiv.) que se había disuelto en una solución de THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 20 min, a continuación Boc Asp (OMetil)-H (0,290 g, 1,255 mmol) solvatado en THF (2,5 ml) se añadió gota a gota a la solución durante 1 min. Después de 15 min a 0 °C, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Después de 1 hora de agitación, la solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hex (10 to 80%) para eluir en primer lugar el isómero cis y después el isómero trans (0,174 g).

35

d) Sal de tosilo de la Boc-Asp( $\beta$ -Metil)metil vinil sulfona

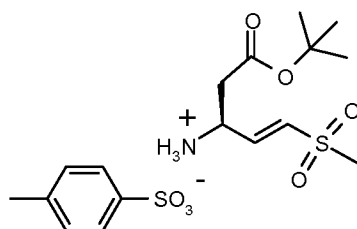


40

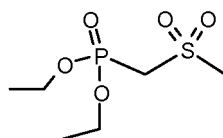
Boc-Asp( $\beta$ -Metil) metil vinil sulfona (0,172 g, 0,56 mmol) se solvató en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,44 ml) seguido de la adición de  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,44 ml). Se añadió ácido *p*-tolueno sulfónico monohidrato (0,19 g, 1,04 equiv.) se añadió de una sola vez. Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se diluyó después con éter (2 ml) y se eliminó por filtración. El sólido de color blanco después se secó al vacío, se obtuvieron 0,140 g del compuesto deseado.

5 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz)  $\delta$ : 8,20 (s a, 3H,  $\text{NH}_3$ ); 7,47-7,45 (m, 2H); 7,11 (dd, 2H,  $J = 8,41$  Hz,  $J = 0,58$  Hz); 7,03 (dd, 1H,  $J = 15,45$  Hz,  $J = 1,17$  Hz); 6,73 (dd, 1H,  $J = 15,45$  Hz,  $J = 6,26$  Hz); 4,34 (c, 1H,  $J = 6,45$  Hz); 3,66 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 2,92-2,82 (m, 2H); 2,28 (s, 3H).

#### Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 33 (sal de tosilo de Asp( $\beta$ -terc-butil)metil vinil sulfona)



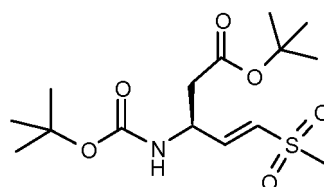
10 a) (Metilsulfona)metilfosfonato de dietilo



El (metiltio)metilfosfonato de dietilo (4,0180 g, 20,3 mmol) se solvató en ácido acético (14 ml, 12 equiv.) seguido por la adición gota a gota (10 min) de peróxido de hidrógeno (5,9 ml, 2,56 equiv.). A continuación, la muestra se calentó a 70 °C, poco después comenzó un desprendimiento intenso de gases. Después de 25 min, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. A continuación se añadió  $\text{NaHCO}_3$  en una pequeña porción hasta que el pH se volvió neutro. A continuación, la muestra se aspiró al vacío seguido por la extracción con éter. La capa orgánica se lavó a continuación con ácido cítrico al 20% (5 ml) y después salmuera (2\*10 ml). La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hexano (10 al 100%) para obtener 3,237 g del compuesto deseado.

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz)  $\delta$ : 4,18 (d, 2H,  $J = 16,62$  Hz); 4,10-4,03 (m, 4H); 3,10 (s, 3H); 1,23 (t, 6H,  $J = 7,04$  Hz).

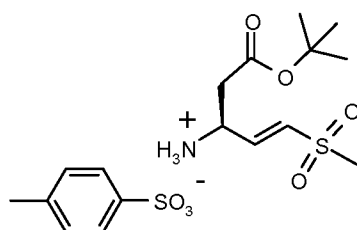
20 b) Boc-Asp( $\beta$ -terc-butil)metil vinil sulfona



NaH al 60% (0,087g, 1,11 equiv.), que se había lavado con éter anhidro (3\*0,9 ml), se suspendió en THF (1 ml). La solución de NaH se añadió gota a gota to (metilsulfona)metilfosfonato de dietilo (0,485 g, 1,08 equiv.) que se disolvió en una solución a 0 °C de THF (20 ml). La mezcla se agitó durante 20 min, a continuación se añadió Boc Asp (OtBu)-H (0,537 g, 1equiv.) solvatado en THF (2 ml) gota a gota a la solución durante 1 min. Después de 10 min a 0 °C, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Después de 1 hora de agitación, la solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (45 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de Hex/EtOAc (10 al 80%) para eluir 0,05 g del compuesto cis y 0,480 g del compuesto trans.

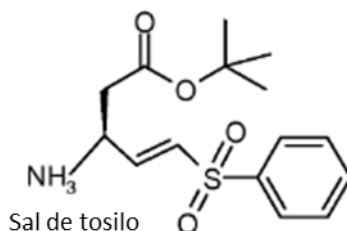
30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 6,86 (dd, 1H,  $J = 15,08$  Hz,  $J = 4,60$  Hz); 6,51 (dd, 1H,  $J = 15,14$  Hz,  $J = 1,38$  Hz); 5,41 (s a, 1H); 4,7 (s a, 1H); 2,91 (s, 3H); 2,64-2,52 (cd, 2H); 1,43 (s, 18H).

c) Sal de tosilo de la Asp( $\beta$ -terc-butil)metil vinil sulfona



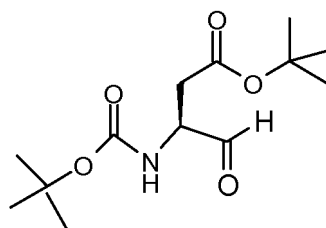
- 5 Boc-Asp( $\beta$ -terc-butil) metil vinil sulfona (0,158 g, 0,4534 mmol) se solvató en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7 ml) seguido de la adición de  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,7 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,0878 g, 1,02 equiv.) en una sola porción. El uso de un exceso de hidrato de PTSA escindió los grupos boc y terc-butilo, a diferencia de lo notificado por Palmer. Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se diluyó después con éter (5 ml) y se eliminó por filtración. El sólido de color blanco después se secó al vacío, se obtuvieron 0,121 g del compuesto deseado. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz)  $\delta$ : 8,18 (s a, 3H,  $\text{NH}_3$ ); 7,47 (d, 2H,  $J = 8,14$  Hz); 7,10 (d, 2H,  $J = 7,85$  Hz); 7,02 (d, 1H,  $J = 15,42$  Hz); 6,70 (dd, 1H,  $J = 15,40$  Hz,  $J = 6,61$  Hz); 4,27 (c, 1H,  $J = 6.3$  Hz); 3,04 (s, 3H); 2,81-2,70 (cd, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

**Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 37 (Asp-vinilfenilsulfona, forma salina)**



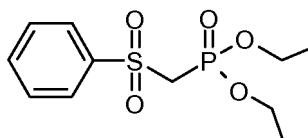
La N-tBoc-L-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-O-succinimida comercialmente disponible se redujo al correspondiente alcohol en presencia de borohidruro sódico en THF, como se describe en las referencias (Ramond J. Begeron y col., 1999)

a) Boc-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-H



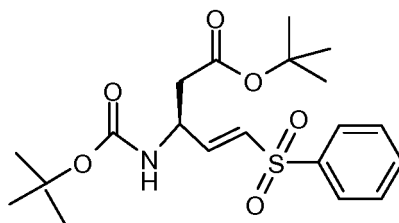
- 15 A continuación, el alcohol se oxidó al correspondiente Boc-L-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-H en presencia de cloruro de oxalilo, DMSO y TEA en diclorometano a  $-70$  °C como se describe en las referencias (William R. Ewing y col., 1999; Won Bum Jang. 2004 y Mancuso A y col., 1981)

b) Fenilsulfonilmetilfosfonato de dietilo



- 20 El precursor de fenilvinil sulfona se obtuvo en una etapa a partir de fluoruro de bencenosulfonilo y trietilfosforano en presencia de litio hexametildisilazida a  $-78$  °C para obtener fenilsulfonilmetilfosfonato de dietilo como se describe en las referencias (Won Bum Jang y col., 1998). Boc-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-vinilfenilsulfona (Gang Wang y col., 2003; Marion G. Gotz y col., 2004; Palmer, James T y col., 1995).

25 c) Boc-Asp-vinilfenilsulfona

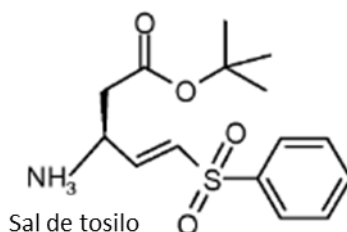


- 30 Se añadió hidruro sódico (40 mg (60%), 1,09 equiv.) a una solución de fenilsulfonilmetilfosfonato de dietilo (0,279 g, 1,09 equiv.) en THF seco (5,6 ml) a  $0$  °C. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir, gota a gota, una solución de Boc-L-Asp(O-t-Bu)-H (0,24 g, 0,876 mmol) en 1,6 ml de THF. La mezcla se agitó durante 1,15 h a TA, después, se vertió sobre una mezcla de acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio (45/15 ml). La

capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexano) para preparar el compuesto deseado con un rendimiento químico elevado.

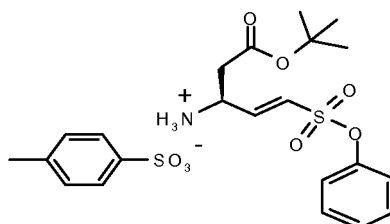
5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,87 (d, J= 7,62 Hz, 2 H); 7,61 (t, J= 7,35 Hz, 1H); 7,53 (t, J= 7,68 Hz, 2H); 6,92 (dd, J= 15,08 y 4,28 Hz, 1H); 6,46 (d, J= 15,12 Hz, 1H); 5,34 (m, 1 H); 4,68 (m, 1 H); 2,63-2,52 (m, 2 H); 1,40 (s, 18H).

d) Sal de tosilo de Asp Vinil fenilsulfona



10 Boc-L-Asp(β-terc-Butil)-Vinil fenilsulfona (0.1 g, 0,243 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano y éter (0.7/0,7 ml), a continuación se añadió PTSA hidrato (1 equiv.). El uso de un exceso de hidrato de PTSA escindió los grupos boc y terc-butilo, a diferencia de lo notificado por Palmer. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, se diluyó con éter (8 ml). El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se secó para producir to el compuesto deseado en forma de un polvo de color blanco.

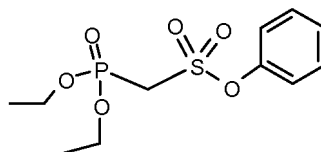
**Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 40 (sal de tosilo de Asp(β-terc-butil) fenoxi vinilsulfona)**



15 A una solución de fenol (1,62 g, 17,2 mmol) en Et<sub>2</sub>O (50 ml) a -10 °C se añadió TEA (3,6 ml, 1,5 equiv.). Después de 15 min una solución de cloruro de metanosulfonylo (1,6 ml, 1,2 equiv.) en Et<sub>2</sub>O (4 ml) se añadió gota a gota durante 50 min. Después, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió una porción adicional de Et<sub>2</sub>O (5 ml). La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N (12 ml, 4 C), la capa orgánica se lavó a continuación con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración y se concentró para dar un aceite que se recrystalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex (1/1). El sólido resultante se filtró y se eliminó el disolvente residual.

20

a) (Fenoxisulfona)metilfosfonato de dietilo

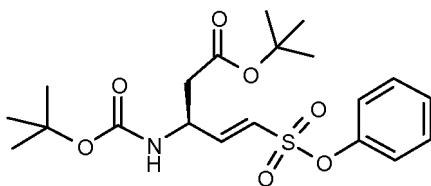


25 A una solución de metanosulfonyl fenoxi (1,938 g, 11,25 mmol) en THF (8 ml) a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de bis (trimetilsilil)amida de potasio (2,36 g, 1 equiv.) en 11 ml de THF durante un periodo de 40 min. Después, la reacción se agitó durante 5 min más. El clorofosfonato de dietilo (0,95 ml, 0,59 equiv.) se añadió gota a gota durante 7 min. Después de 1 hora, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una solución de ácido acético (0,645 ml, 0,59 equiv.) durante 5 min. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hexano (12 al 100 %) para obtener 1,046 g del compuesto deseado.

