

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 301**

51 Int. Cl.:

C07K 5/083	(2006.01)
C07K 5/062	(2006.01)
C07K 5/087	(2006.01)
C07K 5/093	(2006.01)
C07K 5/097	(2006.01)
C07K 5/065	(2006.01)
C07K 5/072	(2006.01)
A61K 38/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2012 PCT/IB2012/000747**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO12140500**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2012 E 12770817 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2697246**

54 Título: **Inhibidores selectivos de cisteína proreasa y usos de los mismos**

30 Prioridad:

15.04.2011 US 201161476183 P

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

25.04.2018

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

ES 2 665 301 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 cisteína proreasa y usos de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos químicos y a sus usos farmacéuticos. Más particularmente, la invención se refiere a inhibidores selectivos de cisteína proteasas (CP), incluyendo caspasas, y a sus usos en la prevención y/o el tratamiento de diferentes enfermedades y afecciones en sujetos.

Antecedentes de la invención

10 En seres humanos, Las CP son responsables de la apoptosis, las respuestas inmunitarias del MHC de clase II, el procesamiento de prohormonas y el remodelado de la matriz extracelular. Como ejemplos de CP, existen: actinidaína, bromelaína, calpaínas, caspasas, catepsinas, Mir1-CP y papaína. Las CP también han sido reconocidas como enzimas cruciales en estados degenerativos y autoinmunes (Zbigniew y col., 2007, Industrial Enzymes, libro, 181-195). Como un ejemplo, la invasión de células tumorales y la metástasis están asociadas con las actividades proteolíticas de varios tipos de proteasas. Se ha informado que la expresión elevada de ciertas catepsinas y los niveles disminuidos de sus inhibidores están implicados en varios cánceres humanos, incluyendo el cáncer de mama, gástrico, glioma, de próstata, de pulmón, de cabeza y cuello y melanoma (Berdowska, Clinica Chimica Acta 342 (2004) 41-69). Además de en el cáncer, se ha notificado que las catepsinas están implicadas en enfermedades inflamatorias, tales como miopatías inflamatorias, artritis reumatoide y periodontitis.

15 Se ha informado que las cisteína proteasas de la familia de la papaína desempeñan un papel importante en la infección microbiana (vírica, bacteriana) y parasitaria (Tong y col., 2002, Chem. Rev. 102, 4609-4626 y Han y col., 2005, Biochemistry 44, 10349-10359).

20 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 interleucina (ICE), también conocida como caspasa1, fue la primera caspasa identificada y tiene una función proinflamatoria. 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 caspasa8, también tienen una función no apoptótica que puede contribuir a la progresión tumoral. La caspasa1 desempeña un importante papel en la respuesta a la infección por patógenos, así como en los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios. Además, la actividad de la caspasa1 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 desempeñan un papel en las enfermedades neurodegenerativas y en los traumatismos. Por ejemplo, se ha demostrado que la cascada de la caspasa3 se activa intensamente en respuesta a la lesión traumática en la médula espinal. Finalmente, la activación de las caspasa1 y caspasa3 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 caspasa3) 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 (LME), lesión cerebral traumática (LCT)) y enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington, y la esclerosis múltiple (EM)). La caspasa6 está implicada en muchas enfermedades neurodegenerativas, incluidas las enfermedades de Alzheimer y Huntington. En la enfermedad de Alzheimer, se ha demostrado que la caspasa 6 reduce la proteína precursora de amiloide (APP) y la Tau, lo que conduce a un fragmento tóxico. En la enfermedad de Huntington, la caspasa6 puede ser responsable del tipo de fragmentos de Huntington que conducen a la muerte y los síntomas de las células nerviosas.

25 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.

30 Sin embargo, la mayoría de estos compuestos de la técnica anterior son inhibidores reversibles con una eficacia disminuida a lo largo del tiempo y problemas de seguridad. La disminución de la eficacia a lo largo del tiempo y los problemas de seguridad se deben a que estos compuestos son inhibidores reversibles de las cisteína proteasas que

también tienen una forma "pro" de la cisteína proteasa; por ejemplo, por ejemplo, un inhibidor de caspasa reversible hace que una mayor parte de la procaspasa en la célula se convierta en caspasa (debido al equilibrio químico y efectos similares) con el efecto final de que cuando los inhibidores reversibles liberan su caspasa y abandonan la célula (o se metabolizan), la célula termina con más caspasa de lo que debía comenzar, por lo que el efecto neto de los inhibidores reversibles de la casapase con el tiempo es el opuesto al efecto deseado de disminuir los niveles de caspasa, causando efectos secundarios y problemas de seguridad potencialmente significativos. Además, algunos de estos inhibidores a veces se unen de manera irreversible, pero cuando lo hacen, liberan un grupo saliente tóxico. Por lo tanto, el resultado final que se ve a menudo con este tipo de inhibidores es que, aunque ayudan a mejorar la enfermedad en las primeras etapas de la administración, en última instancia pierden la mayoría de estos efectos con el tiempo con efectos secundarios potencialmente graves.

Los compuestos de la presente invención están dirigidos a un nuevo grupo único de compuestos con actividad inhibidora de cisteína proteasa irreversible, algunos de los cuales no tienen grupos salientes. Los compuestos de fórmula I, II e IA poseen en su estructura un aceptor de Michael (grupos vinilo conjugados a grupos de electroatrayentes) que confiere una inhibición irreversible contra las cisteína proteasas. Las moléculas pueden variar de 1 a 5 aminoácidos naturales o no naturales y las fracciones electrófilas de "cabeza de guerra" (por ejemplo, vinilsulfona, éster de vinilo) se unen más notablemente al ácido aspártico, aunque también existen otros aminoácidos naturales o no naturales. posible (véase Z, n descripción).

Wannamaker y col., (documento WO 01/90063) desvelan un profármaco inhibidor de ICE para tratar enfermedades mediadas por IL-1. Sin embargo, el profármaco carece de los restos electrófilos de los compuestos de la presente invención.

Palmer y col., (patentes de Estados Unidos n.º 5.976.858 y 6.287.840) describieron inhibidores de cisteína proteasa irreversibles que contienen grupos vinilo conjugados a grupos electroatrayentes. Palmer ha mostrado compuestos capaces de inhibir catepsinas (B, I, S); cruzaina y glutatión. Sin embargo, Palmer demostró que sus compuestos no tenían actividad contra las cisteína proteasas cuando se usa ácido aspártico en la posición P1 (por ejemplo, Asp vinilsulfona), excepto en un solo caso en el que la actividad estaba por debajo del valor umbral para que los autores consideraran que tenía alguna importancia (y así se descartó para cualquier desarrollo posterior por los autores). Esto es lo opuesto a lo que se observa con los compuestos de la presente invención.

De manera análoga, Ng y col., (Org. Biomol. Chem, 2008, 6, 844-847) desarrollaron una biblioteca de compuestos, que incluían algunos inhibidores de vinilsulfonas para dirigirlos a las caspases 3 y 7. Sin embargo, ninguno de los inhibidores de vinilsulfona mostró potencia contra caspasa 3 y solo una molécula mostró actividad inhibitoria modesta contra la caspasa 7 según los autores.

Maria M. M. Santos y col., (European Journal of Med Chem: 46 (2011) 2141 y 45 (2010) 3858) han desarrollado algunos derivados no selectivos de vinilsulfona de ácido aspártico con potencia insignificante. Debido a la potencia insignificante en los ensayos enzimáticos, los autores creían que la potencia observada se debía a un efecto indirecto sobre la inhibición de la caspasa 3.

De manera análoga, Nazif T y col., (documento EP 1863513, documento US 7.589.066, PNAS: 2001, 98 (6), 2967-2972) describieron el análisis global de la especificidad del sustrato del proteosoma mediante el uso de bibliotecas de exploración posicional de inhibidores covalentes. Nazif ha mostrado compuestos capaces de inhibir selectivamente inmunoproteasomas en comparación con un proteosoma constitutivo (10 veces o más). Sin embargo, además de ser inhibidores selectivos de inmunoproteosoma, los compuestos de Nazif son inductores de apoptosis. Los compuestos de la presente invención no son inhibidores selectivos de inmunoproteasomas e inductores de apoptosis y, en muchos casos, los compuestos de la presente invención son inhibidores de apoptosis.

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 caspases o una cisteína proteasa. Existe también necesidad de composiciones farmacéuticas y procedimientos eficaces para el tratamiento de enfermedades mediadas por caspases y enfermedades mediadas por proteasas.

La presente invención aborda estas necesidades de compuestos novedosos, terapias, nuevos procedimientos de tratamiento y composiciones farmacéuticas.

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

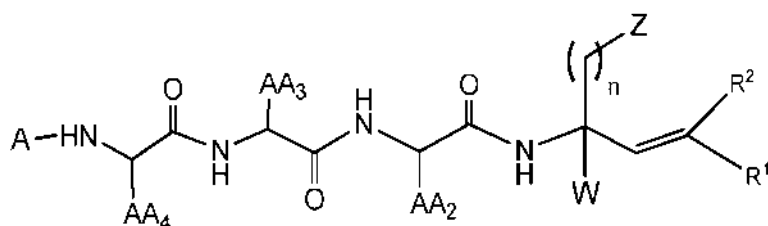
Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula IIIA 2a, y a su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades mediadas por la cisteína proteasa, tales como enfermedades mediadas por caspases en sujetos.

En el presente documento se describen compuestos de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5 como se define en el presente documento, composiciones de los mismos, y procedimientos para la

prevención y/o tratamiento de enfermedades mediadas por la cisteína proteasa, tales como enfermedades mediadas por caspasas en sujetos. Los aspectos particulares de la invención se refieren al uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5 como se define en el presente documento.

- 5 Los compuestos de fórmula I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5 tienen como objetivo la familia de las cisteína proteasas. Las caspasas pertenecen a la familia de las enzimas cisteína proteasa. En seres humanos, las caspasas se han clasificado en dos grupos generales de acuerdo con sus efectos: caspasas proapoptóticas (caspasa2, 3, 6, 7, 8, 9, 10) y caspasas proinflamatorias (caspasa1, 4, 5, 11, 12). Las caspasas proapoptóticas se han dividido en iniciadores (caspasas 2, 8, 9, 10) también conocidas como grupo II, y ejecutoras (caspasas 3, 6, 7) del proceso apoptótico o grupo III.
- 10 En algunos casos, los compuestos de Fórmula IVA inhiben una o más caspasas del grupo de las caspasas proinflamatorias (caspasas 1, 4, 5, 11, 12) e incluyen los siguientes compuestos



IVA

en la que

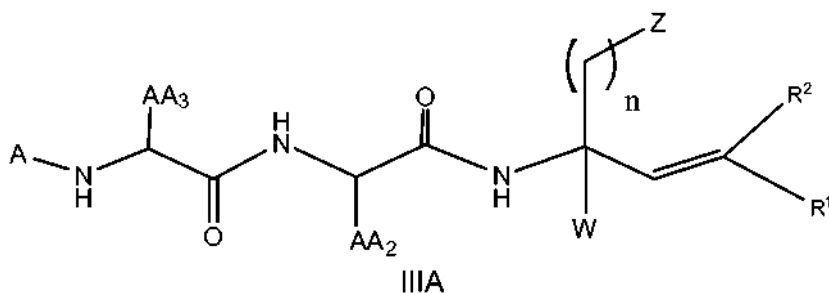
AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro, Val, Ala, Thr, Ile o His;

- 15 AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, Glu, Gln, Asp, Ala, Gly, Thr, Val, Trp; o AA₃ es fenilglicina o indanilglicina; Trp(N-Me).

AA₄ es la cadena lateral del aminoácido de Tyr, Trp, Phe, Val o Asp;

y en la que A, R¹, R², Z, n, w son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

- 20 En algunos casos, los compuestos de Fórmula IIIA inhiben una o más caspasas del grupo de las caspasas proinflamatorias (caspasas 1, 4, 5, 11, 12) e incluyen los siguientes compuestos



IIIA

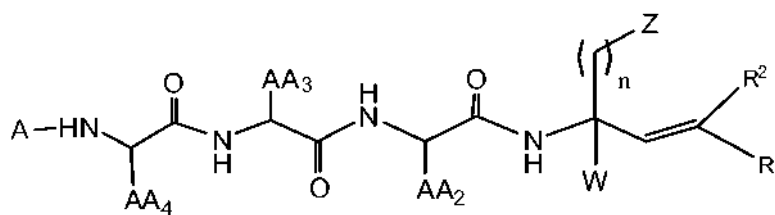
en la que

AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro, 2-carbonil azetidina, Val, Ala, Thr o His;

- 25 AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, ciclohexanoGlicina, ciclopropilGlicina, Glu, Gln, Asp, Ala, Gly, Thr, Val, Trp; o AA₃ es fenilglicina o indanilglicina;

y en la que A, R¹, R², Z, w, n son como se definen a continuación en el presente documento.

En algunos casos, los compuestos de Fórmula IVA inhiben una o más caspasas del grupo de las caspasas ejecutoras (caspasas 3, 6, 7) e incluyen los siguientes compuestos



IV A

en la que

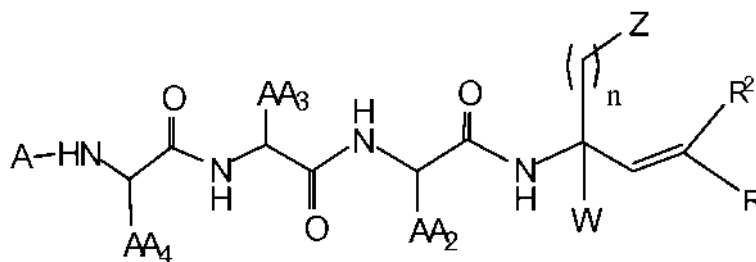
AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Val, 2-Azetidina; Leu, Phe, Ile, Pro, Met, Ala, Thr, His, Ser (O-fosfato), Thr (O-fosfato) (en el que el oxígeno del fosfato está libre o protegido).

- 5 AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, Trp, Tyr, Ala, Asp, Glu, Arg, Arg modificada, Gln, Phe, Ser, Thr, Val, Tyr, Gly, Leu; o AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de 3-(1-naftil)-alanina, fenilglicina, indanilglicina, Ala-(2'-quinolilo), 2-piridilAla or 4-metilfenilalanina; N-Metil Trp.

AA₄ es la cadena lateral del aminoácido de Asp, Val, Thr, Leu.

- 10 y en la que A, R¹, R², Z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

En algunos casos, los compuestos de Fórmula IV A inhiben una o más caspasas del grupo de las caspasas iniciadoras que consisten en las caspasas 8, 9 y 10, e incluyen los siguientes compuestos



IV A

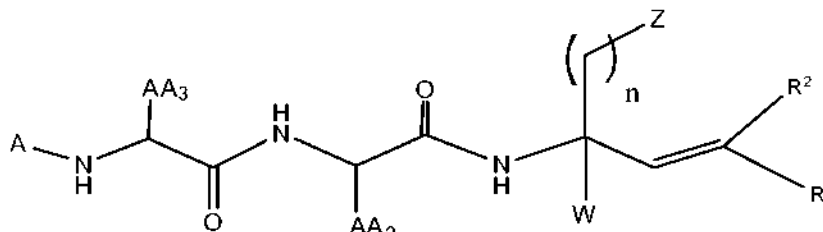
en la que

- 15 AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro, Tyr, Phe Thr, His, Val, Trp, Ile, 2-Azetidina o Ala AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, Glu o AA₃ es Ala-(2'-quinolilo); Fenil Glicina o Ciclopropil Glicina.

AA₄ es la cadena lateral del aminoácido de Trp, Ile, Leu, Glu, Asp, Ala, Pro, Val or 4-metil fenilalanina;

y en la que A, R¹, R² y R⁴, w, z y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

- 20 En algunos casos, los compuestos de Fórmula IIIA inhiben una o más caspasas del grupo de las caspasas iniciadoras que consisten en las caspasas 8, 9 y 10, e incluyen los siguientes compuestos



IIIA

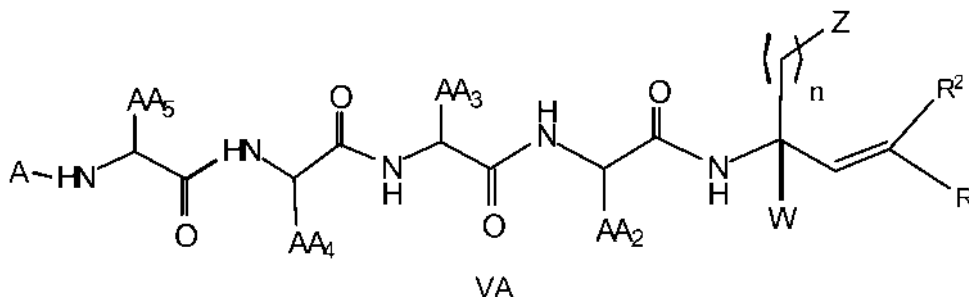
en la que

AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro.

AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu,

y en la que A, R¹, R², Z, w, n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

En algunos casos, los compuestos de Fórmula VA inhiben la caspasa 2 e incluyen los siguientes compuestos



5

en la que

AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Ala, Ser, Lys o Val;

AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de Val, Glu, Thr o Gln;

AA₄ es la cadena lateral del aminoácido de Asp, o Leu;

10 AA₅ es la cadena lateral del aminoácido de Val o Leu;

y en la que A, R¹, R² y R⁴, w, z y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

15 También se describe en el presente documento un procedimiento para prevenir y/o tratar una enfermedad mediada por 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 I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5 como se define en el presente documento.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto representados mediante la Fórmula I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5, tal como se define en el presente documento, para prevenir y/o tratar enfermedades mediadas por la cisteína proteasa en un sujeto que lo necesita.

20 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto representados mediante la Fórmula I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1- III A5 tal como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades medadas por la caspasa en un sujeto que lo necesita.

25 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula IIIA 2a como se define en el presente documento para su uso para prevenir y/o tratar enfermedades mediadas por la caspasa en un sujeto que lo necesita

También se describe en el presente documento, la invención se refiere a un compuesto representado mediante la Fórmula I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5 tal como se define en el presente documento, para su uso para prevenir y/o tratar enfermedades mediadas por la caspasa en un sujeto que lo necesita.

30 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar un exceso de apoptosis afectado por la actividad de cisteína proteasa o de 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 I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5 como se define en el presente documento, de forma que se trate el exceso de apoptosis.

35 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto representados mediante la Fórmula I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5 tal como se define en el presente documento para su uso en enfermedades mediadas por la apoptosis.

Se proporcionan ejemplos específicos y ejemplos de referencia de los compuestos en la **Tabla 1**.

40 También se describen en el presente documento 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 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.

5 Breve descripción de las tablas

La **Tabla 1** proporciona ejemplos de compuestos de la presente invención.

La **Tabla 2-4** enumera los resultados de la actividad medida de los compuestos seleccionados sobre la inhibición enzimática de Caspasa 1-10.

Tal como se muestra en la **Tabla 2**, los compuestos n.º 105 y n.º 26 exhibieron una alta actividad inhibitora hacia las caspasas efectoras (ejecutoras): Caspasa 3 y 7, pero el compuesto n.º 105 también exhibió una actividad inhibitora más fuerte hacia las caspasas proinflamatorias caspasa 1 y 4. El péptido más corto vinilsulfona (compuesto n.º 6 y compuesto n.º 14) y éster de etilvinilo (compuesto n.º 118) exhibió una actividad inhibitora muy fuerte hacia las caspasas proinflamatorias, mientras que el compuesto n.º 14 y el compuesto n.º 118 todavía inhiben el iniciador de la caspasa (caspasa 9). El compuesto n.º 40 exhibió una fuerte actividad inhibitora hacia caspasas proinflamatorias: caspasa 1, 4, 5. El compuesto 116 éster de vinilo de péptido más corto (frente al compuesto 14 vinilsulfona) exhibió una actividad inhibitora más fuerte hacia las caspasas proinflamatorias caspasa 1 y 5 con potencia también contra la caspasa 8. Los compuestos 123 (Z-Val-Glu-Ile-Asp- α -clorovinil metilvinilsulfona) y 124 (Z-Val-Glu-Ile-Asp éster de etilvinilo) exhibieron inhibición contra la Caspasa 6 (229 nM) y (293 nM) respectivamente. El compuesto 126 (Z-Val-Glu-Phe-Asp-éster de etilvinilo) exhibió inhibición selectiva contra ambos iniciadores de caspasa Caspasa 8 (79 nM) y caspasa 10 (2 nM). El compuesto 124 (Z-Val-Glu-Ile-Asp-éster de etilvinilo) es un inhibidor de la pan-caspasa.

Como se muestra en **Tabla 3** a partir de ahora en el presente documento, los sustratos suicidas monoapéptidos, tales como Asp α -clorovinilmetilvinilsulfona, la sal de tosilo (compuesto 4) mostraron inhibición contra caspasa 10 (43 %) a 100 μ M.

Los sustratos suicidas diapéptidos Z-Val-Asp α -clorovinilmetilvinilsulfona (Compuesto 2) mostraron inhibición contra la caspasa 7 (60 %), caspasa 3 (39 %), caspasa 9 (66 %), caspasa 8 (49 %) y caspasa 10 (48 %) a 100 μ M.

La **Tabla 4** proporciona el % de inhibición de estos compuestos a 100 μ M.

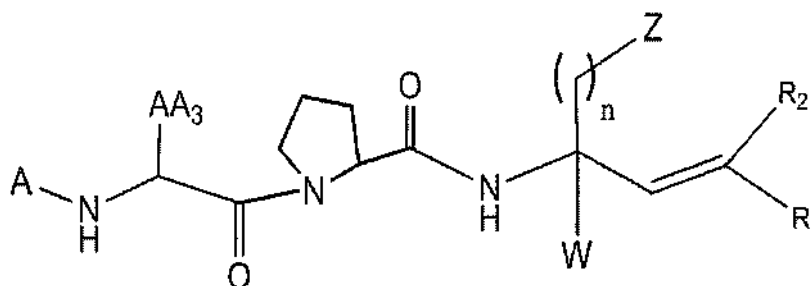
Descripción detallada de la invención

A) Panorama general de la invención

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 cisteína proteasa o la caspasa tales como septicemia, infarto de miocardio, cáncer, inflamación, atrofia tisular, isquemia, accidente cerebrovascular isquémico, lesión de médula espinal (LME), lesión cerebral traumática (LCT) y enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple (EM), ELA, enfermedades de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington).

B) Compuestos de la invención

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula IIIA 2a:



III A 2a

en la que AA₃ es la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural;

R¹ y R² pueden estar tanto en la configuración cis como en la configuración trans;

n es 0-3;

Z es H, COR⁴; COR⁵; CN; OR⁹; OCOR⁹; OCO₂R⁹; NO, NO₂, NR⁷R⁸, *NR⁷R⁸ R⁹, NHSO₂R⁹, NHCOR⁹, SO₂R⁹, SOR⁹, SR⁹, halógeno, NCOR⁹, SCOR⁹, una cadena lateral de aminoácido, o un heterociclo saturado o insaturado;

W es H, alquilo, OH; OR⁹; NH₂; NHR⁹; NHSOR⁹, halógeno, COR⁴; COR⁵; CN; OCOR⁹, OCO₂R⁹ NO, NO₂, NR⁷R⁸, NHSO₂R⁹, NHCOR⁹ SO₂R⁹, SOR⁹, SR⁹;

A es

- 1) H,
- 2) alquilo C₁-C₆,
- 3) arilo,
- 5 4) heteroarilo,
- 5) heterociclilo,
- 6) R³-C(O)-,
- 7) R³-OC(O)-,
- 10 8) R³-CH₂OC(O)-,
- 9) R³-C(O)O-, o
- 10) R³-S(O)₂-;
- 11) (4-amino-3-clorobenceno)-C(O)-

R¹ es

- 1) arilo,
- 15 2) heteroarilo,
- 3) heterociclilo,
- 4) alqueno C₂-C₆-R²⁰,
- 5) SO₂R⁵,
- 20 6) SO₃R⁵,
- 7) SOR⁵,
- 8) SONHR⁵,
- 9) SO₂NHR⁵,
- 10) CN,
- 25 11) CO₂R⁵,
- 12) COR⁵,
- 13) PO₃R⁵,
- 14) PO(OR⁵)₂, o
- 15) PO(OR⁵),

en la que el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R³⁰; R² es

- 1) R¹; o
- 2) H,
- 3) halógeno,
- 4) haloalquilo,
- 35 5) alquilo C₁-C₆,
- 6) alqueno C₂-C₆,
- 7) cicloalquilo C₃-C₇,
- 8) OR⁹,
- 9) SR⁹,
- 40 10) N⁺(R⁴)₃.
- 11) OCOR⁶,
- 12) OCO₂R⁶,
- 13) NR⁷R⁸,
- 45 14) NHSO₂R⁶,
- 15) NHCOR⁶,
- 16) arilo,
- 17) heteroarilo, o
- 18) heterociclilo;

R³ es

- 50 1) alquilo C₁-C₆,
- 2) aril-alquilo C₁-C₆,
- 3) heteroarilo, o
- 4) heterociclilo;

R⁴ es

- 55 1) OH,
- 2) Oalquilo C₁-C₆,
- 3) NHSO₂R⁹
- 4) alquilo, o

5) heteroalquilo;

R⁵ es

- 5
- 1) H,
 - 2) alquilo C₁-C₆,
 - 3) alqueno C₂-C₆,
 - 4) cicloalquilo C₃-C₇,
 - 5) haloalquilo,
 - 6) arilo,
 - 7) heteroarilo,
 - 8) heterociclilo,
 - 9) NHCH₂C(O)OH, o
 - 10) derivados de aminoácidos (D) o (L) naturales o no naturales protegidos opcionalmente con un grupo protector de aminoácidos;

R⁶ es

- 15
- 1) cualquier resto de aminoácido (D) o (L),
 - 2) alquilo C₁-C₆,
 - 3) cicloalquilo C₃-C₇,
 - 4) arilo,
 - 5) heteroarilo, o
 - 6) heterociclilo,
- 20

en el que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁰; y en que el arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁰; R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de:

- 25
- 1) H,
 - 2) alquilo C₁-C₆,
 - 3) cicloalquilo C₃-C₇,
 - 4) haloalquilo,
 - 5) arilo,
 - 6) heteroarilo, o
 - 7) heterociclilo,
- 30

en la que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁰, y el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁰; R⁹ es

- 35
- 1) H,
 - 2) alquilo C₁-C₆,
 - 3) cicloalquilo C₃-C₇,
 - 4) arilo,
 - 5) heteroarilo, o
 - 6) heterociclilo,

40

en el que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁰; y en que el arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁰; R¹⁰ se selecciona independientemente de:

- 45
- 1) halógeno,
 - 2) alquilo C₁-C₆,
 - 3) cicloalquilo C₃-C₇,
 - 4) haloalquilo,
 - 5) arilo,
 - 6) heteroarilo,
 - 7) heterociclilo,
 - 8) OR⁹,
 - 9) S(O)_mR⁹,
 - 10) NR⁷R⁸,
 - 11) COR⁹,
 - 12) C(O)OR⁹,
 - 13) OC(O)R⁹,
 - 14) SC(O)R⁹,
 - 15) CONR⁷R⁸, o
 - 16) S(O)₂NR⁷R⁸,
- 50
- 55

en la que m es un número entero de 0, 1 o 2;
 R^{20} se selecciona independientemente de:

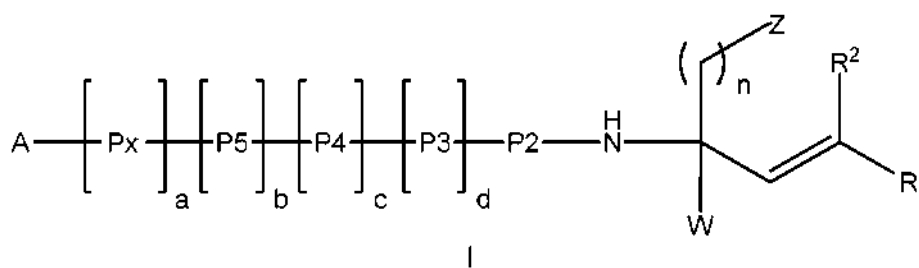
- 1) halógeno,
- 2) NO_2 ,
- 3) CN,
- 4) alquilo C_1-C_6 ,
- 5) haloalquilo,
- 6) cicloalquilo C_3-C_7 ,
- 7) OR^7 ,
- 8) NR^7R^8 ,
- 9) SR^7 ,
- 10) arilo,
- 11) heteroarilo,
- 12) heterociclilo,
- 13) SO_2R^5 ,
- 14) SO_3R^5 ,
- 15) SOR^5 ,
- 16) $SONHR^5$,
- 17) SO_2NHR^5 ,
- 18) PO_3R^5 ,
- 19) $PO(OR^5)_2$,
- 20) $PO(OR^5)$,
- 21) COR^5 ,
- 22) COR^7 ,
- 23) CO_2R^7 ,
- 24) $S(O)_mR^7$,
- 25) $CONR^7R^8$, o
- 26) $S(O)_2NR^7R^8$,

en el 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 sustituyentes R^{30} ; en la que m es un número entero de 0, 1 o 2; y 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) $PO(OR^5)$;

o una sal farmacéuticamente aceptable o en el que el compuesto está marcado con un marcador detectable o una etiqueta de afinidad del mismo, en el que la etiqueta de afinidad es biotina o polihistidina, y en el que el marcador detectable es un marcador fluorescente, un marcador quimioluminiscente, un marcador colorimétrico, un marcador enzimático o un radioisótopo.

En el presente documento se describen compuestos representados por la Fórmula I



en la que A, Px, P5, P4, P3, P2, R^1 , R^2 , a, b, c, d, w y n 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 un marcador detectable o una etiqueta de afinidad del mismo.

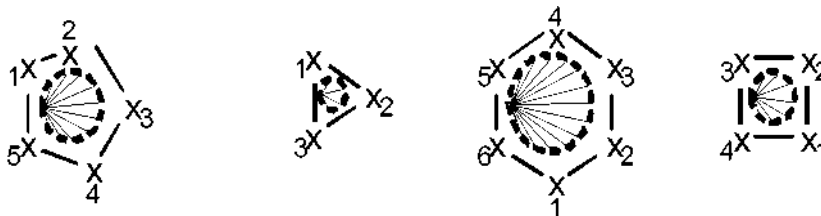
- 5 La línea "-", cuando se encuentra entre P2, P3, P4, P5 y PX representa un enlace peptídico o un enlace peptidomimético; Los restos de aminoácidos PX, P5, P4, P3, P2 están normalmente unidos a través de un enlace peptídico, es decir, un grupo carbamilo peptídico, es decir -CONH-. Sin embargo, también se contemplan los enlaces peptidomiméticos, tales como CH₂-NH, CO-CH₂, enlaces azapeptídicos y retroinversos.

Los residuos PX, P5, P4, P3, P2 son restos de aminoácidos naturales y no naturales como se define en el presente documento.

- 10 Los R¹ y R² 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, R¹ se configura para que sea trans, de forma que la capacidad electroatrayente del grupo R¹ queda estabilizada. n es 0-3.

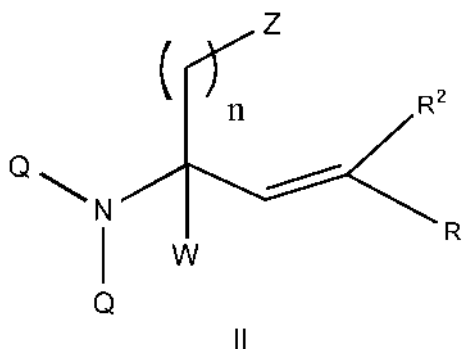
Z es H, COR⁴; COR⁹; CN; OR⁹; OCOR⁹; OCO₂R⁹; NO, NO₂, NR⁷R⁸, NCOR⁹, SCOR⁹, ⁺NR⁷R⁸ R⁹, NHSO₂R⁹, NHCOR⁹, SO₂R⁹, SOR⁹, SR⁹, halógeno.

- 15 Z es una cadena lateral de aminoácidos, o heterociclos saturados y/o insaturados como se indica más adelante, en la que x₁-x₆ podrían ser carbonos o heteroátomos tales como N, O, S. Como ejemplos de heterociclos son derivados de tetrazol.



W es H, alquilo, OH; OR⁹; NH₂; NH R⁹; NHSOR⁹, halógeno, COR⁴; CN; OCOR⁹; OCO₂R⁹; NO, NO₂, NR⁷R⁸, NHSO₂R⁹, NHCOR⁹, SO₂R⁹, SOR⁹, SR⁹.

- 20 En el presente documento se describen compuestos representados por la Fórmula II.



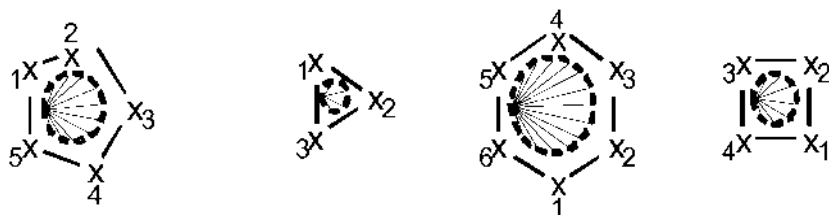
en la que R¹, R², z, w, Q y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento;

- 25 o un profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable para permitir que el fármaco penetre en la membrana celular, o el compuesto está marcado con un marcador detectable o una etiqueta de afinidad del mismo.

Los R¹ y R² 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, R¹ se configura para que sea trans, de forma que la capacidad electroatrayente del grupo R¹ queda estabilizada. n es 0-3.

- 30 Z es H, COR⁴; COR⁵; CN; OR⁹; OCOR⁹; OCO₂R⁹; NO, NO₂, NR⁷R⁸, ⁺NR⁷R⁸ R⁹, NHSO₂R⁹, NCOR⁹, SCOR⁹, NHCOR⁹, SO₂R⁹, SOR⁹, SR⁹, halógeno.

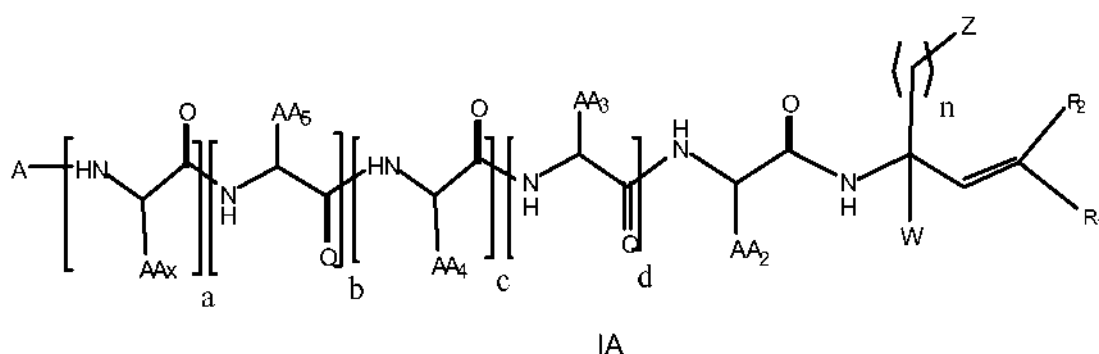
Z es una cadena lateral de aminoácidos, o heterociclos saturados y/o insaturados como se indica más adelante, en la que x₁-x₆ podrían ser carbonos o heteroátomos tales como N, O, S. Como ejemplos de heterociclos son derivados de tetrazol.



W es H, alquilo, OH; OR⁹; NH₂; NH R⁹; NHSOR⁹, halógeno, COR⁴; CN; OCOR⁹, OCO₂R⁹ NO, NO₂, NR⁷R⁸, NHSO₂R⁹, NHCOR⁹, SO₂R⁹, SOR⁹, SR⁹.

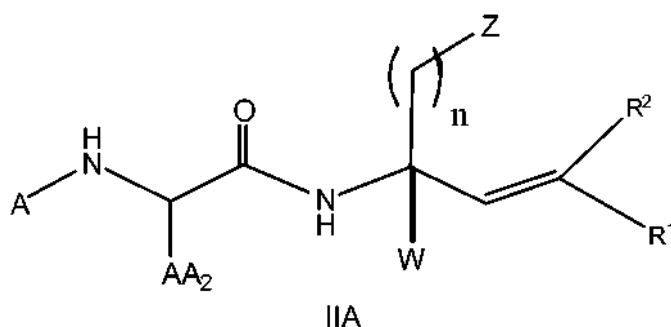
5 Q se selecciona entre H, SO₂R⁹, SOR⁹, COR^c, COCOR^c, R^c, (R^c son alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroarilo, arilo, derivados de alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, (cicloalquil)alquilo, heterociclo saturado y/o insaturado, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo, fenilalquilo sustituido, heteroalquilo, naftilo, naftilo sustituido, (1 o 2 naftil) alquilo, (1 o 2 naftil) alquilo sustituido, (heterociclo) alquilo, (heterocíclico)alquilo sustituido).

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula IA:



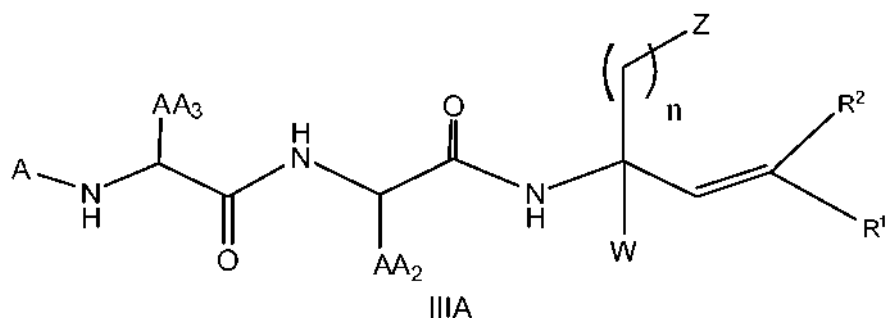
10 en la que A, AA_x, AA₅, AA₄, AA₃, AA₂, R¹, R², a, b, c, d, z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento; o un profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable para permitir que el fármaco penetre en la membrana celular, o el compuesto está marcado con un marcador detectable o una etiqueta de afinidad del mismo.

15 Por lo tanto, cuando a, b, c y d son 0, los presentes compuestos descritos en el presente documento incluyen compuestos de Fórmula IIA:



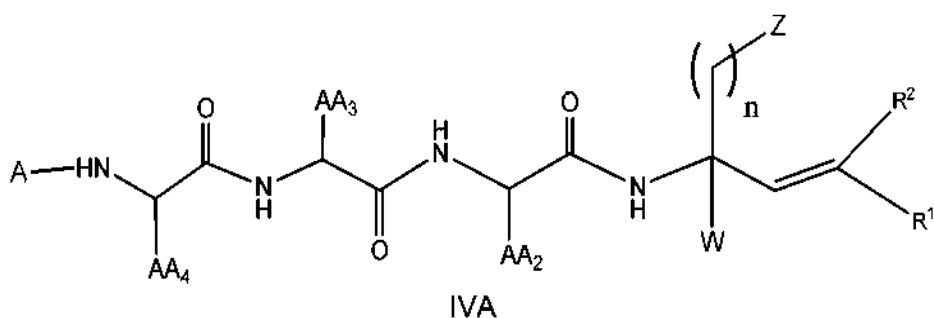
en la que A, AA₂, R¹, R², z, n y w son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

20 Por lo tanto, cuando a, b y c son 0, los presentes compuestos descritos en el presente documento incluyen los compuestos de Fórmula IIIA:



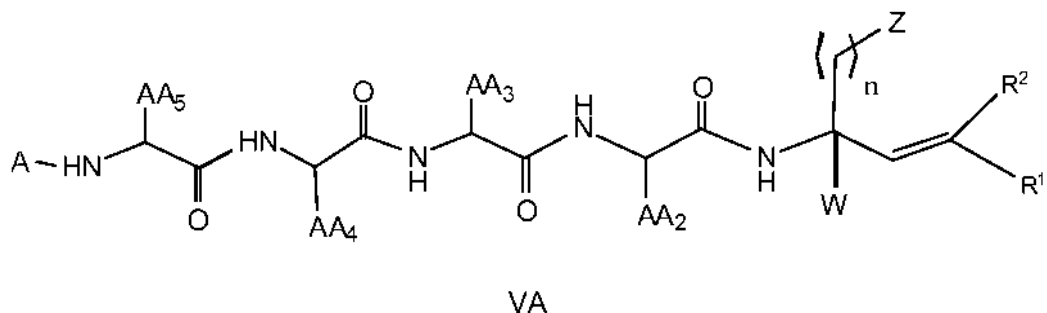
en la que A, AA₃, AA₂, R¹, R², z, n y w son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