30

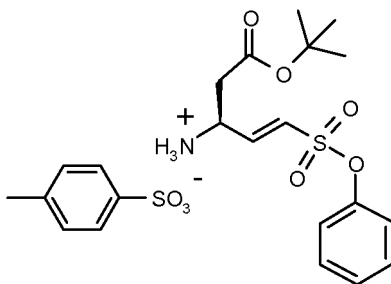
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7,44-7,41 (m, 2H); 7,36-7,32 (m, 3H); 4,31-4,25 (m, 4H); 3,81 (d, 2H, J= 17,14 Hz); 1,38 (t, 6H, J = 7,11 Hz).

b) Asp(β-terc-butil) fenoxi vinil sulfona



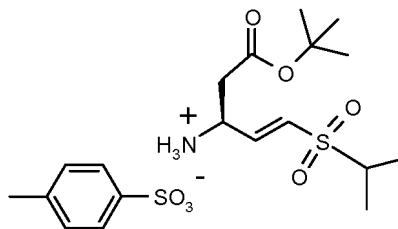
- El (fenoxisulfona)metilfosfonato de dietilo (0,36 g, 1,07 mmol) se solvató en THF (10 ml) y se dejó que la solución alcanzara  $-0^{\circ}\text{C}$ . NaH 60% (0,0539 g, 1,22 equiv.), que se había lavado con éter anhidro (3\*0,9 ml), se añadió a continuación como suspensión en THF (1 ml). El vial que contenía NaH en suspensión se lavó con THF (1 ml) y se añadió a la solución. La mezcla se agitó durante 20 min, después se añadió Boc Asp (O-*t*Bu)-H (0,30 g, 1equiv.) solvatado en THF (2 ml) gota a gota a la solución durante 1 min. El vial se aclaró con THF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó por filtración y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hexano (0 al 30%, 30 al 80%) para obtener 0,359 g del compuesto deseado.
- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7,38 (t, 2H,  $J = 7,96$  Hz); 7,29 (t, 1H,  $J = 7,46$  Hz); 7,23-7,21 (m, 2H); 6,79 (dd, 1H,  $J = 15,14$  Hz,  $J = 4,67$  Hz); 6,49 (dd, 1H,  $J = 15,18$  Hz,  $J = 1,31$  Hz); 5,37 (s a, 1H); 4,65 (s a, 1H); 2,60 (dd, 1H,  $J = 16,04$  Hz,  $J = 5,46$  Hz); 2,50 (dd, 1H,  $J = 16,04$  Hz,  $J = 5,63$  Hz); 1,46 (s, 9H); 1,43 (s, 9H).

c) Sal de tosilo de la Asp( $\beta$ -*tert*-butil) fenoxi vinil sulfona



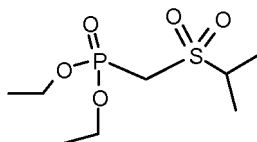
- Asp( $\beta$ -*tert*-butil) fenoxi vinil sulfona (0,187 g, 0,444 mmol) se solvató en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7 ml) seguido de la adición de  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,7 ml). Se añadió ácido *p*-tolueno sulfónico monohidrato (0,084 g, 1,01 equiv.) se añadió de una sola vez. Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se diluyó después con éter (8 ml) y se eliminó por filtración. El sólido de color blanco se secó después al vacío para obtener el compuesto deseado.
- RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz)  $\delta$ : 8,25 (s a, 3H,  $\text{NH}_3$ ); 7,49-7,46 (m, 4H); 7,39 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz); 7,31-7,29 (m, 2H); 7,22-7,17 (m, 1H); 7,10 (d, 2H,  $J = 7,88$  Hz); 6,82 (dd, 1H,  $J = 15,41$  Hz,  $J = 6,15$  Hz); 4,35 (m, 1H); 2,82-2,73 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,41 (s, 9H).

**Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 43 (sal de tosilo de Asp( $\beta$ -*tert*-butil) isopropil vinil sulfona)**



- El isopropilsulfuro de clorometilo (12,54 g, 100,6 mmol) se calentó a  $110^{\circ}\text{C}$  seguido por la adición gota a gota de trietilfosfonilo (21 ml, 1,10 equiv.). Después de agitar durante 8 horas, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. La muestra se purificó por destilación ( $110^{\circ}\text{C}/6$  mbar) para obtener 4,7 g de (isopropiltio)metilfosfonato de dietilo.
- RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4,21-4,13 (m, 4H); 3,19-3,14 (m, 1H); 2,76 (d, 2H,  $J = 14,35$  Hz); 1,34-1,27 (m, 12H).

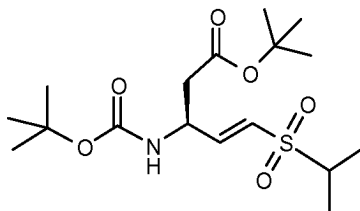
**Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 41 ((isopropilsulfona) metilfosfonato de dietilo)**



El (isopropiltilio)metilfosfonato de dietilo (4,746 g, 0,02 mol) se solvató en ácido acético (14,5 ml, 12,06 equiv.) seguido por la adición gota a gota durante 5 min de peróxido de hidrógeno (6 ml, 2,52 equiv.). A continuación, la muestra se calentó a 70 °C, poco después comenzó un desprendimiento intenso de gases. Después de 30 min, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. A continuación se añadió NaHCO<sub>3</sub> en una pequeña porción hasta que el pH se volvió neutro. A continuación, la muestra se aspiró al vacío, seguido por extracción con éter (30 ml). La capa orgánica se lavó a continuación con ácido cítrico al 20% (5 ml) y después salmuera (2\*10 ml). La capa orgánica se combinó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hexano (20 al 100%) para obtener 4,689 g del compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 4,23-4,50 (m, 4H); 3,67-3,63 (m, 1H); 3,53 (d, 2H, J= 16,82 Hz); 1,37-1,30 (m, 12H).

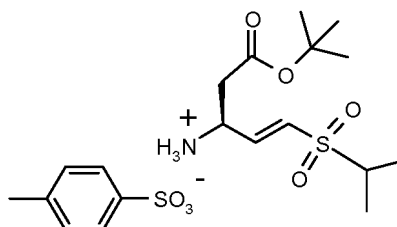
10 Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 42 (BocAsp(β-terc-butil) isopropil vinil sulfona)



El (isopropilsulfona)metilfosfonato de dietilo (0,036 g, 0,1427 mmol) se solvató en THF (0,2 ml) y se dejó que la solución alcanzara 0 °C. NaH 60% (5,38 mg, 1,05 equiv.), que se había lavado con éter anhidro (3\*0,9 ml), se añadió a continuación como suspensión en THF (1,2 ml). La mezcla se agitó durante 25 min, a continuación se añadió Boc Asp (O-*t*Bu)-H (0,0351 g, 1equiv.) solvatado en THF (0,6 ml) gota a gota a la solución durante 1 min. Después de 45 min de agitación, la solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/Hexano (5 al 60%) para obtener 29,3 mg del compuesto deseado.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 6,82 (dd, 1H, J = 15,24 Hz, J= 4,78 Hz); 6,38 (dd, 1H, J = 15,17 Hz, J= 1,41 Hz); 5,43 (m, 1H); 4,67 (s, 1H); 3,07-3,0 (m, 1H); 2,64 (dd, 1H, J = 16,07 Hz, J= 5,5 Hz); 2,57 (dd, 1H, J = 16,12 Hz, J= 5,52 Hz); 1,48-1,32 (m, 24H).

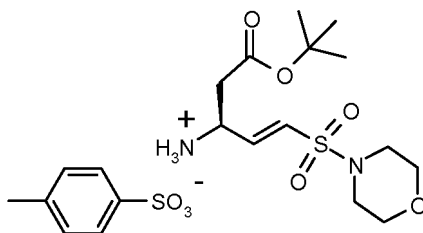
**Ejemplo 15: Síntesis del compuesto 43 (sal de tosilato de Asp(β-terc-butil) isopropil vinil sulfona)**



25 Boc-Asp(β-terc-butil) isopropil vinil sulfona (0,028 g, 0,0741 mmol) se solvató en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml) seguido de la adición de Et<sub>2</sub>O (0,2 ml). Se añadió ácido *p*-tolueno sulfónico monohidrato (0,0154 g, 1,09 equiv.) se añadió de una sola vez. Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se diluyó después con éter (8 ml) y se eliminó por filtración. El sólido de color blanco después se secó al vacío, se obtuvieron 11 mg del compuesto deseado.

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ: 8,21 (s a, 3H, NH<sub>3</sub>); 7,46 (d, 2H, J= 7,81 Hz); 7,10 (d, 2H, J= 7,85 Hz); 6,92-6,85 (m, 1H); 6,71 (dd, 1H, J = 15,42 Hz, J= 6,34 Hz); 4,30 (m, 1H); 3,23-3,13 (m, 1 H); 2,85-2,72 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,42 (s, 9H); 1,21 (m, 6H).

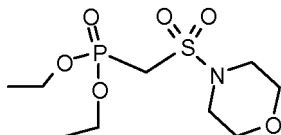
**Ejemplo 16: Síntesis del compuesto 46 (sal de tosilato de Asp(β-terc-butil) morfolina vinil sulfona)**



35 A una solución de morfolina (1,4 ml, 16,07 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) a -10 °C se añadió TEA (3,4 ml, 1,5 equiv.). Después de 15 min una solución de cloruro de metanosulfonylo (1,5 ml, 1,2 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se añadió gota a gota durante 40 min. Después, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió una porción adicional de Et<sub>2</sub>O (5 ml). La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N (12 ml, 4 C), la capa orgánica se lavó a continuación con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración

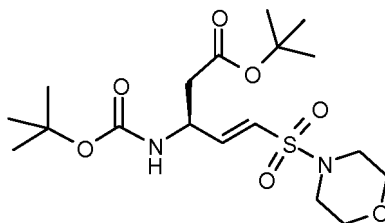
y se concentró para dar un aceite que se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 al 5%) para obtener 0,831 g de (morfolinatio)metilfosfonato de dietilo.

**Ejemplo 16: Síntesis del compuesto 44 ((Morfolinasulfona)metilfosfonato de dietilo)**



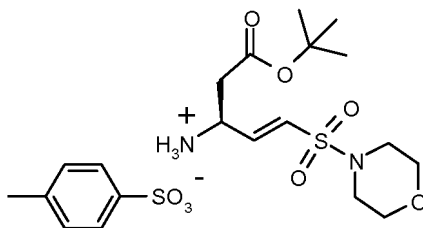
- 5 A una solución de metanosulfonil morfolina (0,719 g, 4,356 mmol) en THF (4 ml) a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,748 g, 0,86 equiv.) en 11 ml de THF durante un periodo de 40 min. Después, la reacción se agitó durante 5 min más. El clorometilfosfonato de dietilo (0,37 ml, 0,57 equiv.) se añadió gota a gota durante 7 min. Después de 1 hora, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una solución de ácido acético (0,226 ml, 0,77 equiv.) durante 5 min. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 al 4%) para obtener 0,247 g del compuesto deseado.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 4,26-4,20 (m, 4H); 3,76 (t, 4H, J= 4,6 Hz); 3,51 (d, 2H, J= 17,33 Hz); 3,34 (t, 4H, J= 4,74 Hz); 1,37 (t, 6H, J = 7,11 Hz).

15 **Ejemplo 17: Síntesis del compuesto 45 (Boc-Asp(β-terc-butil)morfolina vinil sulfona)**



- El (morfolinasulfona)metilfosfonato de dietilo (0,103 g, 1,07 mmol) se solvató en THF (1 ml) y se dejó que la solución alcanzara -10 °C. NaH 60% (0,013 g, 1,04 equiv.), que se había lavado con éter anhidro (3\*0,9 ml), se añadió a continuación como suspensión en THF (1 ml). El vial que contenía NaH en suspensión se lavó con THF (0,5 ml) y se añadió a la solución. La mezcla se agitó durante 20 min, a continuación se añadió Boc Asp (OtBu)-H (0,208 g, 1equiv.) solvatado en THF (1,5 ml) se añadió gota a gota a la solución durante 1 min, el vial se lavó con DMF (0,5 ml) y se añadió a la solución. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la solución se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se eliminó por filtración y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de primero Hex/EtOAc (5 al 80%) después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0 al 10%) para obtener 0,075 g del compuesto deseado.
- 20
- 25

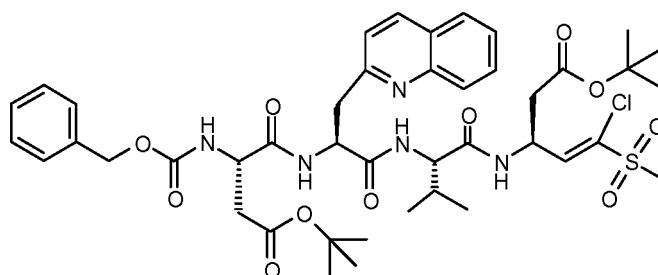
**Ejemplo 18: Síntesis del compuesto 46 (sal de tosilato de Asp(β-terc-butil) morfolina vinil sulfona)**