5 Por lo tanto, cuando a y b son ambos 0, los presentes compuestos descritos en el presente documento incluyen los compuestos de Fórmula IVA:



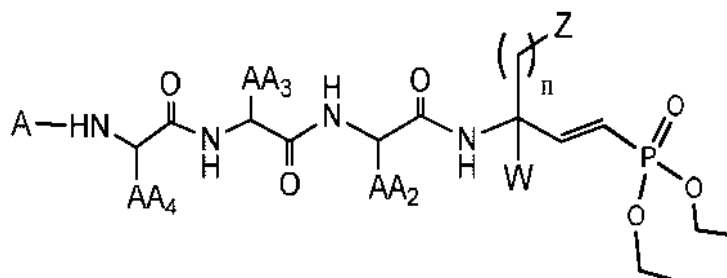
en la que A, AA₄, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

10 Además, cuando a es 0 y b es 1, los presentes compuestos descritos en el presente documento incluyen los compuestos de Fórmula VA



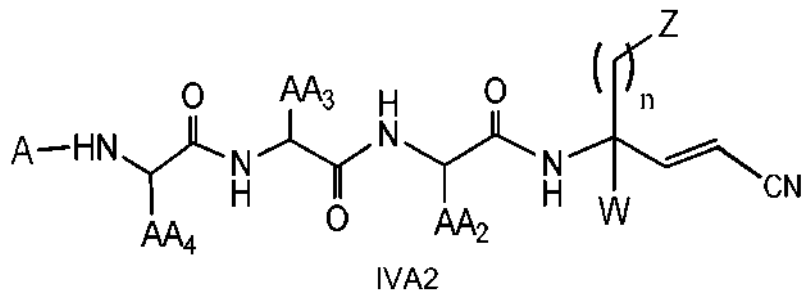
en la que A, AA₅, AA₄, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Un subconjunto de compuestos de Fórmula IVA incluye compuestos de Fórmula IVA1:



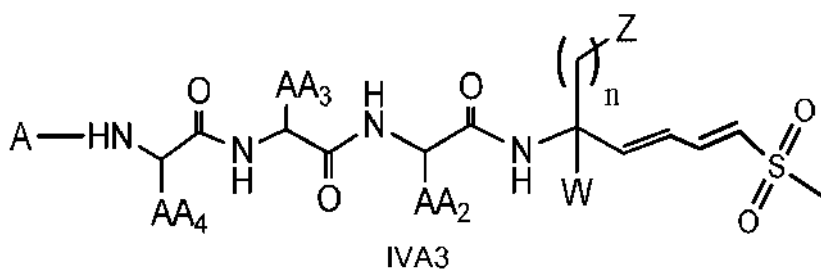
15 en la que A, AA₄, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Un subconjunto de compuestos de Fórmula IVA incluye compuestos de Fórmula IVA2:

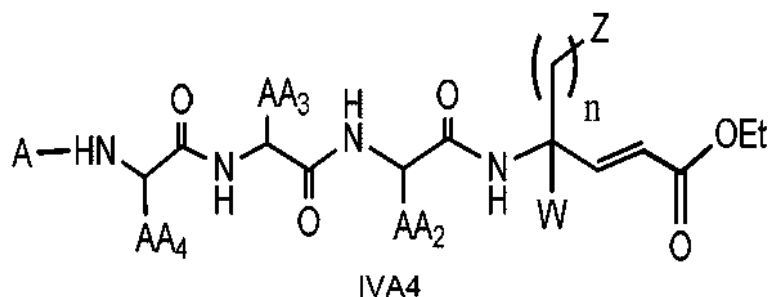


en la que A, AA₄, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

5 Un subconjunto de compuestos de Fórmula IVA incluye compuestos de Fórmula IVA3:

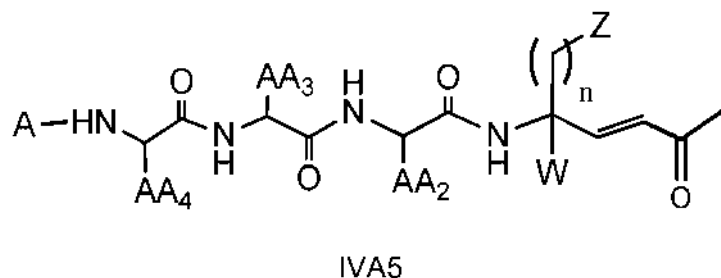


en la que A, AA₄, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento. Un subconjunto de compuestos de Fórmula IVA incluye compuestos de Fórmula IVA4:



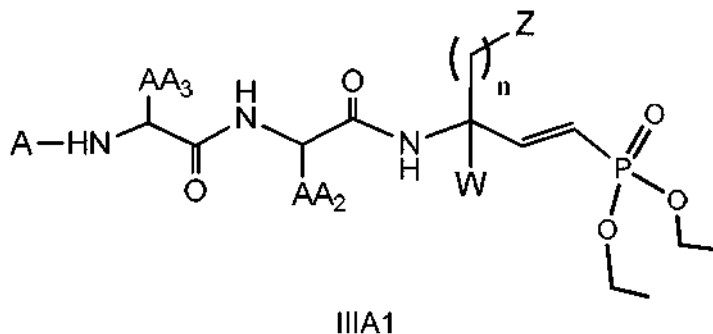
10 en la que A, AA₄, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Un subconjunto de compuestos de Fórmula IVA incluye compuestos de Fórmula IVA5:



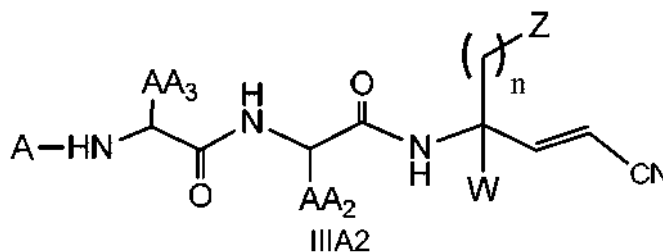
15 en la que A, AA₄, AA₃, AA₂, R¹, R², w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento o un profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable para permitir que el fármaco penetre en la membrana celular, o el compuesto está marcado con un marcador detectable o una etiqueta de afinidad del mismo.

Un subconjunto de compuestos de Fórmula IIIA incluye compuestos de Fórmula IIIA1:



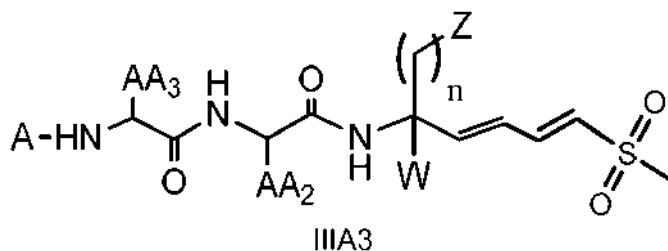
en la que A, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

5 Un subconjunto de compuestos de Fórmula IIIA incluye compuestos de Fórmula IIIA2:



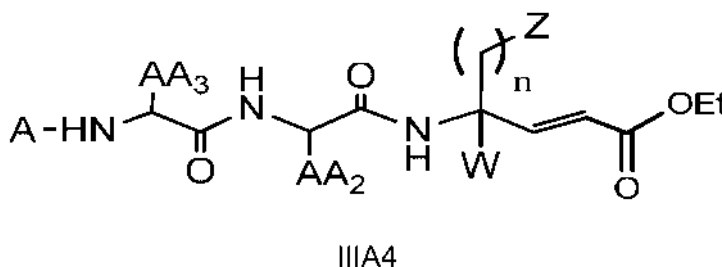
en la que A, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Un subconjunto de compuestos de Fórmula IIIA incluye compuestos de Fórmula IIIA3:



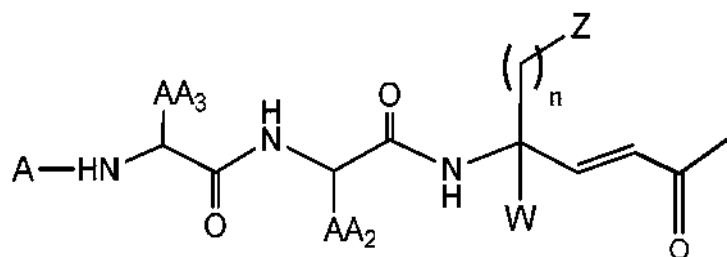
10 en la que A, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Un subconjunto de compuestos de Fórmula IIIA incluye compuestos de Fórmula IIIA4:



15 en la que A, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Un subconjunto de compuestos de Fórmula IIIA incluye compuestos de Fórmula IIIA5:



IIIA5

5 en la que A, AA₃, AA₂, R¹, R², z, w y n 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 un marcador detectable o una etiqueta de afinidad del mismo.

A, b, c y d:

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

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

En un ejemplo, a y b son ambos 0.

10 En un ejemplo, a, b, c son todos 0.

En un ejemplo, a, b, c, d, son todos 0.

Cualquiera y cada definición individual de a, b, c, como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x, AA₂, AA₃ y AA₄, A, R¹, R², z, w y n como se establece en el presente documento.

15 **A:**

En un subconjunto, A es

- 1) H,
- 2) alquilo C₁-C₆,
- 3) arilo,
- 20 4) heteroarilo,
- 5) heterociclilo,
- 6) R³-C(O)-,
- 7) R³-OC(O)-,
- 8) R³-CH₂OC(O)-,
- 25 9) R³-C(O)O-, o
- 10) R³-S(O)₂-.

En un ejemplo, A es H.

En un ejemplo, A es R³-CH₂OC(O)-.

En un ejemplo, A es PhCH₂OC(O)-.

30 En un ejemplo, A es Quinolina-C(O)-.

En un ejemplo, A es (4-Amino-3-Cloro-benceno)-C(O)-.

Cualquiera y cada definición individual de A como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x, AA₂, AA₃ y AA₄, a, b, R¹, R² y R⁴ son como se establece en el presente documento.

35 **R¹:**

En un subconjunto, R¹ es un grupo electroatrayente (GEA) seleccionado entre:

- 1) arilo,
- 2) heteroarilo,
- 3) heterociclilo,

- 4) alqueno C₂-C₆-R²⁰,
 5) SO₂R⁵,
 6) SO₃R⁵,
 7) SOR⁵,
 8) SONHR⁵,
 9) SO₂NHR⁵,
 10) CN,
 11) CO₂R⁵,
 12) COR⁵,
 13) PO₃R⁵,
 14) PO(OR⁵)₂, o
 15) PO(OR⁵),

en la que el arilo, el heteroarilo, o el heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R³⁰.

En un ejemplo, R¹ está en la configuración trans.

- 15 En un ejemplo, R¹ es SO₂R⁵, en los que R⁵ es alquilo C₁-C₆.

Cualquiera y cada definición individual de R¹ como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA₂, AA₃ y AA₄, A, a, b, R² y R⁴ son como se establece en el presente documento.

R²:

En un subconjunto, R² es

- 20 1) R¹; o
 2) H,
 3) halógeno,
 4) haloalquilo,
 5) alquilo C₁-C₆,
 25 6) alqueno C₂-C₆,
 7) cicloalquilo C₃-C₇,
 8) OR⁹,
 9) SR⁹,
 10) N⁺(R⁴)₃
 30 10) OCOR⁶,
 11) OCO₂R⁶,
 12) NR⁷R⁸,
 13) NHSO₂R⁶,
 14) NHCOR⁶,
 35 15) arilo,
 16) heteroarilo, o
 17) heterociclilo;

en la que R¹, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

- 40 En un ejemplo, R² es H.

En otro ejemplo, R² es halógeno.

En aún otro ejemplo, R² es Cl.

- 45 Cualquiera y cada definición individual de R² como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x, AA₂, AA₃ y AA₄, A, a, b, R¹ y R⁴ son como se establece en el presente documento.

R³:

En un subconjunto, R³ es

- 50 1) alquilo C₁-C₆,
 2) aril-alquilo C₁-C₆,
 3) heteroarilo, o
 4) heterociclilo.

Cualquiera y cada definición individual de R³ como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x, AA₂, AA₃ y AA₄, A, a, b, R¹, R² y R⁴ son como se establece en el presente

documento.

R⁴:

En un subconjunto, R⁴ es

- 5
- 1) OH,
 - 2) Oalquilo C₁-C₆,
 - 3) NR⁷R⁸, o
 - 4) NHSO₂R⁹.
 - 5) Alquilaminailo, heteroalquilo.

En un ejemplo, R⁴ es OH u Oalquilo C₁-C₆.

- 10 En un ejemplo, R⁴ es OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o OC(CH₃)₃.

Cualquiera y cada definición individual de R⁴ como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x, AA₂, AA₃ y AA₄, A, a, b, R¹ y R² son como se establece en el presente documento.

R⁵:

- 15 En un subconjunto, R⁵ es

- 20
- 1) H,
 - 2) alquilo C₁-C₆,
 - 3) alqueno C₂-C₆,
 - 4) cicloalquilo C₃-C₇,
 - 5) haloalquilo,
 - 6) arilo,
 - 7) heteroarilo,
 - 8) heterociclilo,
 - 9) NHCH₂C(O)OH, o
 - 25 10) derivados de aminoácidos (D) o (L) naturales o no naturales protegidos opcionalmente con un grupo protector de aminoácidos.