- Boc-Asp(β-terc-butil) morfolina vinil sulfona (0,075 g, 0,178 mmol) se solvató en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml) seguido de la adición de Et<sub>2</sub>O (0,2 ml). Se añadió ácido *p*-tolueno sulfónico monohidrato (0,034 g, 1,0 equiv.) se añadió de una sola vez. Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se diluyó después con éter (0,5 ml) y se eliminó por filtración. El sólido de color blanco después se secó al vacío, se obtuvieron 0,045 g del compuesto deseado.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ: 8,20 (s a, 3H, NH<sub>3</sub>); 7,47 (d, 2H, J= 7,9 Hz); 7,10 (d, 2H, J= 7,89 Hz); 6,88 (d, 1H, J= 15,33 Hz); 6,60 (dd, 1H, J = 15,00 Hz, J= 6,36 Hz); 4,28 (s, 1H); 3,65 (t, 4H, J= 4,43 Hz); 3,02 (m, 4H); 2,84-2,76 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).
- 35

**Ejemplo 18: Síntesis del compuesto 47 (Z-Asp(β-terc-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-terc-Butil)aclorovinil metilsulfona)**

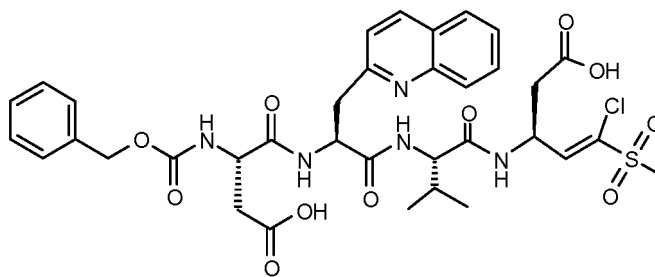




El Z-Asp(β-*tert*-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-OH (18 mg, 0,029 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y DMF (0,39 ml/0,13 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15/-20 °C antes de añadir N-metil morfolina (8 μl) seguido 3 min después por cloroformiato de isobutilo (7 μl). La mezcla se agitó a -15 °C durante 10 minutos. A continuación,

5 la sal de tosilo de Asp (β-*tert*-butil) aclorometil-metilsulfona (13 mg, 1equiv.) se añadió de una sola vez, seguido de N-metil morfolina (8 μl). La mezcla se agitó 35 minutos a -15/-20 °C y después se diluyó con 5 ml de diclorometano y se inactivó con 1,5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexano: 5 al 100%) para proporcionar 12 mg del compuesto deseado.

10 **Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 48 (Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp-aclorovinil metilsulfona)**

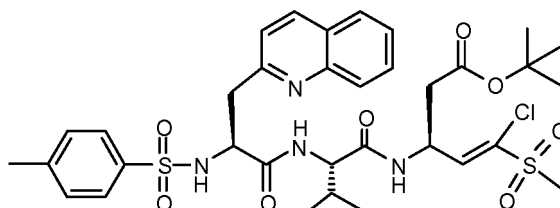


Z-Asp(β-*tert*-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-*tert*-Butil)-aclorovinil metilsulfona (11,7 mg) se disolvió en diclorometano (0,24 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (5 ml), el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter (5 ml) y el procedimiento se repitió dos veces. El precipitado

15 se lavó con 2\* 1 ml de éter, se secó para dar 9 mg del compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 8,6-7,25 (m, 11H); 7,07 (d, 1H, J= 8,61 Hz); 5,03-4,06 (m, 4H); 4,45-4,42 (m, 1H); 4,09-4,05 (m, 1H); 3,65-3,49 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,84-2,7 (m, 2H); 2,71-2,66 (m, 2H); 2,00 (m, 1H); 0,85 (t, 6H, J = 8,2 Hz). CLEM (M-H<sup>+</sup>)= 772,4.

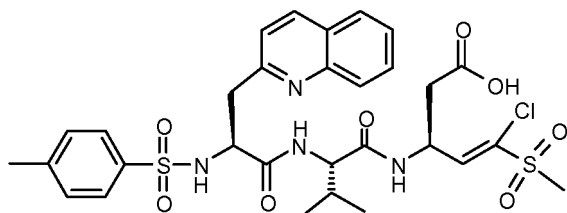
20 **Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 49 (Ts-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-*tert*-Butil)-aclorovinil metilsulfona)**



La Ts-Ala (2'-quinolil)-OH (5,6 mg, 0,0123 mmol) se disolvió en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF (0,15/0,13 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15 °C/-20 °C (baño de hielo MeOH) antes de añadir NMM (0,004 ml) seguido 3 min después por cloroformiato de isobutilo (0,004 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a -15 °C antes de añadir la sal de tosilo de Asp (β-*tert*-butil) clorovinil-metil vinyl sulfona (6,3 mg, 1 equiv.) de una sola vez, seguido de 4-

25 metilmorfolina (0,004 ml). La mezcla se agitó a -15 °C/-20 °C durante 30 min, después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), después agua (2 ml) y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, se extrajo. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó con gel de sílice usando Hex/EtOAc (15 to 100%) para obtener 6 mg del compuesto deseado.

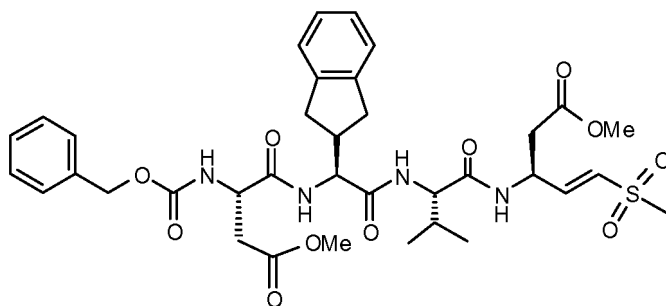
30 **Ejemplo 21: Síntesis del compuesto 50 (Ts-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp-aclorovinil metilsulfona)**



Ts-Ala(2'quinolil)-Val-Asp(β-terc-Butil)-αclorovinil metilsulfona (6 mg) se disolvió en diclorometano (0,15 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (5 ml), y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter y el procedimiento se repitió dos veces. El precipitado se lavó con 2\* 1 ml de éter, se secó para dar 4 mg del compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 8,37 (m, 1 H); 8,01-7,99 (m, 1 H); 7,96-7,94 (m, 1 H); 7,90-7,94 (m, 1H); 7,90-7,88 (m, 1H); 7,71-7,63 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,37 (d, 2H, J= 8,22 Hz); 7,08 (d, 1H, J= 8,46 Hz); 6,88 (d, 2H, J= 8,0 Hz); 5,04-5,01 (m, 1 H); 4,37-4,34 (m, 1 H); 4,08-4,07 (m, 1 H); 3,44-3,4 (m, 1 H); 3,2 (m, 1 H); 3,08 (s, 3H); 2,83-2,78 (m, 1 H); 2,73-2,684 (m, 1H); 2,17 (s, 3H); 2,07-2,03 (m, 1H); 0,91-0,89 (m, 6H).

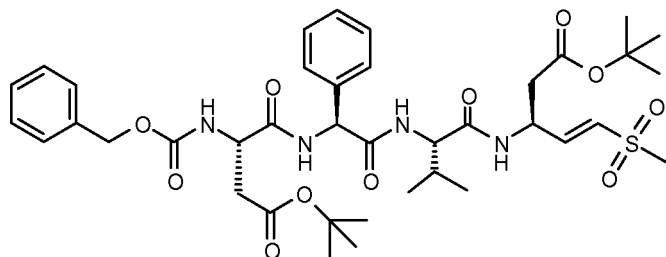
#### Ejemplo 22: Síntesis del compuesto 51 (Z-Asp(β-metil)-Indanilglicina-Val-Asp(β-metil)metil vinil sulfona)



El Z-Asp(β-metil)-Indanilglicina-Val-OH (16,7 mg, 0,0301 mmol) se disuelve en una mezcla de THF y DMF (0,5 ml/0,1 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15/-20 °C antes de añadir N-metil morfolina (9 μl) seguido 3 min después por cloroformiato de isobutilo (8 μl). La mezcla se agitó a -15 °C durante 10 minutos. A continuación, la sal de tosilo de Asp (β-metil) metil vinil sulfona (12 mg, 1 equiv.) se añadió de una sola vez, el vial se lavó con THF (0,1 ml) y se añadió a la solución, seguido de la adición de N-metil morfolina (9 μl). La mezcla se agitó 35 minutos a -15/-20 °C y después se diluyó con 7 ml de diclorometano y se inactivó con 1,5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de esto, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano: 40% después diclorometano/metanol: 5 to 15%) para proporcionar 14 mg de Z-Asp(β-metil)-Indanilglicina-Val-Asp(β-metil)-metil vinil sulfona.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ: 8,31 (d, NH, J= 7,82 Hz); 8,11 (d, NH, J= 8,8 Hz); 7,93 (d, NH, J= 8,21 Hz); 7,69 (d, NH, J= 8,02 Hz); 7,37-7,08 (m, 9H); 6,74 (dd, 1H, J = 15,45 Hz, J= 4,30 Hz); 6,67 (d, 1H, J= 15,59 Hz); 5,05 (s, 2H); 4,99 (m, 1H); 4,44 (m, 2H); 4,11 (m, 1 H); 3,57 (s, 6H); 2,98 (s, 3H); 2,95-2,5 (m, 9H); 2,00-1,94 (m, 1H); 0,84 (t, 6H, J = 6,06 Hz).

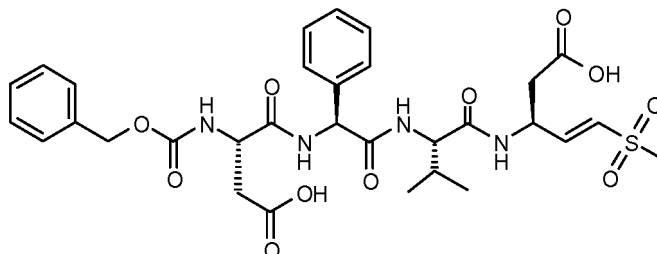
#### Ejemplo 23: Síntesis del compuesto 52 (Z-Asp(β-terc-Butil)-Phg-Val-Asp(β-terc-Butil)metil vinil sulfona)



El Z-Asp(β-terc-Butil)-Phg-Val-OH (17 mg, 0,0306 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y DMF (0,39 ml/0,13 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15/-20 °C antes de añadir N-metil morfolina (8 μl) seguido 3 min después por cloroformiato de isobutilo (8 μl). La mezcla se agitó a -15 °C durante 10 minutos. A continuación, la sal de tosilo de Asp (β-terc-butil) metil vinil sulfona (12 mg, 1 equiv.) se añadió de una sola vez, seguido de N-metil morfolina (8 μl). La mezcla se agitó 35 minutos a -15/-20 °C y después se diluyó con 5 ml de diclorometano y se inactivó con 1,5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (gradiente:

acetato de etilo/hexano: 5 al 100%) para proporcionar 8 mg de Z-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-Phg-Val-Asp( $\beta$ -terc-butil)-metil vinil sulfona.

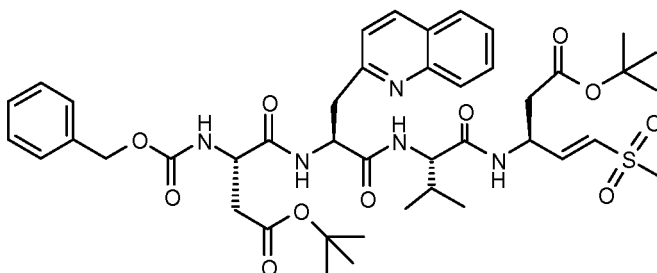
**Ejemplo 24: Síntesis del compuesto 53 (Z-Asp-Phg-Val-Asp-metil vinil sulfona)**



5 Z-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-Phg-Val-Asp( $\beta$ -terc-butil)-metil vinil sulfona (6.2 mg) se disolvió en diclorometano (0,16 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,22 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). Se inactivó con éter dietílico (5 ml), después el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter (5 ml) y el procedimiento se repitió dos veces. El material en bruto se diluyó una vez más con éter, el filtrado se retiró y el precipitado se lavó con 2\* 1 ml de éter, se secó para dar 5 mg del compuesto deseado.

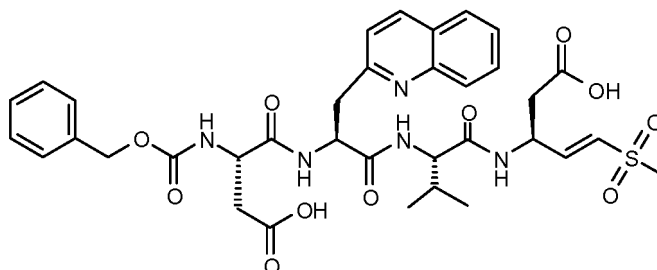
10 RMN  $^1\text{H}$  (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$ : 7,46-7,29 (m, 10H); 6,83 (dd, 1H,  $J = 15,22$  Hz,  $J = 4,60$  Hz); 6,68 (dd, 1H,  $J = 15,229$  Hz,  $J = 1,36$  Hz); 5,38 (s, 1H); 5,10 (c, 2H,  $J = 12,73$  Hz); 4,94-4,90 (m, 1H); 4,56 (t, 1H,  $J = 6,75$  Hz); 4,10 (d, 1H,  $J = 7,07$  Hz); 2,95 (s, 3H); 2,98-2,88 (m, 1H); 2,76-2,60 (m, 3H); 2,21-2,01 (m, 1H); 0,98 (t, 6H,  $J = 6,3$  Hz).  
CLEM (M-H<sup>+</sup>) = 673,7

15 **Ejemplo 26: Síntesis del compuesto 54 (Z-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-Al(2'-quinolil)-Val-Asp( $\beta$ -terc-Butil)metil vinil sulfona)**



20 El Z-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-Al(2'-quinolil)-Val-OH (19 mg, 0,0306 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y DMF (0,4 ml/0,14 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15/-20 °C antes de añadir N-metil morfolina (9  $\mu$ l) seguido 3 min después por cloroformiato de isobutilo (9  $\mu$ l). La mezcla se agitó a -15 °C durante 10 minutos. A continuación, la sal de tosilo de Asp ( $\beta$ -terc-butil) metil vinil sulfona (13,1 mg, 1 equiv.) se añadió de una sola vez, seguido de N-metil morfolina (9  $\mu$ l). La mezcla se agitó 35 minutos a -15/-20 °C y después se diluyó con 5 ml de diclorometano y se inactivó con 1,5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de esto, la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexano: 5 al 100%) para proporcionar 13,1 mg de Z-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-Al(2'-quinolil)-Val-Asp( $\beta$ -terc-butil)-metil vinil sulfona.

25 **Ejemplo 27: Síntesis del compuesto 55 (Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspmetil vinil sulfona)**

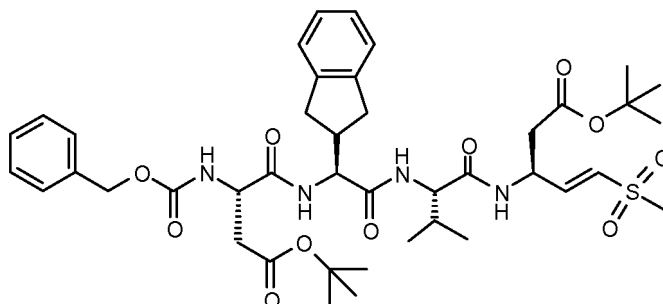


30 Z-Asp( $\beta$ -terc-Butil)-Phg-Val-Asp( $\beta$ -terc-butil)-metil vinil sulfona (13.1 mg) se disolvió en diclorometano (0,32 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,44 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). Se inactivó con éter dietílico (5 ml), después el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter y el procedimiento se repitió dos veces. El precipitado se lavó con 2\* 1 ml de éter, se secó para dar 12 mg del compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 8,68 (m, 1H); 8,17 (d, 1H, J= 8,9 Hz); 8,1 (d, 1H, J= 8,2 Hz); 7,93 (t, 1H, J= 7,85 Hz); 7,78 (m, 2H); 7,34-7,29 (m, 5H); 6,88 (dd, 1H, J= 15,20 y 4,75 Hz); 6,7 (d, 1H, J= 15,20 Hz); 5,03-4,83 (m, 4H); 4,44 (t, 1H, J= 6,45 Hz); 4,1 (d, 1H, J= 7,15 Hz); 3,70 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 2,98 (s, 3H); 2,90-2,68 (m, 4H); 0,92 (d, 3H, J= 6,9Hz), 0,89 (d, 3H, J= 6,7Hz).

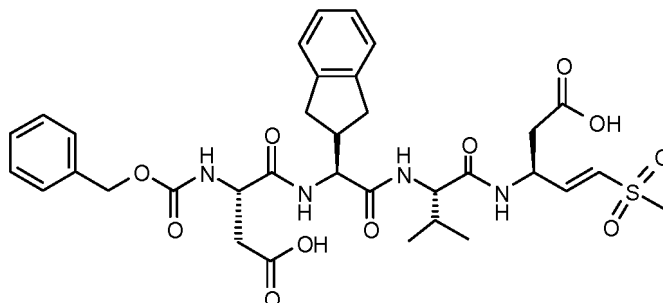
5 CLEM (M-H<sup>+</sup>)= 738,3

**Ejemplo 28: Síntesis del compuesto 56 (Z-Asp(β-terc-Butil)-Indanilglicina-Val-Asp(β-terc-Butil)metil vinil sulfona)**



10 El Z-Asp(β-terc-Butil)-Indanilglicina-Val-OH (21 mg, 0,0353 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y DMF (0,44 ml/0,15 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15/-20 °C antes de añadir N-metil morfolina (10 μl) seguido de cloroformiato de isobutilo (9 μl). La mezcla se agitó a -15 °C durante 10 minutos. A continuación, la sal de tosilo de Asp (β-terc-butyl) metil vinil sulfona (15 mg, 1 equiv.) se añadió de una sola vez, seguido de N-metil morfolina (10 μl). La mezcla se agitó 35 minutos a -15/-20 °C y después se diluyó con 5 ml de diclorometano y se inactivó con 1,5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de esto, la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano: 40% después diclorometano/metanol: 5 al 15%) para proporcionar 10 mg de Z-Asp(β-terc-Butil)-indanilglicina-Val-Asp(β-terc-butyl)-metil vinil sulfona.

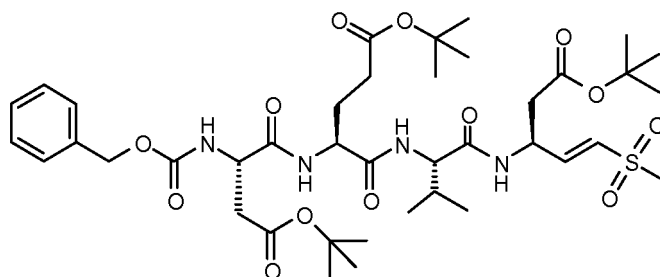
**Ejemplo 30: Síntesis del compuesto 57 (Z-Asp-Indanilglicina-Val-Aspmetil vinil sulfona)**



20 Z-Asp(β-terc-Butil)-Indanilglicina-Val-Asp(β-terc-butyl)-metil vinil sulfona (11 mg) se disolvió en diclorometano (0,26 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,36 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (5 ml), y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter y el procedimiento se repitió dos veces. El precipitado se lavó con 2\* 1 ml de éter, se secó para dar 9 mg del compuesto deseado.

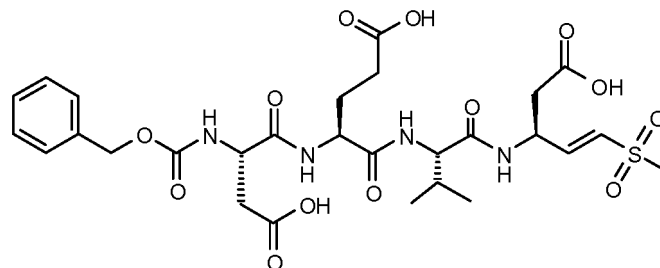
25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ: 12,35 (s a, 2H, 2\*CO<sub>2</sub>H); 8,21 (d, 1H, J= 7,78 Hz); 8,06 (m, 1H); 7,89 (d, 1H, J= 7,34 Hz); 7,61 (d, 1H, J= 7,10 Hz); 7,34-7,31 (m, 5H); 7,17-6,95 (m, 4H); 6,75 (dd, 1H, J= 15,33 Hz, J= 4,8 Hz); 6,64 (d, 1H, J= 15,58 Hz); 4,99 (s, 2H); 4,81 (m, 1H); 4,46-4,40 (m, 2H); 4,12 (t, 1H, J= 6,28 Hz); 2,97 (s, 3H); 2,82-2,44 (m, 9H); 0,85 (t, 6H, J= 5,95 Hz).

30 **Ejemplo 32: Síntesis del compuesto 58 (Z-Asp(β-terc-Butil)-Glu(β-terc-Butil)-Val-Asp(β-terc-Butil)metil vinil sulfona)**



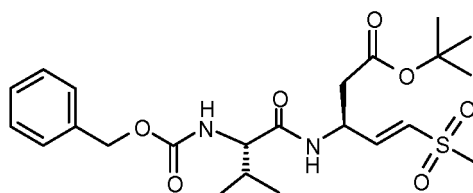
5 El Z-Asp(β-tert-Butil)-Glu(β-tert-Butil)-Val-OH (18 mg, 0,029 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y DMF (0,39 ml/0,13 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15/-20 °C antes de añadir N-metil morfolina (8 μl) seguido 3 min después por cloroformiato de isobutilo (7 μl). La mezcla se agitó a -15 °C durante 10 minutos. A continuación, la sal de tosilo de Asp (β-tert-butil) metil vinil sulfona (13 mg) se añadió de una sola vez, seguido de N-metil morfolina (8 μl). La mezcla se agitó 35 minutos a -15/-20 °C y después se diluyó con 5 ml de diclorometano y se inactivó con 1,5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de esto, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano: 40% después diclorometano/metanol: 5 al 15%) para proporcionar 24 mg del compuesto deseado.

#### Ejemplo 33: Síntesis del compuesto 59 (Z-Asp-Glu-Val-Aspmetil vinil sulfona)



15 Z-Asp(β-tert-Butil)-Glu(β-tert-Butil)-Val-Asp(β-tert-butil)-metil vinil sulfona (22,7 mg) se disolvió en diclorometano (0,55 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (7 ml), y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter (5 ml) y el procedimiento se repitió dos veces. El precipitado se lavó con 2\* 1 ml de éter, se secó para dar 19 mg del compuesto deseado.

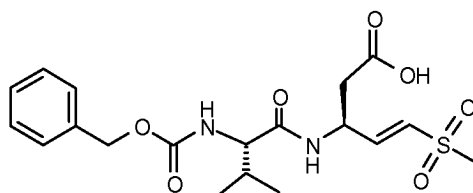
#### Ejemplo 34: Síntesis del compuesto 60 Z-Val-Asp(β-tert-Butil)metil vinil sulfona



20 El Z-Val-OH (15 mg, 0,059 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y DMF (0,5 ml/0,2 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15/-20 °C antes de añadir N-metil morfolina (10 μl) seguido de cloroformiato de isobutilo (9 μl). La mezcla se agitó a -15 °C durante 10 minutos. A continuación, la sal de tosilo de Asp (β-tert-butil) metil vinil sulfona (25 mg, 1equiv.) se añadió de una sola vez, seguido de N-metil morfolina (10 μl). La mezcla se agitó 35 minutos a -15/-20 °C y después se diluyó con 5 ml de diclorometano y se inactivó con 1,5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de esto, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (gradiente: metanol/diclorometano: 0 al 15%) para proporcionar 24 mg de Z-Val-Asp-metil vinil sulfona.

25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 7,38-7,29 (m, 5H); 6,82 (m, 1H); 6,69 (m, 1H); 5,10 (m, 2H); 4,96 (m, 1 H); 3,91 (m, 1 H); 2,94 (s, 3H); 2,8-2,6 (m, 2H); 2,1-2,0 (m, 1 H); 1,43 (s, 9H); 0,95 (t, 6H, J = 6,7 Hz).

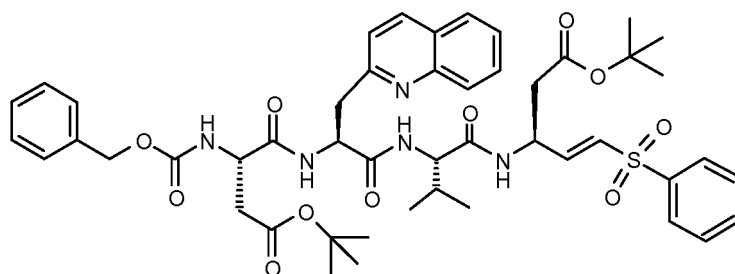
30 **Ejemplo 35: Síntesis del compuesto 61 (Z-Val-Asp-metil vinil sulfona)**



Z-Val-Asp(β-tert-butyl)-metil vinil sulfona (25 mg) se disolvió en diclorometano (0,6 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,45 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (7 ml), el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter y el procedimiento se repitió dos veces. El precipitado se lavó con 2\* 1 ml de éter, se secó para dar 22 mg del compuesto deseado.