Los expertos en la técnica conocen ejemplos de grupos protectores de aminoácidos e incluyen, por ejemplo, terc-butilo, benzoilo, metilo y similares.

- 30 Cualquiera y cada definición individual de R⁵ como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x, AA₂, AA₃ y AA₄, A, a, b, R¹, R² y R⁴ son como se establece en el presente documento.

R⁶:

En un subconjunto, R⁶ es

- 35
- 11) cualquier resto de aminoácido (D) o (L),
 - 2) alquilo C₁-C₆,
 - 3) cicloalquilo C₃-C₇,
 - 4) arilo,
 - 5) heteroarilo, o
 - 6) heterociclilo,

- 40 en el que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁰; y en que el arilo, heteroarilo o heterociclil están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁰.

Cualquiera y cada definición individual de R⁶ como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x, AA₂, AA₃ y AA₄, A, a, b, R¹, R² y R⁴ son como se establece en el presente documento.

- 45 **R⁷ y R⁸:**

En un subconjunto, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de:

- 50
- 1) H,
 - 2) alquilo C₁-C₆,
 - 3) cicloalquilo C₃-C₇,
 - 4) haloalquilo,

- 5) arilo,
- 6) heteroarilo, o
- 7) heterociclilo,

5 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} .

Cualquiera y cada definición individual de R^7 y R^8 como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x , AA_2 , AA_3 y AA_4 , A, a, b, R^1 , R^2 y R^4 son como se establece en el presente documento.

R^9 :

10 En un subconjunto, R^9 es

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

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

20 Cualquiera y cada definición individual de R^9 como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x , AA_2 , AA_3 y AA_4 , A, a, b, R^1 , R^2 y R^4 son como se establece en el presente documento.

R^{10} :

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

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

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

Cualquiera y cada definición individual de R^{10} como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x , AA_2 , AA_3 y AA_4 , A, a, b, R^1 , R^2 y R^4 son como se establece en el presente documento.

45 **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,
- 6) cicloalquilo C_3-C_7 ,
- 7) OR^7 ,
- 8) NR^7R^8 ,

- 9) SR⁷,
- 10) arilo,
- 11) heteroarilo,
- 12) heterociclilo,
- 13) SO₂R⁵,
- 14) SO₃R⁵,
- 15) SOR⁵,
- 16) SONHR⁵,
- 17) SO₂NHR⁵,
- 18) PO₃R⁵,
- 19) PO(OR⁵)₂,
- 20) PO(OR⁵),
- 21) COR⁵,
- 22) COR⁷,
- 23) CO₂R⁷,
- 24) S(O)_mR⁷,
- 25) CONR⁷R⁸, o
- 26) S(O)₂NR⁷R⁸,

en el que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁶; y en la que el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R³⁰; en la que m es un número entero de 0, 1 o 2; en la que R⁷, R⁸ y m son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Cualquiera y cada definición individual de R²⁰ como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x, AA₂, AA₃ y AA₄, A, a, b, R¹, R² y R⁴ son como se establece en el presente documento.

R³⁰:

En un subconjunto, R³⁰ es

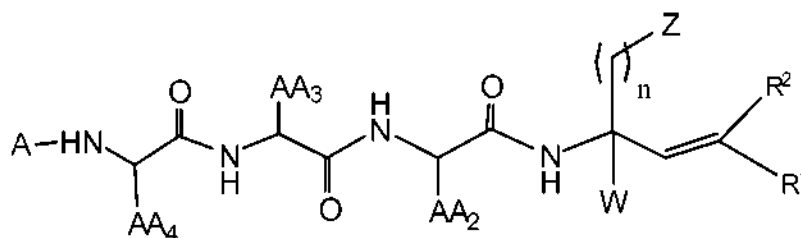
- 1) NO₂,
- 2) alqueno C₂-C₆-R²⁰,
- 3) SO₂R⁵,
- 4) SOR⁵,
- 5) SONHR⁵,
- 6) SO₂NHR⁵,
- 7) CN,
- 8) CO₂R⁵,
- 9) COR⁵,
- 10) PO₃R⁵,
- 11) PO(OR⁵)₂, o
- 12) PO(OR⁵);

en la que R⁵ y R²⁰ son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Cualquiera y cada definición individual de R³⁰ como se establece en el presente documento puede combinarse con cualquier definición individual de AA_x, AA₂, AA₃ y AA₄, A, a, b, R¹, R² y R⁴ son como se establece en el presente documento.

Inhibidores de la caspasa 3

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula IVA:



IVA

en la que

AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Val, 2-Azetidina; Leu, Pro, Met, Ala, Thr, His, Ser (O-fosfato), Thr (O-fosfato) (en el que el oxígeno del fosfato está libre o protegido).

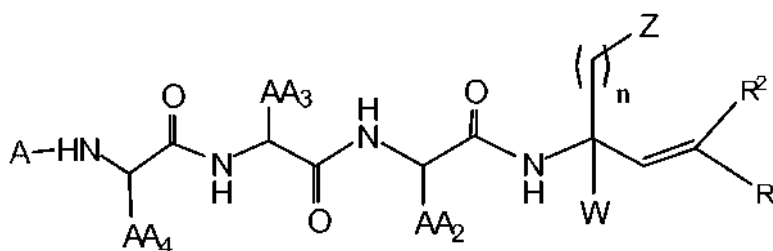
5 AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, Trp, Tyr, Ala, Asp, Glu, Gln, Phe, Ser, Thr, Val, Tyr, Gly, Leu; o AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de 3-(1-naftil)-alanina, fenilglicina, indanilglicina, Ala-(2'-quinolilo), 2-piridilAla or 4-metilfenilalanina; N-Metil Trp.

AA₄ es la cadena lateral del aminoácido de Asp;

y en la que A, R¹, R², Z, w y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

10 Inhibidores de caspasa8/caspasa 9

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula IVA:



IVA

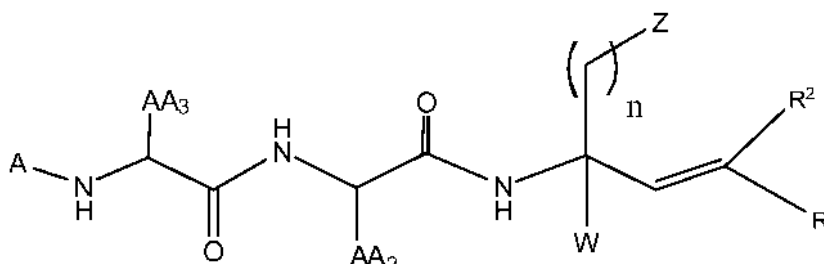
en la que

15 AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro, Phe, Tyr, Thr, His, Val, Trp, Ile, 2-Azetidina o Ala AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, Glu o AA₃ es Ala-(2'-quinolilo);

AA₄ es la cadena lateral del aminoácido de Trp, Ile, Leu, Glu, Asp, Ala, Pro, Val or 4-metil fenilalanina;

y en la que A, R¹, R² y R⁴, w, z y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula III (inhibidores de caspasa 8/9)



IIIA

20

en la que

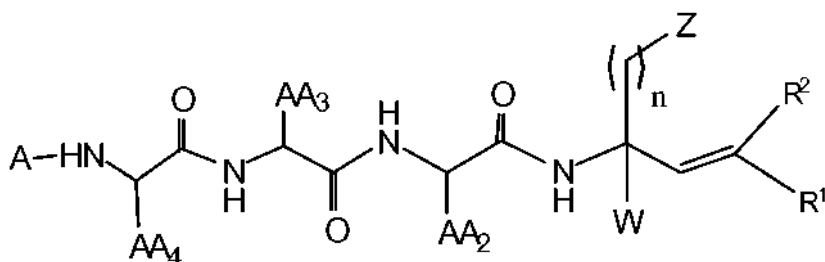
AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro.

AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu,

25 y en la que A, R¹, R², Z, w, n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Inhibidores de la caspasa 10

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula IVA:



IVA

en la que

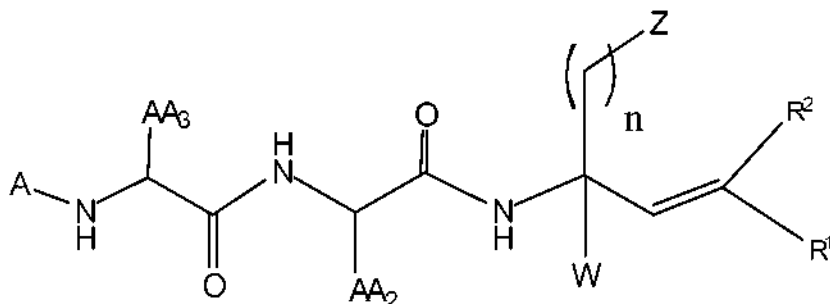
AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro, Phe, Val, Ile, 2-Azetidina.

AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, Glu o AA₃ es fenil Glicina o Ciclopropil Glicina.

5 AA₄ es la cadena lateral del aminoácido de Asp, Val

y en la que A, R¹, R² y R⁴, w, z y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula IIIA (**inhibidores de caspasa 10**)



IIIA

10 en la que

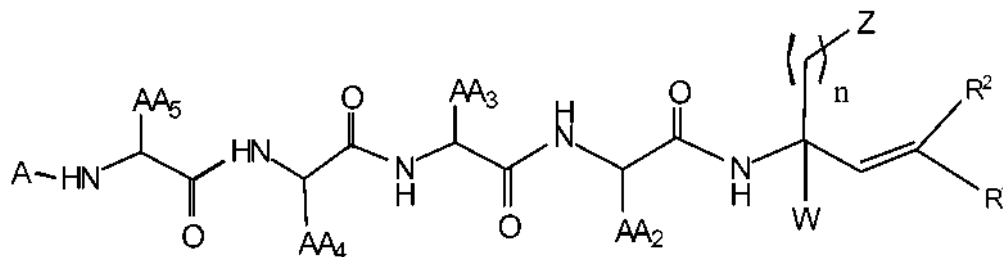
AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro.

AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu,

y en la que A, R¹, R², Z, w, n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

15 **Inhibidores de la caspasa 2**

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula VA



VA

en la que

AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Ala, Ser, Lys o Val;

20 AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de Val, Glu, Thr o Gln;

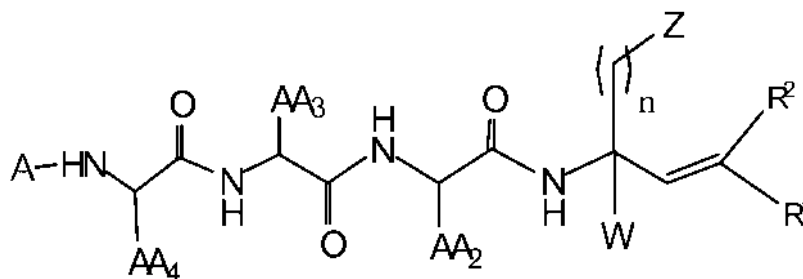
AA₄ es la cadena lateral del aminoácido de Asp, o Leu;

AA₅ es la cadena lateral del aminoácido de Val o Leu;

y en la que A, R¹, R² y R⁴, w, z y n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

5 Inhibidores de la caspasa 6

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula IVA (inhibidores de caspasa 6)



IVA

en la que

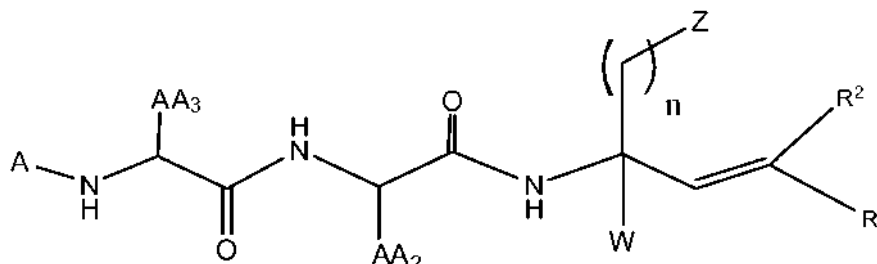
AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro, Val, Ile, tLeu, Phg, Ala, Thr o His.

10 AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de Glu, Gln, Asp, Arg, Arg modificada.

AA₄ es la cadena lateral del aminoácido de Asp, tLeu, Val, Thr, Ile.

y en la que A, R¹, R², Z, n, w son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula IIIA (inhibidores de caspasa 6)



IIIA

15

en la que

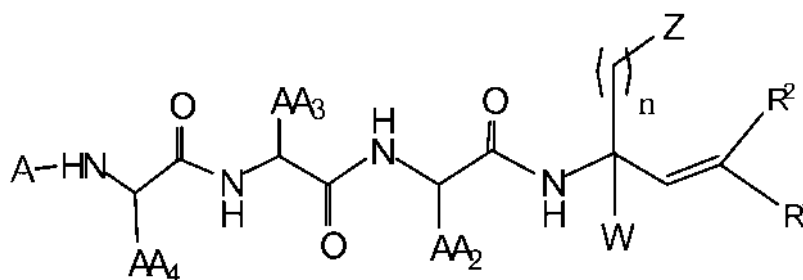
AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro, 2-carbonil Azetidina, Val, Ala, Thr, Pro, Ile, tLeu, Phg o His.

AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de Glu, Gln, Asp, Arg, Arg modificada;

20 y en la que A, R¹, R², Z, w, n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Inhibidores de la caspasa 1/4/5

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula IVA (inhibidores de caspasa 1)



IVA

en la que

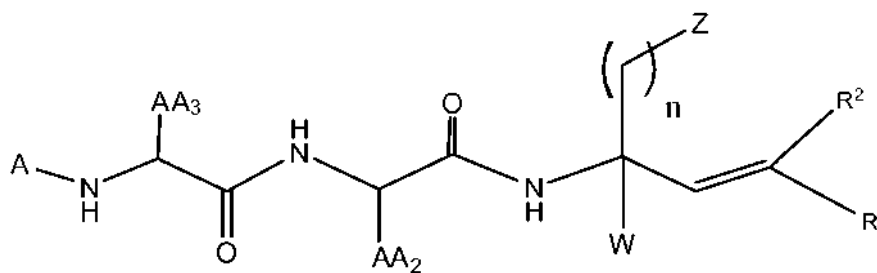
AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro, Val, Ala, Thr, Ile o His;

5 AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, Glu, Gln, Asp, Ala, Gly, Thr, Val, Trp; o AA₃ es fenilglicina o indanilglicina; Trp(N-Me).

AA₄ es la cadena lateral del aminoácido de Tyr, Trp, Phe, Val o Asp;

y en la que A, R¹, R², Z, n, w son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula IIIA (inhibidores de caspasa 1/4/5)



IIIA

10

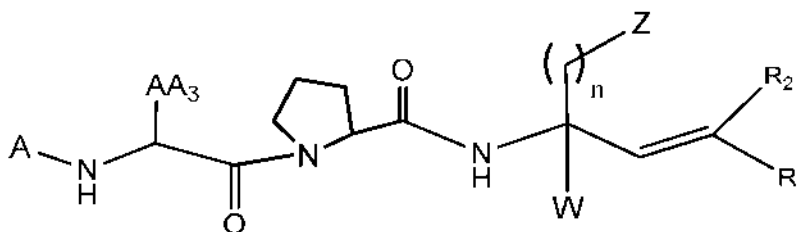
en la que

AA₂ es la cadena lateral del aminoácido de Pro, 2-carbonil azetidina, Val, Ala, Thr o His;

AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, ciclohexanoGlicina, ciclopropilGlicina, Glu, Gln, Asp, Ala, Gly, Thr, Val, Trp; o AA₃ es fenilglicina o indanilglicina;

15 y en la que A, R¹, R², Z, w, n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de Fórmula IIIA 2a:



IIIA 2a

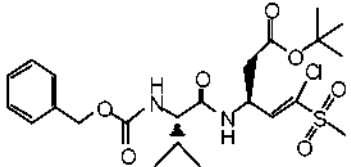
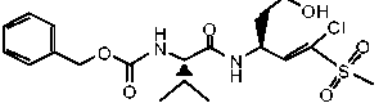
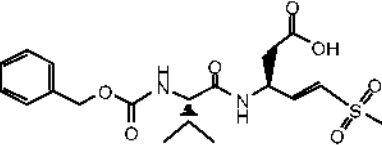
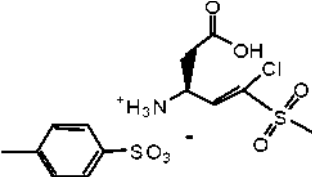
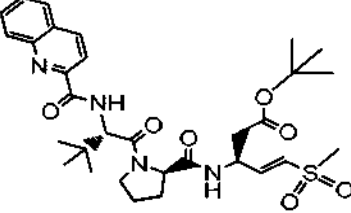
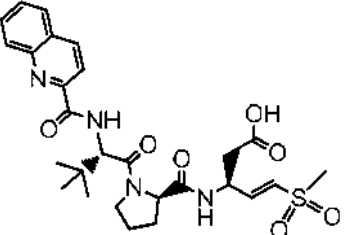
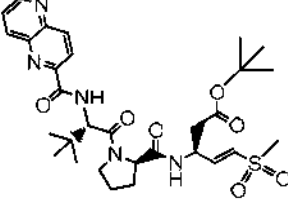
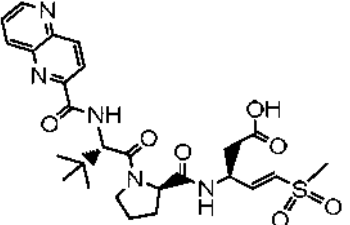
en la que

20 AA₃ es la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, ciclohexanoGlicina, ciclopropilGlicina, Glu, Gln, Asp, Ala, Gly, Thr, Val, Trp; o AA₃ es fenilglicina, Ala-(2'-quinolil); o indanilglicina;

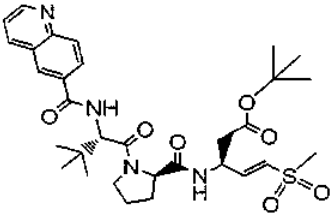
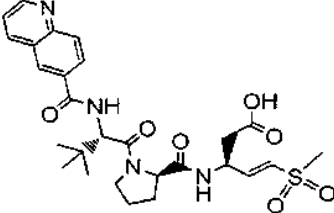
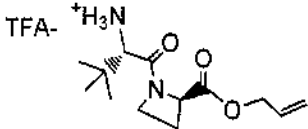
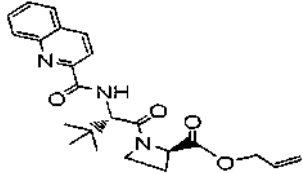
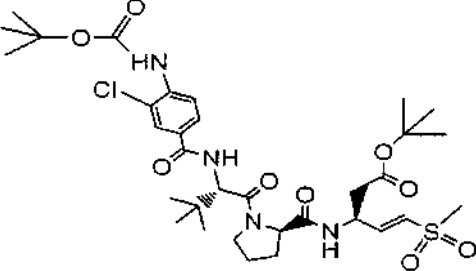
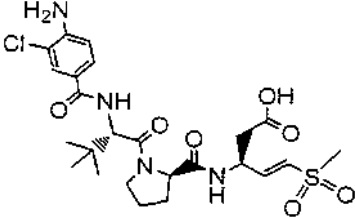
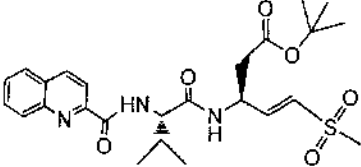
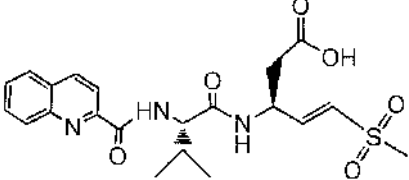
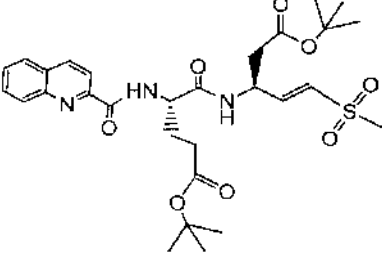
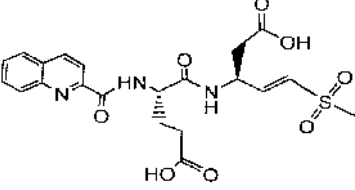
y en la que A, R¹, R², Z, w, n son como se han definido anteriormente y como se definen a continuación, en el presente documento.

Los compuestos y los compuestos intermedios sintetizados incluyen los de la **Tabla 1**:

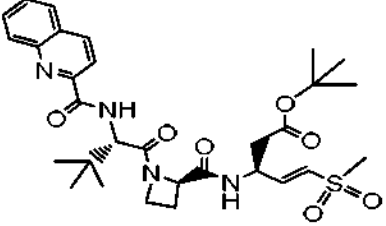
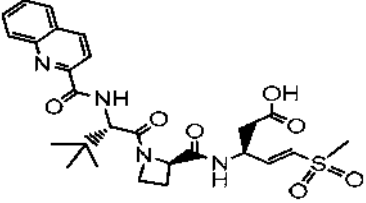
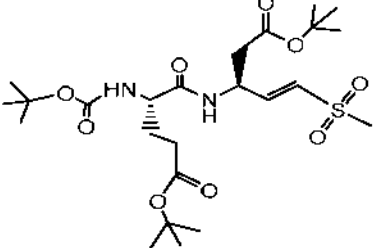
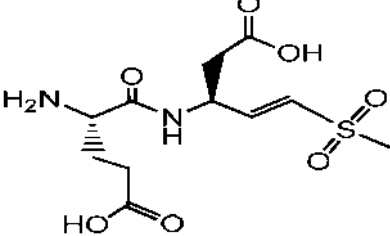
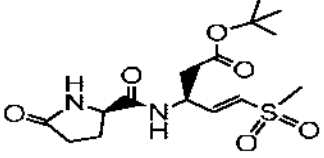
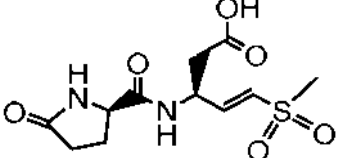
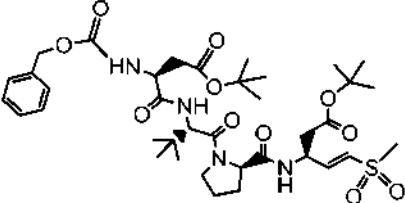
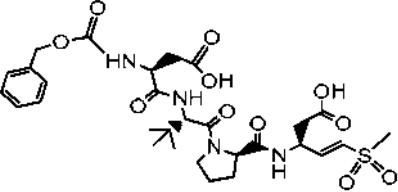
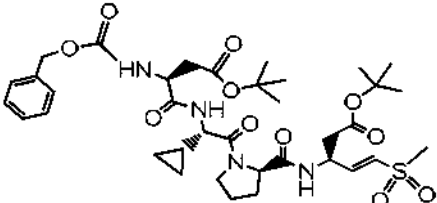
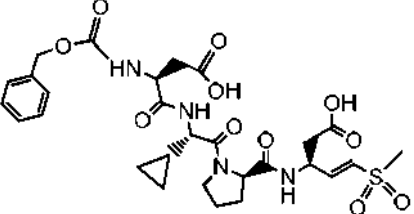
TABLA 1:

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>1. Cbz-Val-Asp(O-tBu) aclorovinil metil vinil sulfona</p> 	<p>2. Z-Val-Asp aclorovinil metil vinil sulfona</p> 
<p>3. Z-Val-Asp metil vinil sulfona</p> 	<p>4. Asp aclorovinil metil vinil sulfona, Sal de tosilo</p> 
<p>5. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-Asp(O-tBu)metil vinil sulfona</p> 	<p>6. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-Asp metil vinil sulfona</p> 
<p>7. (1,5-Naftiridina-2-carbonil)-t-Leu-Pro-Asp(O-tBu)metil vinil sulfona</p> 	<p>8. (1,5-Naftiridina-2-carbonil)-t-Leu-Pro-Asp metil vinil sulfona</p> 

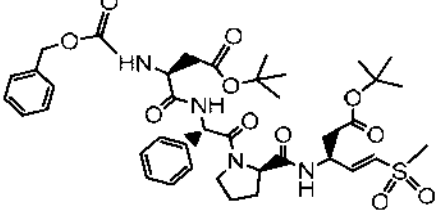
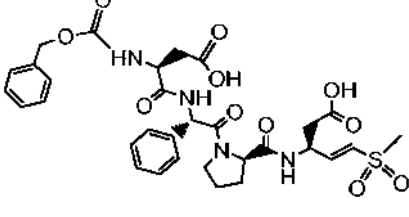
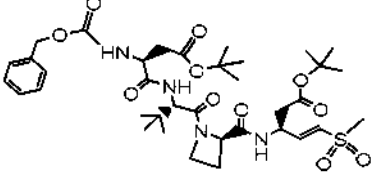
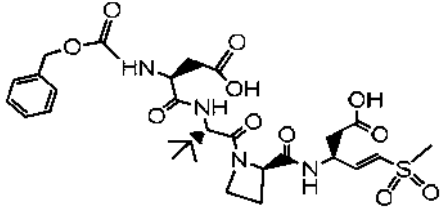
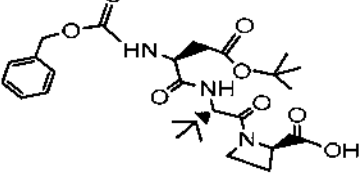
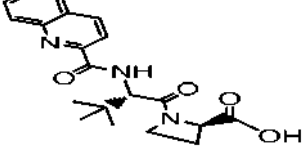
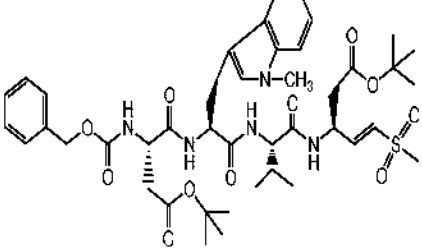
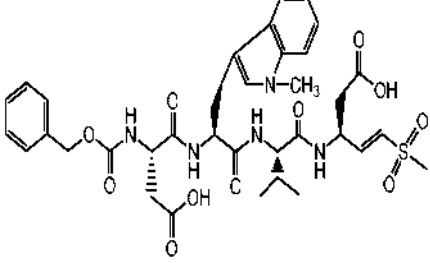
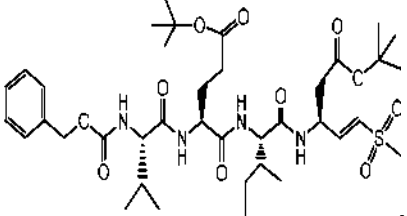
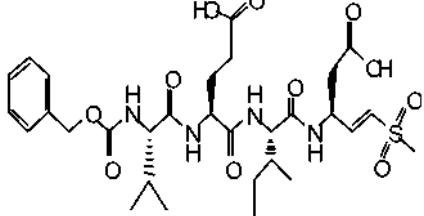
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>9. Quinolina-6-carbonil-t-Leu-Pro-Asp(O-tBu)metil vinil sulfona</p> 	<p>10. Quinolina-6-carbonil-t-Leu-Pro-Asp metil vinil sulfona</p> 
<p>11. t-Leu-Alil azetidina-2-carboxilato sal TFA</p> 	<p>12. Azetidina-2-carboxilato de 2-quinolina carbonil-t-Leu-Alilo</p> 
<p>13. (4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-Asp metil vinil sulfona</p> 	<p>14. (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-Asp metil vinil sulfona</p> 
<p>15. 2-Quinolina carbonil-Val-Asp(O-tBu)metil vinil sulfona</p> 	<p>16. 2-Quinolina carbonil-Val-Asp metil vinil sulfona</p> 
<p>17. 2-Quinolina carbonil-Glu(O-tBu)-Asp(O-tBu)metil vinil sulfona</p> 	<p>18. 2-Quinolina carbonil-Glu-Asp metil vinil sulfona</p> 