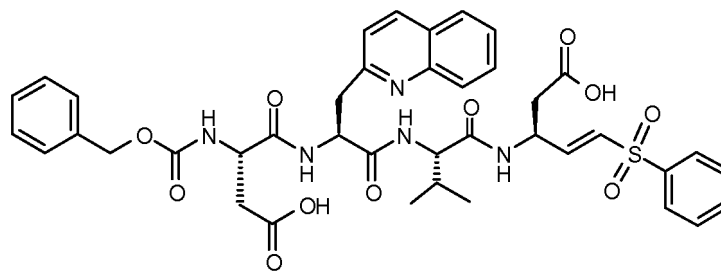
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 7,38-7,27 (m, 5H); 6,86 (m, 1H); 6,68 (m, 1H); 5,11 (m, 2H); 5,03 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 2,94 (s, 3H); 2,88-2,59 (m, 2H); 2,09-2,01 (m, 1H); 0,95 (t, 6H, J = 6,49 Hz).

**Ejemplo 36: Síntesis del compuesto 62 (Z-Asp(β-tert-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-tert-Butil)fenilvinil sulfona)**



El Z-Asp(β-tert-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-OH (19 mg, 0,0306 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y DMF (0,39 ml/0,13 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15/-20 °C antes de añadir N-metil morfolina (8 μl) seguido de cloroformiato de isobutilo (7 μl). La mezcla se agitó a -15 °C durante 10 minutos. A continuación, la sal de tosilo de Asp (β-tert-butil) fenilvinil sulfona (11 mg) se añadió de una sola vez, seguido de N-metil morfolina (8 μl). La mezcla se agitó 35 minutos a -15/-20 °C y después se diluyó con 5 ml de diclorometano y se inactivó con 1,5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de esto, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexano: 5 al 100%) para proporcionar 13,7 mg del compuesto deseado.

**Ejemplo 37: Síntesis del compuesto 63 (Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp fenilvinil sulfona)**

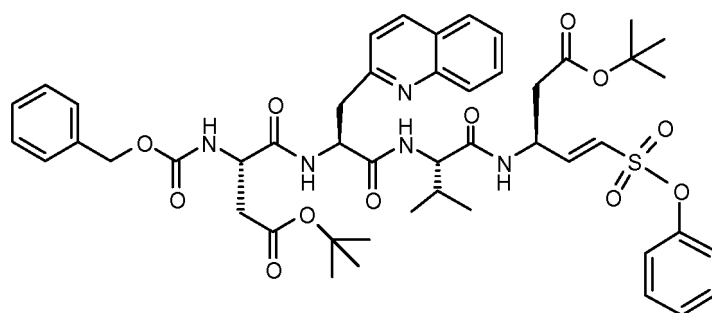


Z-Asp(β-tert-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-tert-Butil)-fenilvinil sulfona (13,7 mg) se disolvió en diclorometano (0,3 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (5 ml), el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter y el procedimiento se repitió dos veces. El precipitado se lavó con 2\* 1 ml de éter, se secó para dar 10 mg del compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 8,58 (m, 1H); 8,11 (d, 1H, J = 8,75 Hz); 8,04 (d, 1H, J = 7,99 Hz); 7,85 (d, 3H, J = 7,25 Hz); 7,72-7,6 (m, 3H); 7,56 (t, 2H, J = 7,83 Hz); 7,31-7,28 (m, 5H); 6,93 (dd, 1H, J = 15,24 Hz, J = 5,15 Hz); 6,65 (d, 1H, J = 14,87 Hz); 4,97-4,80 (m, 4H); 4,40 (m, 1H); 4,21-4,02 (m, 1H); 3,63-3,50 (m, 1H); 3,47-3,44 (m, 1H); 2,82-2,6 (m, 4H); 2,15-1,98 (m, 1H); 0,81 (t, 6H, J = 6,38 Hz).

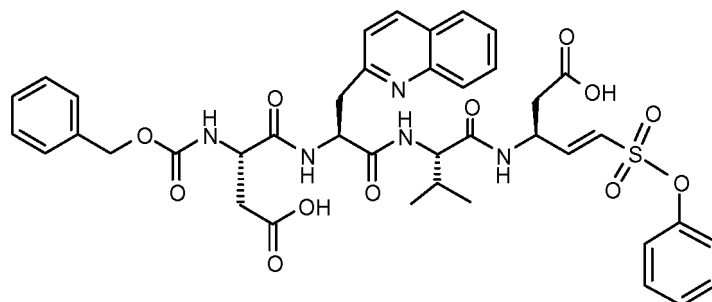
CLEM (M-H<sup>+</sup>) = 800,5

**Ejemplo 38: Síntesis del compuesto 64 (Z-Asp(β-tert-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-tert-Butil)fenoxi vinil sulfona)**



El Z-Asp(β-*tert*-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-OH (10 mg, 0,016 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y DMF (0,24 ml/0,080 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15/-20 °C antes de añadir N-metil morfolina (5 µl) seguido 3 min después por cloroformiato de isobutilo (5 µl). La mezcla se agitó a -15 °C durante 10 minutos. A continuación, La sal de tosilo de Asp (β-*tert*-butil) fenoxi vinil sulfona (11,3 mg, 0,023 mmol) se añadió de una sola vez, el vial se lavó con DMF (0,04 ml), seguido de la adición de N-metil morfolina (5 µl). La mezcla se agitó 35 minutos a -15/-20 °C y después se diluyó con 5 ml de diclorometano y se inactivó con 1,5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de esto, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexano: 12 al 100%) para proporcionar 4,7 mg del compuesto deseado.

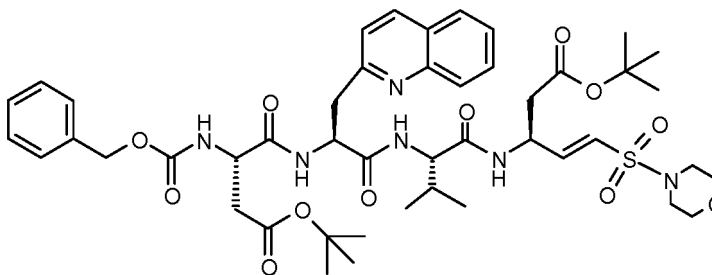
**Ejemplo 39: Síntesis del compuesto 65 (Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp fenoxi vinil sulfona)**



Z-Asp(β-*tert*-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-*tert*-Butil)-fenoxi vinil sulfona (4.7 mg) se disolvió en diclorometano (0,15 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (5 ml), y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter (5 ml) y el procedimiento se repitió dos veces. El precipitado se lavó con 2\* 1 ml de éter, se secó para dar 4 mg del compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 8,25 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 8,05 (d, 1H, J = 8,66 Hz); 7,88 (d, 1H, J = 8,25 Hz); 7,63 (d, 1H, J = 6,82 Hz); 7,53 (t, 1H, J = 7,46 Hz); 7,45-7,33 (m, 3H); 7,33-7,20 (m, 8H); 6,75 (dd, 1H, J = 15,33 Hz, J = 4,33 Hz); 6,65 (d, 1H, J = 15,55 Hz); 5,1-4,8 (m, 4H); 4,49 (t, 1H, J = 6,17 Hz); 4,06 (d, 1H, J = 6,45 Hz); 3,6-3,4 (m, 2H); 2,9 (dd, 1H, J = 17,02 Hz, J = 5,39 Hz); 2,73 (dd, 1H, J = 16,57 Hz, J = 6,53 Hz); 2,59 (d, 2H, J = 6,97 Hz); 2,08 (m, 1 H); 0,75 (m, 6H).

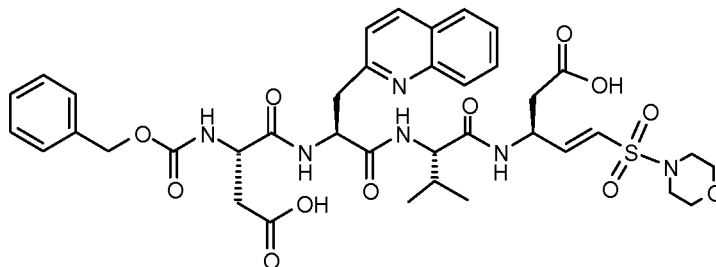
**Ejemplo 40: Síntesis del compuesto 66 (Z-Asp(β-*tert*-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-*tert*-Butil)morfolina vinil sulfona)**



Z-Asp(β-*tert*-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-OH (13 mg, 0,0209 mmol) se disuelve en una mezcla de diclorometano y DMF (0,28/0,094 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -15/-20 °C antes de añadir N-metil morfolina (6 µl) seguido de cloroformiato de isobutilo (5 µl). La mezcla se agitó a -15 °C durante 10 minutos. A continuación, la sal de tosilo de Asp (β-*tert*-butil) morfolina vinil sulfona (10,2 mg, 1 equiv.) se añadió de una sola vez, seguido de N-metil morfolina (6 µl). La mezcla se agitó 35 minutos a -15/-20 °C y después se diluyó con 5 ml de diclorometano y se inactivó con 1,5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de esto, la capa orgánica se lavó con bicarbonato

sódico y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo/hexano: 12 al 100%) para proporcionar 10 mg del compuesto deseado.

**Ejemplo 41: Síntesis del compuesto 67 (Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspmorfolina vinil sulfona)**

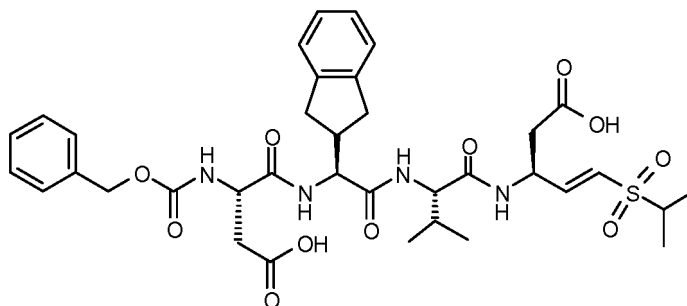


5 Z-Asp(β-tert-Butil)-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp(β-tert-Butil)-morfolina vinil sulfona (4.7 mg) se disolvió en diclorometano (0,15 ml), seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (5 ml), y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter y el procedimiento se repitió dos veces. El precipitado se lavó con 2\* 1 ml de éter, se secó para dar 4 mg del compuesto deseado.

10 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 8,39 (s, 1H); 8,08 (d, 1H, J = 8,56 Hz); 7,94 (d, 1H, J = 8,29 Hz); 7,74 (m, 1H); 7,66-7,55 (m, 2H); 7,31-7,29 (m, 5H); 6,69 (dd, 1H, J = 14,98 Hz, J = 4,59 Hz); 6,41 (d, 1H, J = 14,86 Hz); 5,0-4,7 (m, 4H); 4,45 (m, 1H); 4,05 (d, 1H, J = 6,65 Hz); 3,70-3,64 (m, 4H); 3,55-3,44 (m, 2H); 3,16-3,08 (m, 4H); 2,89-2,70 (m, 4H); 2,17-2,07 (m, 1H); 0,85-0,81 (m, 6H).

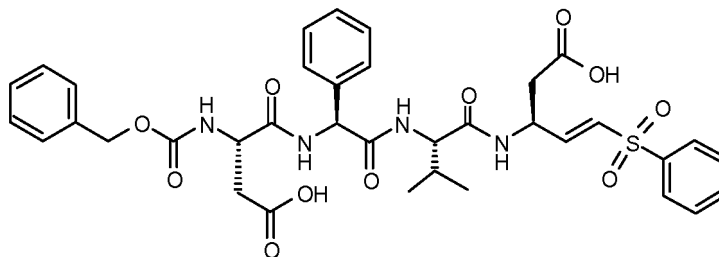
15 CLEM (M-H<sup>+</sup>) = 809,6

**Ejemplo 42: Síntesis del compuesto 68 (Z-Asp-Indanilglicina-Val-Aspisopropil vinil sulfona)**



20 Este compuesto se sintetizó a partir de la sal de tosilo de Asp(β-tert-butyl)isopropil vinil sulfona (43) y Cbz-Asp(O-*t*Bu)Indanilglicina-Val-OH (12) según el procedimiento del anhídrido mixto, de una forma análoga a la Z-Asp-Indanilglicina-Val-Aspmetil vinil sulfona (57).

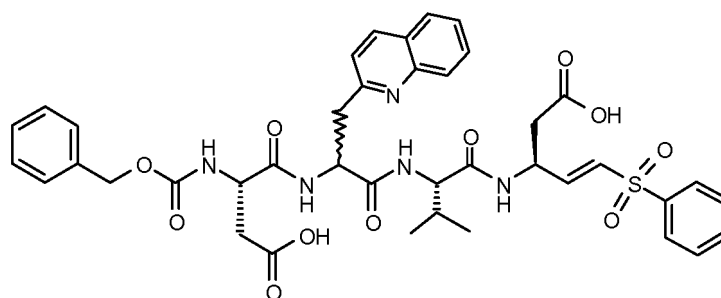
**Ejemplo 43: Síntesis del compuesto 69 (Z-Asp-Phg-Val-Asp-fenilvinilsulfona)**



25 Este compuesto se sintetizó a partir de Z-Asp(β-tert-Butil)-Phg-Val-OH (16) y la sal de tosilo de Asp(O*t*Bu)-Vinil fenilsulfona (37) según el procedimiento del anhídrido mixto, de una forma análoga a la Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspfenilvinil sulfona (63).

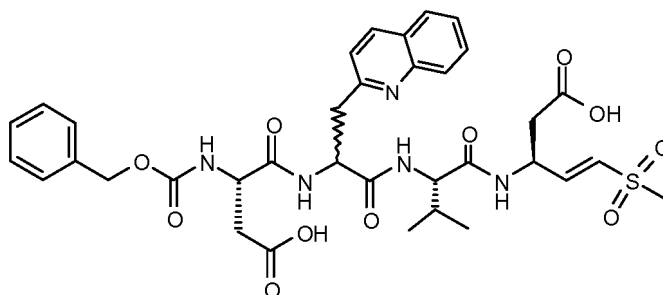
**Ejemplo 44: Síntesis del compuesto 70 (Z-Asp-(D, L Ala(2'-quinolil))-Val-Aspfenilvinilsulfona)**





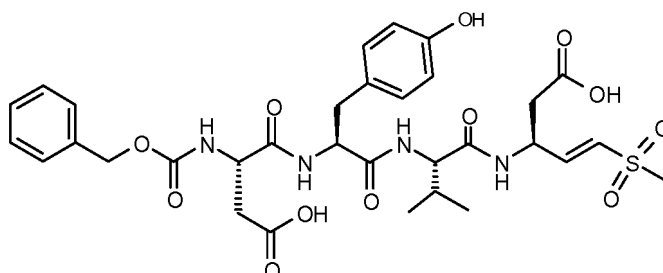
Este compuesto se sintetizó como la correspondiente Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspmetilvinil sulfona (63).

**Ejemplo 45: Síntesis del compuesto 71 (Z-Asp-(D, L Ala(2'-quinolil))-Val-Aspmetil vinilsulfona)**



5 Este compuesto se sintetizó como la correspondiente Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspmetil vinil sulfona (55).

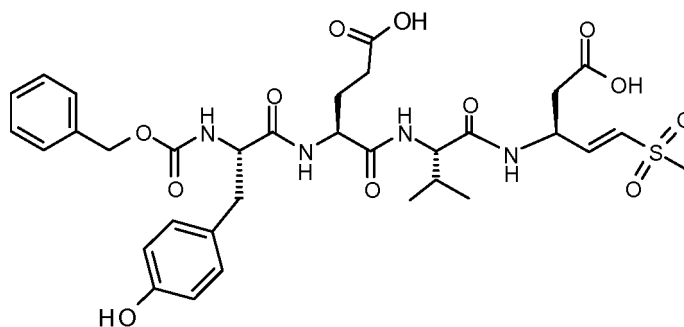
**Ejemplo 46: Síntesis del compuesto 76 (Z-Asp-Tyr-Val-Aspmetil vinil sulfona)**



10 Este compuesto se sintetizó a partir de Z-Asp-Tyr(OtBu)-Val-OH (75) y la sal de tosilato de Asp(OtBu)-Vinil metil sulfona (33) según el procedimiento del anhídrido mixto, de una forma análoga a la Z-Asp-Phg-Val-Aspmetil vinil sulfona (53).

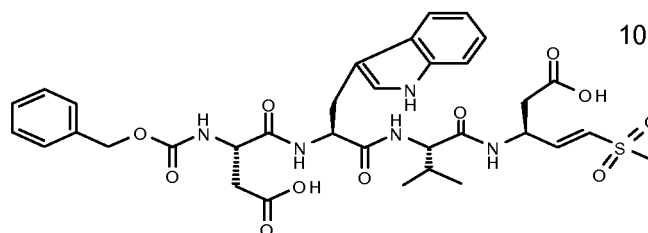
Z-Asp-Tyr(OtBu)-Val-OH se sintetizó como Cbz-Asp(O-tBu)-Glu(O-tBu)-Val-OH (20).

**Ejemplo 47: Síntesis del compuesto 82 (Z-Tyr-Glu-Val-Aspmetil vinil sulfona)**

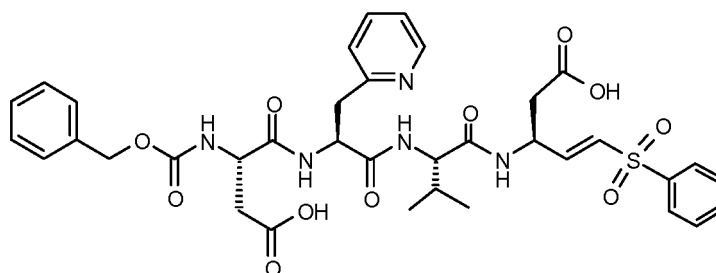


15 Este compuesto se sintetizó a partir de Z-Tyr(OtBu)-Glu(OtBu)-Val-OH (80) y la sal de tosilato de Asp(OtBu)-Vinil metilsulfona (33) según el procedimiento del anhídrido mixto, de una forma análoga a la Z-Asp-Phg-Val-Aspmetil vinil sulfona (53).

Z-Tyr(OtBu)-Glu(OtBu)-Val-OH (80) se sintetizó como Cbz-Asp(O-tBu)-Glu(O-tBu)-Val-OH (20).

**Ejemplo 48: Síntesis del compuesto 88 (Z-Asp-Trp-Val-Aspmetil vinil sulfona)**

Este compuesto se sintetizó a partir de Z-Asp(OtBu)-Trp-Val-OH (86) y la sal de tosilo de Asp(OtBu)-Vinil metilsulfona (33) según el procedimiento del anhídrido mixto, de una forma análoga a la Z-Asp-Phg-Val-Aspmetil vinil sulfona (53).

**Ejemplo 49: Síntesis del compuesto 85 (Z-Asp-Ala(2'-piridil)-Val-Aspmetil vinilsulfona)**

Este compuesto se sintetizó a partir de Z-Asp(OtBu)-Ala(2'-piridil)-Val-OH (83) y la sal de tosilo de Asp(OtBu)-Vinil fenilsulfona (37) según el procedimiento del anhídrido mixto, de una forma análoga a la Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Aspmetilvinil sulfona (63).

**Ejemplo 50: Selectividad de compuestos ilustrativos para la caspasa-3 con respecto a la caspasa-1, caspasa-5, caspasa-7, y caspasa-9**

La selectividad del compuesto 55, compuesto 63, compuesto 48, compuesto 57, el compuesto 88 frente a la caspasa-1 (grupo proinflamatorio), caspasa-5 (grupo I), caspasa-9 (grupo II) y caspasa-3 y caspasa-7 (grupo III) se evaluó usando procedimientos fluorométricos usando el Caspase-1, -3, -5, -7, -9 Inhibitor Drug Screening Kit™ (n.º de catálogo: K151-100, K153-100, K155-100, K157-100, K159-100 respectivamente, BioVision™). En resumen, usando instrucciones del fabricante, una amplia gama de diferentes concentraciones del compuesto: 3333, 1000, 333, 100, 33, 10, 3, y 1 nM (concentración final) se añadió directamente a las mezclas de reacción que contenían el sustrato y la enzima en un volumen final de 10 µl. Después de una incubación de 30 minutos a 37°C, se midió la liberación de AFC como criterio de valoración del ensayo usando la Flexstation3™ (Molecular Devices) con una longitud de onda de excitación de 400 nm y una longitud de onda de emisión de 505 nm. El nivel de inhibición de la actividad de la caspasa-1, 3, 5, 7, 9 se determinó mediante comparación de la intensidad de fluorescencia relativa de las muestras con o sin el compuesto. Los resultados se resumen en la **Tabla 2** siguiente, en el presente documento.

Tal como se muestra en la **Tabla 2**, el Compuesto 55 mostró un efecto inhibitor sobre la actividad de ambas caspasas 3 y 7. Sin embargo, según los valores de CI50 calculados, fue aproximadamente 200 veces más selectivo para la Caspasa 3 que para la Caspasa 7 (véase la Tabla 2). No se observó ninguna actividad inhibitora del compuesto para la caspasa 1, 5, y 9 en el intervalo de dosificación analizado. La inhibición de la Caspasa 1, 5, y 9 se consiguió (25%, 21%, y 57% respectivamente) pero a una concentración extremadamente elevada (aproximadamente 10.000 nM).

Análogamente al Compuesto 55, el Compuesto 63 también mostró una elevada selectividad para inhibir la actividad de la caspasa 3 con respecto a la caspasa 1, 5, 7 y 9. El Compuesto 63 también mostró un efecto inhibitor sobre la caspasa 3 y 7, pero con una selectividad de aproximadamente 50 veces para la caspasa 3 respecto a la caspasa 7. No se observó ninguna actividad inhibitora para la caspasa 1, 5, y 9 en el intervalo de dosificación analizado para el Compuesto 63. Los datos indican que tanto el Compuesto 55 como el Compuesto 63 son compuestos muy potentes y selectivos para inhibir la actividad de la caspasa 3.

El Compuesto 48 fue capaz de inhibir grupos específicos de caspasas. El compuesto fue capaz de inhibir la caspasa 3, 7, y 9 con valores de CI50 de aproximadamente 8-30 nM, 0,4-0,9 µM y 1-1,8 µM respectivamente. Así, el Compuesto 48 muestra inhibición de las caspasas del Grupo III (caspasa 3 y 7) con elevada potencia, e inhibición de una caspasa del Grupo II (caspasa-9) con una eficacia menor, pero significativa.

A partir del perfil de inhibición del Compuesto 57 sobre la actividad de la caspasa 1, 3, 5, 7, y 9, se puede apreciar que el Compuesto 57 es un potente inhibidor de las caspasas del Grupo III (caspasa 3 y 7). El Compuesto 57 inhibió

las actividades de la caspasa 3 y 7 con valores de CI50 de aproximadamente 30-90 nM y de aproximadamente 180-300 nM respectivamente. Por lo tanto, los datos indican que el Compuesto 48 y el Compuesto 57 no son inhibidores específicos de la actividad de la caspasa 3, sino que, de hecho, son inhibidores dirigidos a grupos específicos de caspasas.

- 5 El Compuesto 88 tiene un efecto de inhibición doble sobre la actividad tanto de la caspasa-1 como de la caspasa-3. Es un potente inhibidor de la actividad de la caspasa-3, con un valor de CI50 de aproximadamente 30-90 nM. También inhibe la actividad de la caspasa-1 con un valor de CI50 de aproximadamente 0,6-1,2 uM.

#### **Ejemplo 51: Actividad inhibidora *in vitro* de los inhibidores de la Caspasa-3**

- 10 Para someter a ensayo la eficacia de los inhibidores de la caspasa-3 a nivel celular, la capacidad de determinados compuestos para inhibir la escisión proteolítica de la PARP (poli-ADP-ribosa polimerasa) se evaluó en células Hela vivas.

- 15 En resumen, en este ensayo, las células Hela se sembraron en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 4 horas con estaurosporina, un inductor de la apoptosis bien caracterizado, en solitario, o junto con diferentes concentraciones de compuesto (50, 25, 10 y 3 uM). Después de la fijación con formaldehído, las células se tiñeron con un anticuerpo dirigido contra la PARP escindida marcado con fluoresceína (Cell signaling, n.º de Cat: 9547) y se contratiñeron con Hoechst33342 (Invitrogen, n.º de Cat: H3570) para marcar todos los núcleos. Las imágenes de fluorescencia se tomaron con un sistema microscópico Cellomics™ (Thermo Scientific, Pittsburgh, EE.UU.) con la tinción Hoechst en el canal azul y en anticuerpo contra PARP escindida teñido en el canal verde. El porcentaje de células positivas para la PARP escindida se determinó calculando el cociente entre los núcleos con una tinción del anticuerpo contra PARP escindida por encima de un determinado valor umbral y todos los núcleos (positivos para Hoechst). La eficacia de la inhibición de la caspasa-3 se determinó calculando el cociente entre las células positivas para la PARP escindida después de la incubación con estaurosporina junto con los compuestos y la incubación con estaurosporina sin los compuestos. Los resultados se resumen en la **Tabla 2**.