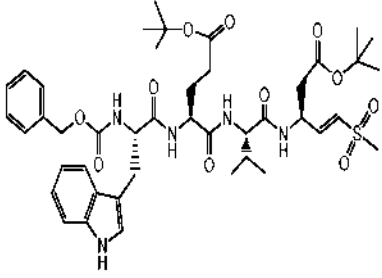
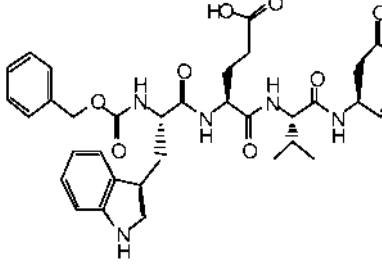
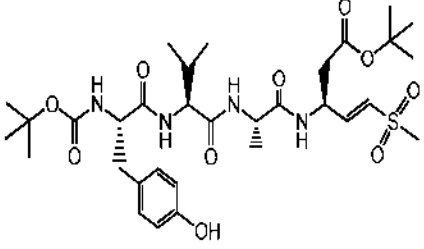
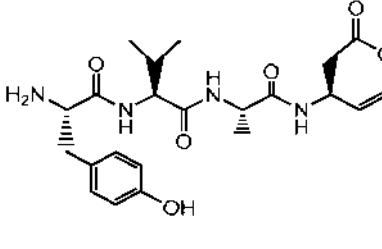
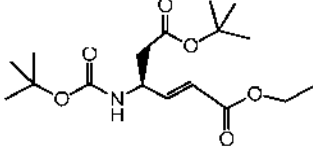
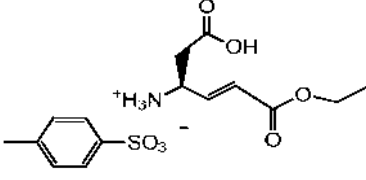
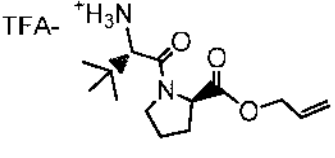
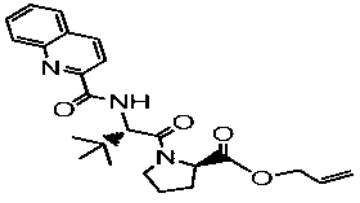
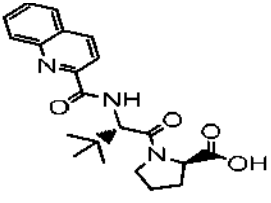
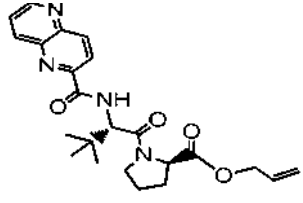
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>19. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-(Azetidin-2-carbonil)-Asp(O-tBu)metil vinil sulfona</p> 	<p>20. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-(Azetidin-2-carbonil)-Asp metil vinil sulfona.</p> 
<p>21. Boc-Glu(O-tBu)-Asp (O-tBu)-metil vinil sulfona.</p> 	<p>22. Glu-Asp metilsulfona.</p> 
<p>23. (2-Pirrolidinona-5-carbonil)-Asp(O-tBu)metil vinil sulfona</p> 	<p>24. (2-Pirrolidinona-5-carbonil)-Asp metil vinil sulfona.</p> 
<p>25. Z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-Asp(O-tBu)-metil vinil sulfona</p> 	<p>26. Z-Asp-t-Leu-Pro-Asp-metil vinil sulfona.</p> 
<p>27. Z-Asp(O-tBu)-Ciclopropilglicina-Pro-Asp(O-tBu)-metil vinil sulfona</p> 	<p>28. Z-Asp-Ciclopropilglicina-Pro-Asp-metil vinil sulfona.</p> 

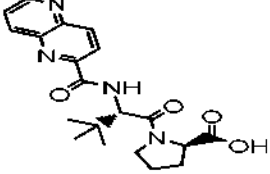
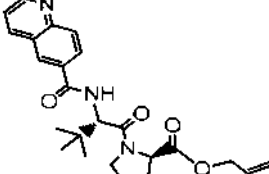
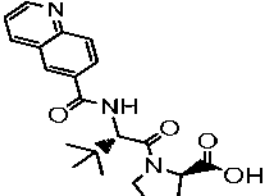
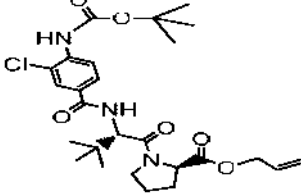
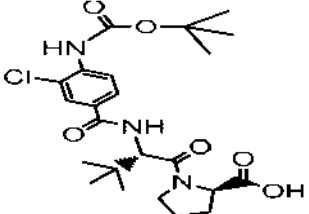
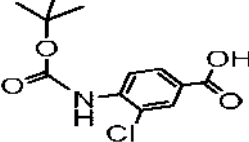
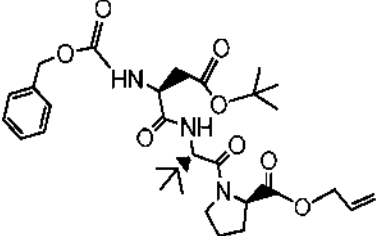
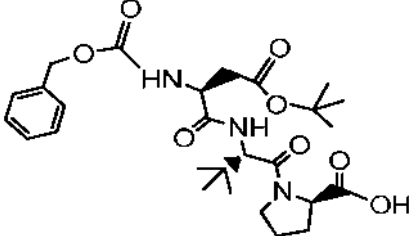
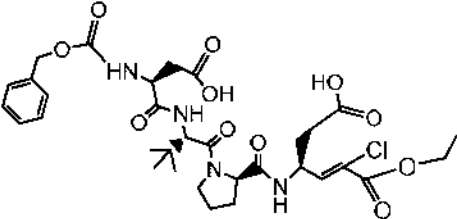
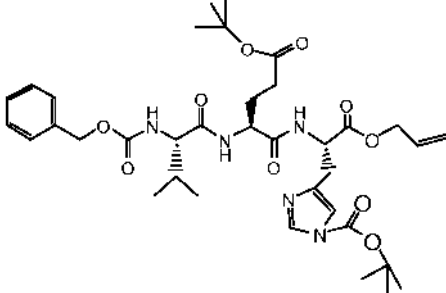
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>29. Z-Asp(O-tBu)-Fenilglicina-Pro-Asp(O-tBu)-metil vinil sulfona</p>	<p>30. Z-Asp-Fenilglicina-Pro-Asp-metil vinil sulfona</p>
	
<p>31. Z-Asp(O-tBu)-t-Leu-(Azetidin-2-carbonil)-Asp(O-tBu)-metil vinil sulfona.</p>	<p>32. Z-Asp-t-Leu-(Azetidin-2-carbonil)-Asp-metil vinil sulfona.</p>
	
<p>33. z-Asp(O-tBu)-t-Leu-(ácido azetidin-2-carboxílico)</p>	<p>34. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-(ácido azetidin-2-carboxílico)</p>
	
<p>35. Z-Asp(O-tBu)-Trp(N-Me)-Val-Asp(O-tBu)-metil vinil sulfona</p>	<p>36. Z-Asp-Trp(N-Me)-Val-Asp-metil vinil sulfona</p>
	
<p>37. Z-Val-Glu(O-tBu)-Ile-Asp(O-tBu)-metilo</p>	<p>38. Z-Val-Glu-Ile-Asp-metil vinil sulfona</p>
 <p style="text-align: right;">vinil sulfona</p>	

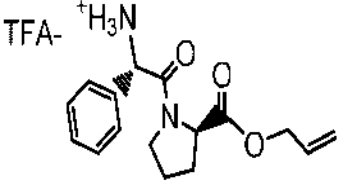
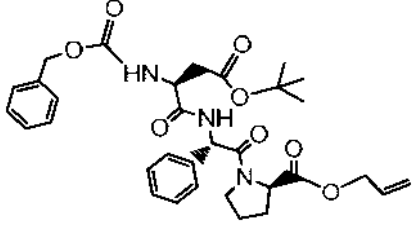
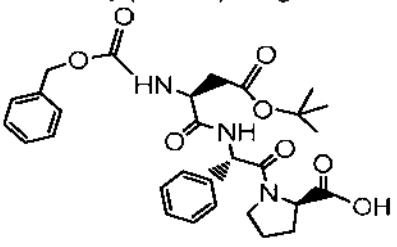
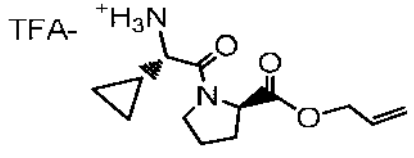
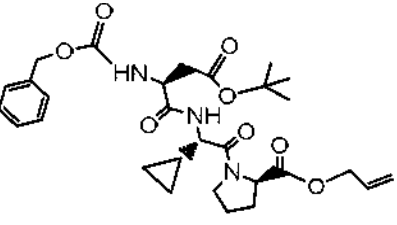
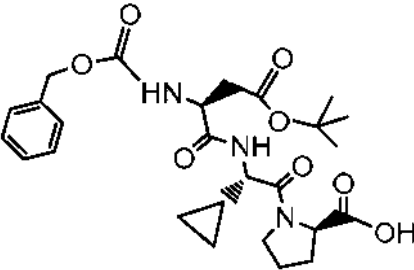
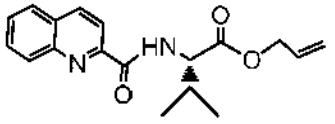
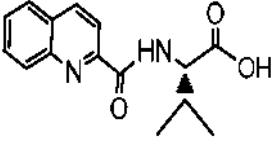
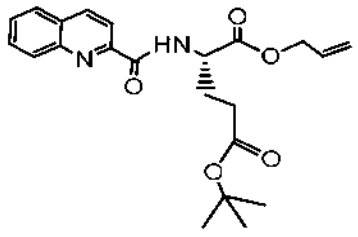
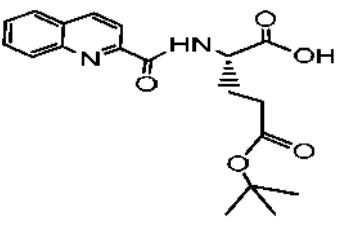
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>39. Z-Trp-Glu(O-tBu)-Val-Asp(O-tBu)-metil vinil sulfona</p> 	<p>40. Z-Trp-Glu-Val-Asp-metil vinil sulfona</p> 
<p>41. Boc-Tyr-Val-Ala-Asp(β-terc-butil)metil vinil sulfona</p> 	<p>42. Tyr-Val-Ala-Asp metil vinil sulfona</p> 
<p>43. éster de Boc-Asp(β-terc-butil)etilvinilo</p> 	<p>44. sal de tosilo de éster Asp etilvinilo.</p> 
<p>45. Sal de TFA de t-Leu-Pro-OAlilo</p> 	<p>46. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-OAlilo</p> 
<p>47. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-OH</p> 	<p>48. 1,5-Naftiridin-(2-carbonil)-t-Leu-Pro-OAlilo</p> 