- 25 Tal como se muestra en la **Tabla 2**, los resultados de este ensayo muestran que los compuestos que inhibieron la actividad de la caspasa-3 en el ensayo enzimático con un valor de la CI50 menor de 100 nM fueron por lo general también eficaces para inhibir la escisión de la PARP *in vitro*, aunque un factor importante que contribuye a la actividad/efectividad de un compuesto en este ensayo es el coeficiente de permeabilidad de la membrana celular del compuesto (cuanto mayor sea el coeficiente de permeabilidad, mayor será la cantidad del compuesto en el medio que alcanza el interior celular). Algunas modificaciones en la composición molecular de los compuestos mejoró la actividad inhibidora de forma adicional; por ejemplo el Compuesto **51**, el compuesto 53, el Compuesto **57**, y el Compuesto **76** redujeron el porcentaje de células positivas para la PARP después del tratamiento con estaurosporina en más de un 50%, siendo el Compuesto **51** y el Compuesto **57** los compuestos más eficaces, alcanzando valores de aproximadamente un 65% de inhibición, y siendo el Compuesto **53** también muy eficaz con respecto a **DEVD-fmk** (compuesto control positivo con baja selectividad para caspasa-3 pero con elevada permeabilidad de la membrana celular con inhibición de la actividad caspasa general), y los Compuestos **48**, **55**, y **59** que también mostraron eficacia, especialmente con respecto a **DEVD-fmk**. Estos resultados indican que los compuestos inhibidores identificados en un ensayo enzimático de cribado primario retienen su actividad en un ambiente celular, y que dichas modificaciones celulares permiten mejorar adicionalmente su actividad como inhibidores de la caspasa-3.

40

**Tabla 2:** Ensayos de actividad para inhibidores de caspasa. Los valores proporcionados son aproximaciones los valores promedio obtenidos de los ensayos.

No	Compuesto Nombre	Actividad enzimática caspasa, CI50 (uM)						% inhibición de la escisión de la PARP para 50 uM de compuesto	% inhibición de la escisión de la PARP para DEVDFMK 50 uM (control positivo)	% de inhibición para el compuesto con respecto a la inhibición del compuesto con respecto a DEVDFMK	CI50 (uM) Glo3/7
		Caspasa 1	Caspasa 3	Caspasa 5	Caspasa 7	Caspasa 9					
48	Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp alfa clorovinil metilsulfona	>3,33	0,01	>3,33	0,4	1,2	45	70	65	0,1	
50	Tosil-Ala(2'-quinolil)-Val-Asp alfa clorovinil metilsulfona	>3,33	>3,33								
36	Boc-Asp(O-fBu)VSfenilo		>2								
37	Sal de Asp(O-fBu)VSfenilo		>2								
16	Z-Asp(O-fBu)-Phg-Val-OH		>2								
51	Z-Asp(O-Metil)-Indanilglicina-Val-Asp(O-Metil)VSmetilo	>3,0	1	>3,0	>3,0	>3,0	65	80	80		
53	Z-Asp-Phg-Val-AspVSmetilo	2	0,06	>10	0,8	>10	55	70	80	0,1	
93	Sal AspVSmetilo		>10								
33	Sal Asp(O-fBu)VSmetilo		>10								
71	Z-Asp-d,l Ala(2'-quinolil)-Val-AspVSmetilo	>10	0,1	>10	8,9	>10					

(continuación)

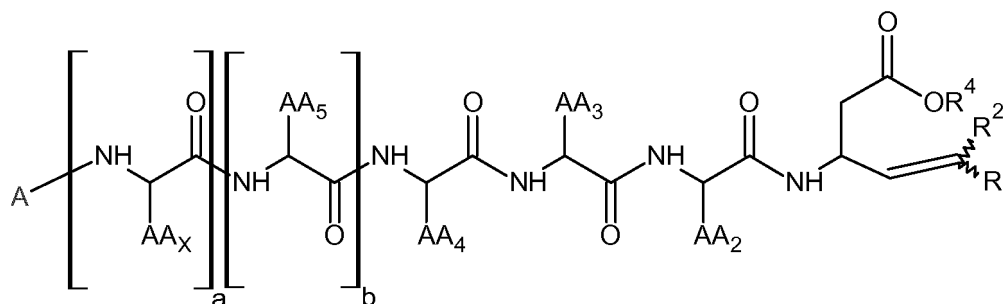
No	Compuesto	Actividad enzimática caspasa, CI50 (uM)									% inhibición de la escisión de la PARP para 50 uM de compuesto	% inhibición de la escisión de la PARP para DEVDFMK 50 uM (control positivo)	% de inhibición para el compuesto con respecto a la inhibición del compuesto con respecto a DEVDFMK	CI50 (uM) Glo3/7
		Caspasa 1	Caspasa 3	Caspasa 5	Caspasa 7	Caspasa 9								
55	Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-AspVSmetilo	>10	0,01	>10	1,4	>3,33	40	65	60	0,1				
65	Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-AspVSfenoxi	1,2	0,01	>3,33	0,4	0,3	30	75	40	0,2				
70	Z-Asp-d,l Ala(2'-quinolil)-Val-AspVSfenilo		0,3	>10	>10	>10								
63	Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-AspVSfenilo	>3,33	0,04	>3,33	1,8	>3,33	10	70	15	0,9				
66	Z-Asp-Ala(2'-quinolil)-Val-AspVSmorfolina		0,2				25							
85	Z-Asp-Ala(2'-piridil)-Val-AspVSfenilo	>3,33	0,03	>3,33	1,0	>3,33	40							
69	Z-Asp-Phg-Val-AspVSfenilo		0,1											
76	Z-Asp-Tyr-Val-AspVSmetilo	>3,33	0,03	>3,33	0,7	>3,33	55	90	60	0,04				
57	Z-Asp-Indanilglicina-Val-AspVSmetilo	0,9	0,03	>3,33	0,2	>3,33	65	90	70	0,1				
88	Z-Asp-Trp-Val-AspVSmetilo	0,7	0,04	>3,33	1,1	>3,33	45	90	50					

(continuación)

No	Compuesto Nombre	Actividad enzimática caspasa, CI50 (uM)						% inhibición de la escisión de la PARP para 50 uM de compuesto	% inhibición de la escisión de la PARP para DEVDFMK 50 uM (control positivo)	% de inhibición para el compuesto con respecto a la inhibición del compuesto con respecto a DEVDFMK	CI50 (uM) Glo3/7
		Caspasa 1	Caspasa 3	Caspasa 5	Caspasa 7	Caspasa 9					
59	Z-Asp-Glu-Val-AspVSmético	1,4	0,02	>3,33	0,04	0,5	45	65	70		
61	Z-Val-AspVSmético	>3,33	>3,33	>3,33	>3,33	>3,33	5	70	5		
68	Z-Asp-Indanilglicina-Val-AspV Sisopropilo	>3,33	0,2	>3,33	1,5	>3,33	30	60	50		
96	Z-Tyr-Val-Ala-AspVStenilo	1,3	>10	>3,33	>10	>10					
82	Z-Tyr-Glu-Val-AspVSmético	0,5	0,3	>3	>5	1,6					
	<b>DEVDFMK (compuesto control positivo)</b>	<b>0,4</b>	<b>0,6</b>	<b>&gt;3,33</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>85 (CI50 20 uM)</b>				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula IA



IA

en la que

- 5 a es 0 o 1;  
b es 0 o 1 con la condición de que cuando b es 0, a es 0;  
A es

- 10 1) H,  
2) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
3) arilo,  
4) heteroarilo,  
5) heterociclilo,  
6) R<sup>3</sup>-OC(O)-,  
7) PhCH<sub>2</sub>OC(O)-, o  
15 8) R<sup>3</sup>-S(O)<sub>2</sub>-;

AA<sub>2</sub> es la cadena lateral del (R) o (S) aminoácido de Val, Leu, Pro, Met, Ala, Thr, His, Ser o Lys;  
AA<sub>3</sub> es la cadena lateral del (R) o (S) aminoácido de Trp, Tyr, Ala, Asp, Gln, Glu, Phe, Ser, Thr, Val, Gly, Leu,  
His, o Ile, o AA<sub>3</sub> es fenilglicina, indanilglicina, o Ala-(2'-quinolilo);  
AA<sub>4</sub> es la cadena lateral del (R) o (S) aminoácido de Asp, Ile, Leu, Glu, Ala, Val, Tyr, Trp, Phe, o Pro;  
20 AA<sub>5</sub>, cuando está presente, es la cadena lateral del (R) o (S) aminoácido de Val o Leu;  
AA<sub>x</sub>, cuando está presente, es la cadena lateral del (R) o (S) aminoácido de cualquier resto aminoácido D o L; la  
línea ondulada representa la orientación en cis o en trans de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>,  
R<sup>1</sup> es

- 25 1) arilo,  
2) heteroarilo,  
3) heterociclilo,  
4) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-R<sup>20</sup>,  
5) SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  
6) SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,  
30 7) SOR<sup>5</sup>,  
8) SONHR<sup>5</sup>,  
9) SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>,  
10) CN,  
11) CO<sup>2</sup>R<sup>5</sup>,  
35 12) COR<sup>5</sup>,  
13) PO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,  
14) PO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o  
15) PO(OR<sup>5</sup>),

40 en la que el arilo, el heteroarilo, o el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  
R<sup>30</sup>,  
R<sup>2</sup> es

- 45 1) R<sup>1</sup>; o  
2) H,  
3) halógeno,  
4) haloalquilo,  
5) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
6) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,

- 7) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
 8) OR<sup>9</sup>,  
 9) OCOR<sup>6</sup>,  
 10) OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,  
 11) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
 12) NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,  
 13) NHCOR<sup>6</sup>,  
 14) arilo,  
 15) heteroarilo, o  
 16) heterociclilo;
- R<sup>3</sup> es
- 1) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 2) arilo,  
 3) heteroarilo, o  
 4) heterociclilo;
- R<sup>4</sup> es
- 1) H, o  
 2) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sup>5</sup> es
- 1) H,  
 2) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 3) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
 4) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
 5) arilo,  
 6) heteroarilo,  
 7) heterociclilo, o  
 8) cualquier resto aminoácido (D) o (L) opcionalmente protegido;
- R<sup>6</sup> es
- 1) cualquier resto aminoácido (D) o (L),  
 2) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 3) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
 4) arilo,  
 5) heteroarilo, o  
 6) heterociclilo,
- en la que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>; y en la que el arilo, heteroarilo o heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>20</sup>; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de:
- 1) H,  
 2) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 3) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
 4) haloalquilo,  
 5) arilo,  
 6) heteroarilo, o  
 7) heterociclilo,
- en la que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>, y el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>20</sup>;
- R<sup>9</sup> es
- 1) H,  
 2) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 3) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,  
 4) arilo,  
 5) heteroarilo, o  
 6) heterociclilo,
- en la que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>10</sup>; y en la que el arilo, heteroarilo o heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>20</sup>;



R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de:

- 1) halógeno,
- 2) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 3) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,
- 4) haloalquilo,
- 5) arilo,
- 6) heteroarilo,
- 7) heterociclilo,
- 8) OR<sup>9</sup>,
- 9) S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>,
- 10) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
- 11) COR<sup>9</sup>,
- 12) C(O)OR<sup>9</sup>,
- 13) OC(O)R<sup>9</sup>,
- 14) SC(O)R<sup>9</sup>,
- 15) CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o
- 16) S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>20</sup> se selecciona independientemente de:

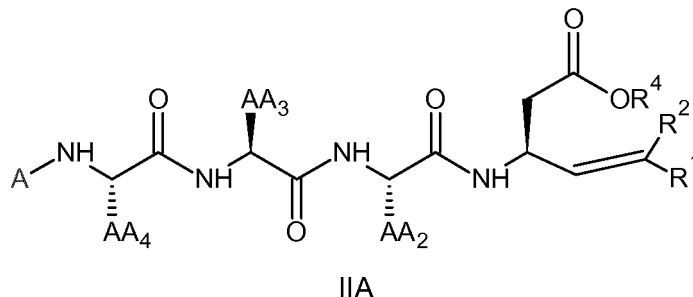
- 1) halógeno,
- 2) NO<sub>2</sub>,
- 3) CN,
- 4) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 5) haloalquilo,
- 6) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,
- 7) OR<sup>7</sup>,
- 8) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
- 9) SR<sup>7</sup>,
- 10) arilo,
- 11) heteroarilo,
- 12) heterociclilo,
- 13) SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- 14) SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,
- 15) SOR<sup>5</sup>,
- 16) SONHR<sup>5</sup>,
- 17) SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>,
- 18) PO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,
- 19) PO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- 20) PO(OR<sup>5</sup>),
- 21) COR<sup>7</sup>,
- 22) CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,
- 23) S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>,
- 24) CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o
- 25) S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

en la que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>6</sup>; y en la que el arilo, el heteroarilo, o el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>30</sup>; R<sup>30</sup> es

- 1) NO<sub>2</sub>,
- 2) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-R<sup>20</sup>,
- 3) SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- 4) SOR<sup>5</sup>,
- 5) SONHR<sup>5</sup>,
- 6) SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>,
- 7) CN,
- 8) CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- 9) COR<sup>5</sup>,
- 10) PO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,
- 11) PO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o
- 12) PO(OR<sup>5</sup>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o en el que el compuesto está marcado con una marca detectable del mismo, en el que la marca detectable es un radioisótopo.

2. Un compuesto de Fórmula IIA



en la que:

A es

- 5
- 1) H,
  - 2) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
  - 3) arilo,
  - 4) heteroarilo,
  - 5) heterociclilo,
  - 10 6) R<sup>3</sup>-OC(O)-,
  - 7) PhCH<sub>2</sub>OC(O)-, o
  - 8) R<sup>3</sup>-S(O)<sub>2</sub>-;

AA<sub>2</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Val, Leu, Pro, Met, Ala, Thr, His, Ser o Lys,  
AA<sub>3</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Trp, Tyr, Ala, Asp, Gln, Phe, Ser, Thr, Val, Gly, Leu, o

15 AA<sub>3</sub> es fenilglicina, indanilglicina, o Ala-(2'-quinolilo),  
AA<sub>4</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Asp; o

AA<sub>2</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Thr, His, Val, Trp, Ile o Ala,  
AA<sub>3</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Glu o AA<sub>3</sub> es Ala-(2'-quinolilo),  
AA<sub>4</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Ile, Leu, Glu, Asp, Ala, Pro o Val; o

20 AA<sub>2</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Val, Ala, Thr, o His,  
AA<sub>3</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Glu, Gln, Asp, Ala, Gly, Thr, Val, Trp, o AA<sub>3</sub> es fenilglicina o indanilglicina,

AA<sub>4</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Tyr, Trp, Phe o Asp;

y en la que

25 R<sup>1</sup> es

- 1) arilo,
- 2) heteroarilo,
- 3) heterociclilo,
- 4) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-R<sup>20</sup>,
- 30 5) SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- 6) SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,
- 7) SOR<sup>5</sup>,
- 8) SONHR<sup>5</sup>,
- 9) SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>,
- 35 10) CN,
- 11) CO<sup>2</sup>R<sup>5</sup>,
- 12) COR<sup>5</sup>,
- 13) PO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,
- 14) PO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o
- 40 15) PO(OR<sup>5</sup>),

en la que el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

R<sup>30</sup>;

R<sup>2</sup> es

- 1) R<sup>1</sup>; o
- 45 2) H,
- 3) halógeno,
- 4) haloalquilo,
- 5) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 6) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,
- 50 7) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,

- 8)  $OR^9$ ;  
 9)  $OCOR^6$ ;  
 10)  $OCO_2R^6$ ;  
 11)  $NR^7R^8$ ;  
 12)  $NHSO_2R^6$ ;  
 13)  $NHCOR^6$ ;  
 14) arilo,  
 15) heteroarilo, o  
 16) heterociclilo;
- 5
- 10  $R^3$  es
- 1) alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 2) arilo,  
 3) heteroarilo, o  
 4) heterociclilo;
- 15  $R^4$  es
- 1) H, o  
 2) alquilo  $C_1-C_6$ ;
- $R^5$  es
- 20 1) H,  
 2) alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 3) alqueno  $C_2-C_6$ ,  
 4) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  
 5) arilo,  
 6) heteroarilo,  
 7) heterociclilo, o  
 8) cualquier resto aminoácido (D) o (L) opcionalmente protegido;
- 25
- $R^6$  es
- 30 1) cualquier resto aminoácido (D) o (L),  
 2) alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 3) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  
 4) arilo,  
 5) heteroarilo, o  
 6) heterociclilo,
- 35 en la que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{10}$ ; y en la que el arilo, heteroarilo o heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{20}$ ;  
 $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente de:
- 40 1) H,  
 2) alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 3) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  
 4) haloalquilo,  
 5) arilo,  
 6) heteroarilo, o  
 7) heterociclilo,
- 45 en la que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{10}$ , y el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{20}$ ;  
 $R^9$  es
- 50 1) H,  
 2) alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 3) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  
 4) arilo,  
 5) heteroarilo, o  
 6) heterociclilo,
- 55 en la que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{10}$ ; y en la que el arilo, heteroarilo o heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^{20}$ ;  
 $R^{10}$  se selecciona independientemente de:

- 5
- 1) halógeno,
  - 2) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
  - 3) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,
  - 4) haloalquilo,
  - 5) arilo,
  - 6) heteroarilo,
  - 7) heterociclilo,
  - 8) OR<sup>9</sup>,
  - 9) S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>,
  - 10) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
  - 11) COR<sup>9</sup>,
  - 12) C(O)OR<sup>9</sup>,
  - 13) OC(O)R<sup>9</sup>,
  - 14) SC(O)R<sup>9</sup>,
  - 15) CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o
  - 16) S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>20</sup> se selecciona independientemente de:

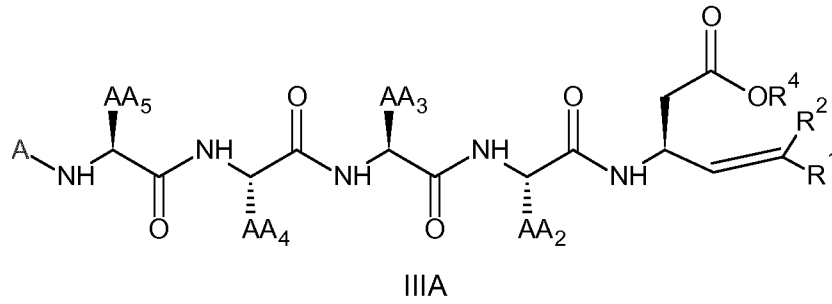
- 20
- 1) halógeno,
  - 2) NO<sub>2</sub>,
  - 3) CN,
  - 4) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
  - 5) haloalquilo,
  - 6) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,
  - 7) OR<sup>7</sup>,
  - 8) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
  - 9) SR<sup>7</sup>,
  - 10) arilo,
  - 11) heteroarilo,
  - 12) heterociclilo,
  - 13) SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
  - 14) SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,
  - 15) SOR<sup>5</sup>,
  - 16) SONHR<sup>5</sup>,
  - 17) SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>,
  - 18) PO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,
  - 19) PO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
  - 20) PO(OR<sup>5</sup>),
  - 21) COR<sup>7</sup>,
  - 22) CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,
  - 23) S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>,
  - 24) CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o
  - 25) S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

45 en la que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>6</sup>; y en la que el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>30</sup>; R<sup>30</sup> es

- 50
- 1) NO<sub>2</sub>,
  - 2) alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-R<sup>20</sup>,
  - 3) SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
  - 4) SOR<sup>5</sup>,
  - 5) SONHR<sup>5</sup>,
  - 6) SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup>,
  - 7) CN,
  - 8) CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
  - 9) COR<sup>5</sup>,
  - 10) PO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,
  - 11) PO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, o
  - 12) PO(OR<sup>5</sup>);
- 55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o en el que el compuesto está marcado con una marca detectable del mismo, en el que la marca detectable es un radioisótopo.

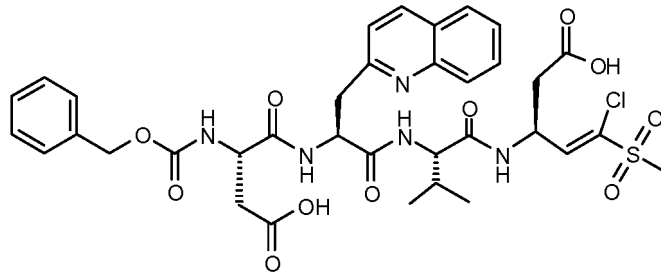
60 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula IIIA



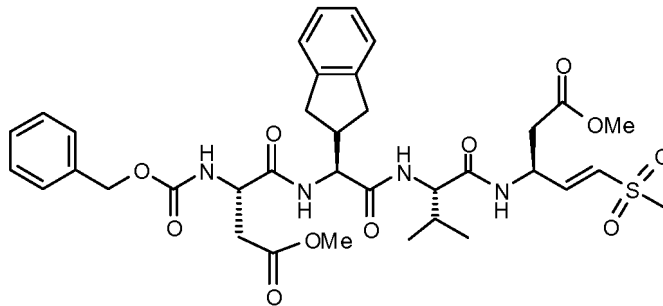
en la que

- 5 AA<sub>2</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Ala, Ser, Lys o Val;  
 AA<sub>3</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Val, Glu, Thr, o Gln;  
 AA<sub>4</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Asp, o Leu;  
 AA<sub>5</sub> es la cadena lateral del aminoácido de Val o Leu;  
 y en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en la reivindicación 1.

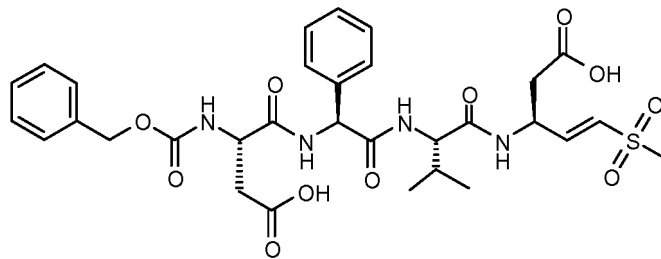
4. Un compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:



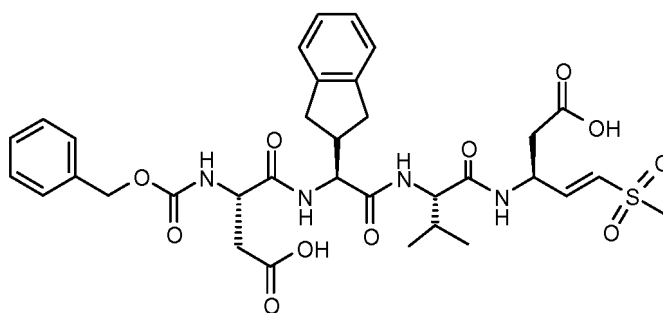
10 compuesto n.º 48;



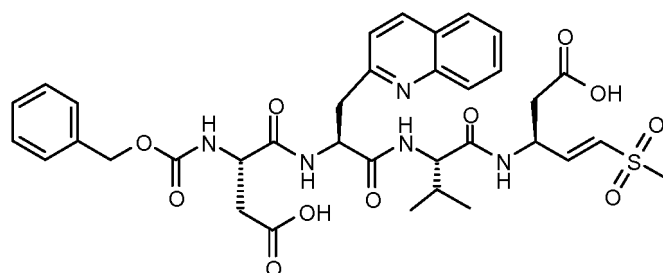
compuesto n.º 51;



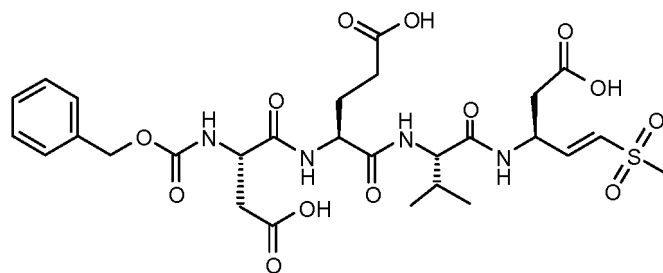
compuesto n.º 53;



compuesto n.º 57;

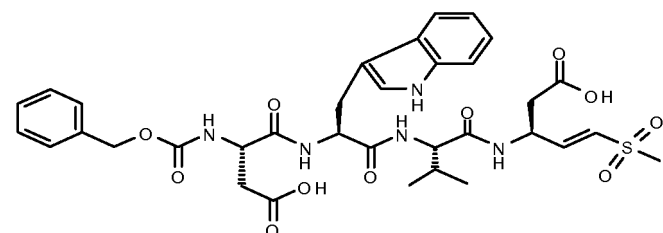


compuesto n.º 55;



5

compuesto n.º 59; y



compuesto n.º 88.

10 5. Una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la caspasa en un sujeto que lo necesita, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con la caspasa en un sujeto que lo necesita.

15 7. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad relacionada con la caspasa se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades mediadas por la apoptosis, enfermedades mediadas por IL-1, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades proliferativas, enfermedades infecciosas, enfermedades degenerativas, trastornos de la retina, peritonitis inflamatoria, artrosis, pancreatitis, asma, síndrome de dificultad respiratoria, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, enfermedad de Grave, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, soriasis, dermatitis, enfermedad de injerto frente al hospedador, rechazo al trasplante, osteoporosis, leucemias y trastornos relacionados, enfermedades relacionadas con el mieloma múltiple, melanomas metastásicos, sarcoma de Kaposi, septicemia, choque séptico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,

20

- enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, epilepsia, isquemia de miocardio, cardiopatía aguda y crónica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, encefalitis relacionada con el VIH, envejecimiento, daño neuronal por ictus, colitis ulcerosa, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis G, enfermedades relacionadas con el hígado, enfermedad renal e infección por VIH.
- 5
8. Uso de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para tratar un exceso de apoptosis afectado por la actividad caspasa en una célula *ex vivo* o en un tejido *ex vivo*.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento de un exceso de apoptosis afectado por la actividad caspasa en una célula *in vivo* o en un tejido *in vivo*.
- 10
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una que permite que el compuesto penetre en las células.