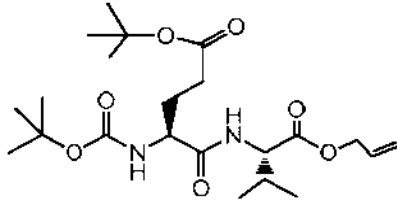
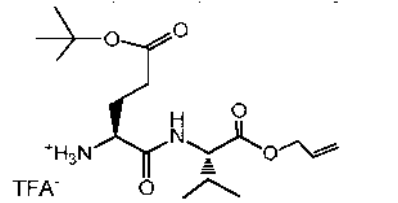
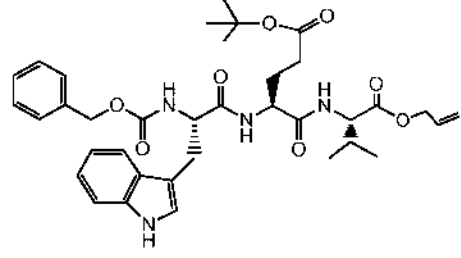
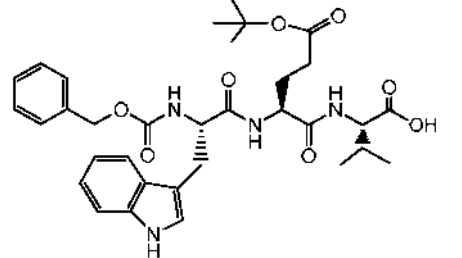
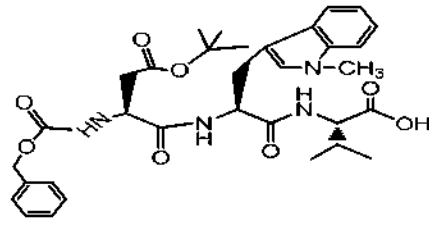
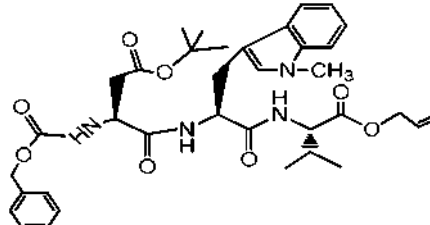
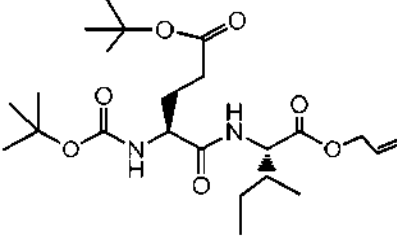
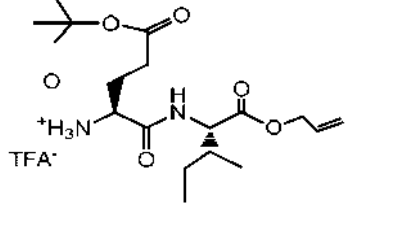
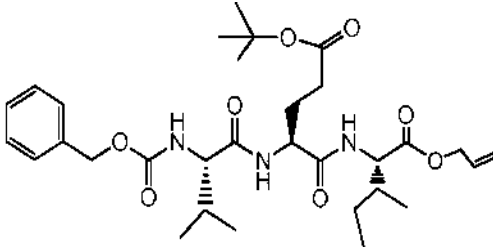
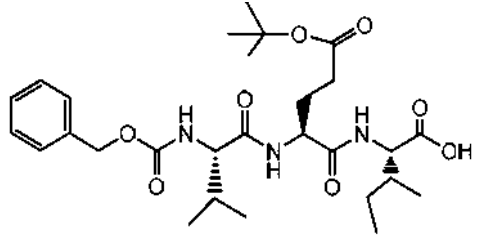
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>49. (1,5-Naftiridin-2-carbonil)-t-Leu-Pro-OH</p> 	<p>50. Quinolina-6-carbonil-t-Leu-Pro-OAlilo</p> 
<p>51. Quinolina-6-carbonil-t-Leu-Pro-OH</p> 	<p>52. 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-amino-3-clorobenceno carbonil-t-Leu-Pro-OAlilo</p> 
<p>53. 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-amino-3-clorobenceno carbonil-t-Leu-Pro-OH</p> 	<p>54. Ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenzoico</p> 
<p>55. z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-OAlilo</p> 	<p>56. z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-OH</p> 
<p>57. Éster de Z-Asp-t-Leu-Pro-Asp acloroviniletilvinilo</p> 	<p>58. Z-Val-Glu(O-t-Bu)-His (N-Boc)-OAlilo</p> 

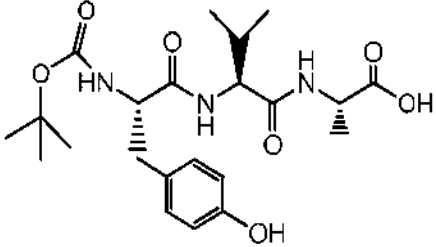
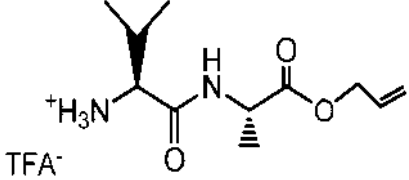
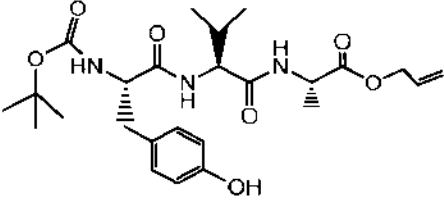
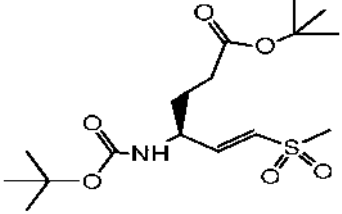
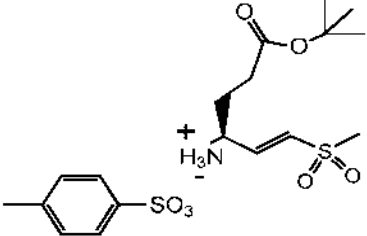
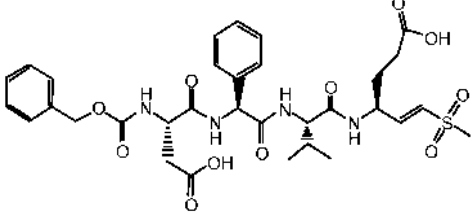
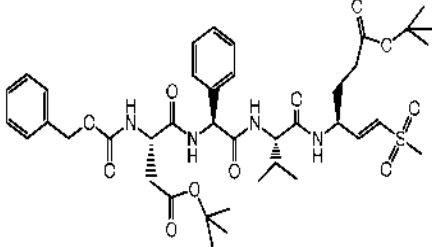
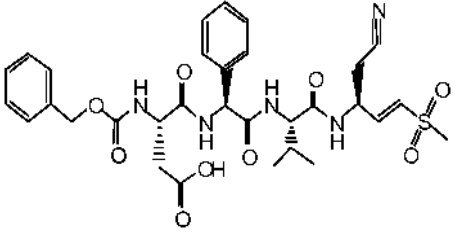
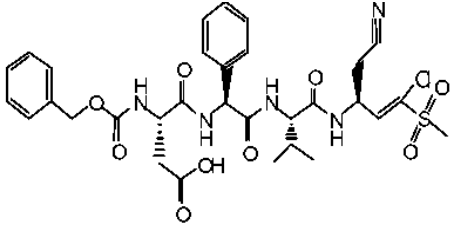
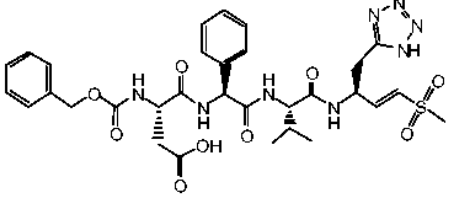
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>59. Sal de TFA de fenilglicina-Por-OAlilo</p> 	<p>60. z-Asp(O-tBu)-Phg-Pro-OAlilo</p> 
<p>61. z-Asp(O-tBu)-Phg-Pro-OH</p> 	<p>62. Sal de TFA de ciclopropilglicina-Pro-OAlilo</p> 
<p>63. z-Asp(O-tBu)-Ciclopropilglicina-Pro-OAlilo</p> 	<p>64. z-Asp(O-tBu)-Ciclopropilglicina -Pro-OH</p> 
<p>65. 2-Quinolina carbonil-Val-OAlilo</p> 	<p>66. 2-Quinolina carbonil-Val-OH</p> 
<p>67. Quinolina-2-carbonil-Glu(Ot-Bu)-oalilo</p> 	<p>68. Quinolina-2-carbonil-Glu(Ot-Bu)-OH</p> 

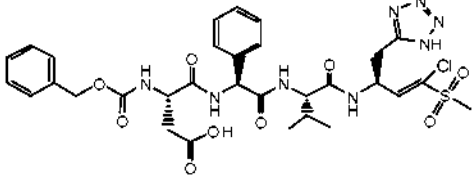
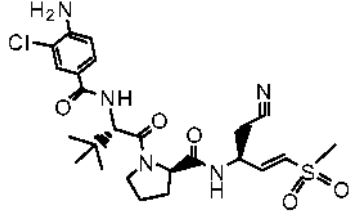
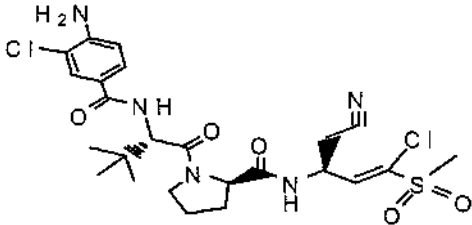
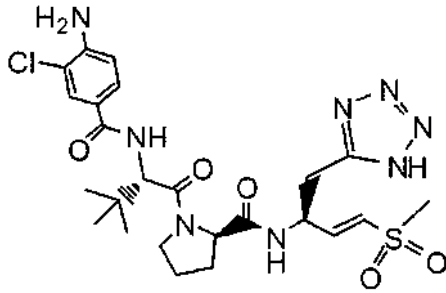
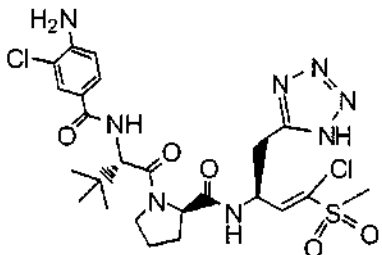
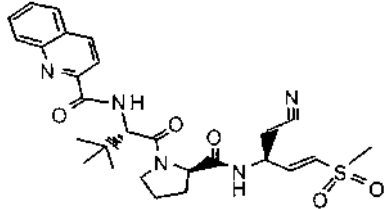
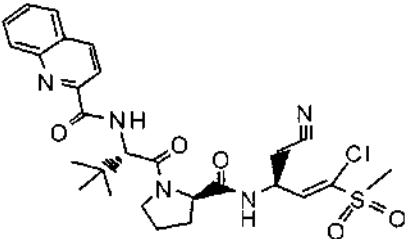
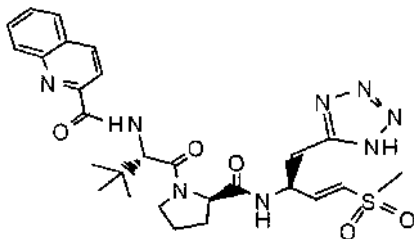
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>69. Boc-Glu(O-tBu)-Val-OAlilo</p>  <p>The structure shows a central glutamic acid residue with a tert-butyl ester on the gamma-carboxyl group and a valine residue on the alpha-amino group. The valine is further substituted with an allyl ester. The glutamic acid alpha-amino group is protected with a tert-butoxycarbonyl (Boc) group.</p>	<p>70. Sal de TFA de Glu(O-tBu)-Val-OAlilo</p>  <p>The structure is identical to 69, but the glutamic acid alpha-amino group is protonated to a cationic ammonium form (^+H_3N), and a trifluoroacetate anion (TFA^-) is shown as the counterion.</p>
<p>71. Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OAlilo</p>  <p>The structure features a tryptophan residue at the N-terminus, followed by a glutamic acid residue with a tert-butyl ester on the gamma-carboxyl group and a valine residue on the alpha-amino group. The valine is substituted with an allyl ester. The tryptophan amino group is protected with a benzylloxycarbonyl (Z) group.</p>	<p>72. Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OH</p>  <p>The structure is identical to 71, but the glutamic acid gamma-carboxyl group is in its free carboxylic acid form ($-COOH$).</p>
<p>73. Z-Asp(O-tBu)-Trp(N-Me)-Val-OH</p>  <p>The structure shows a tryptophan residue with an N-methyl group, followed by an aspartic acid residue with a tert-butyl ester on the gamma-carboxyl group and a valine residue on the alpha-amino group. The valine is substituted with an allyl ester. The tryptophan amino group is protected with a benzylloxycarbonyl (Z) group.</p>	<p>74. Z-Asp-Trp(N-Me)-Val-OAlilo</p>  <p>The structure is identical to 73, but the aspartic acid gamma-carboxyl group is in its allyl ester form.</p>
<p>75. Boc-Glu(OtBu)-Ile-OAlilo</p>  <p>The structure shows a central glutamic acid residue with a tert-butyl ester on the gamma-carboxyl group and an isoleucine residue on the alpha-amino group. The isoleucine is substituted with an allyl ester. The glutamic acid alpha-amino group is protected with a tert-butoxycarbonyl (Boc) group.</p>	<p>76. Sal de TFA de Glu(O-tBu)-Ile-OAlilo</p>  <p>The structure is identical to 75, but the glutamic acid alpha-amino group is protonated to a cationic ammonium form (^+H_3N), and a trifluoroacetate anion (TFA^-) is shown as the counterion.</p>
<p>77. Z-Val-Glu-(OtBu)-Ile-OAlilo</p>  <p>The structure features a valine residue at the N-terminus, followed by a glutamic acid residue with a tert-butyl ester on the gamma-carboxyl group and an isoleucine residue on the alpha-amino group. The valine amino group is protected with a benzylloxycarbonyl (Z) group.</p>	<p>78. Z-Val-Glu-(OtBu)-Ile-OH</p>  <p>The structure is identical to 77, but the glutamic acid gamma-carboxyl group is in its free carboxylic acid form ($-COOH$).</p>

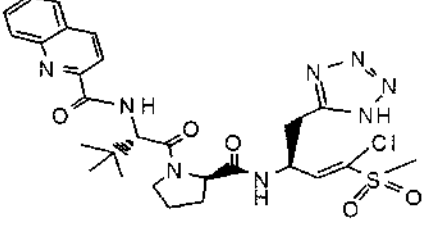
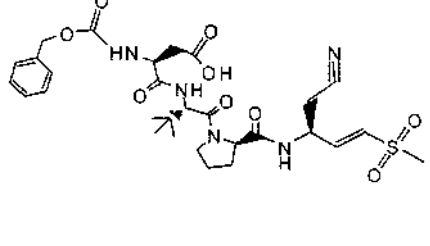
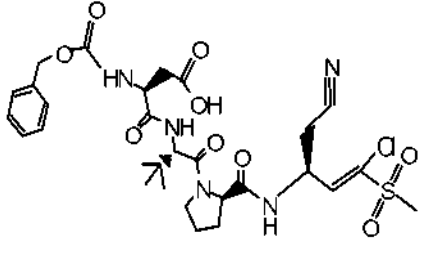
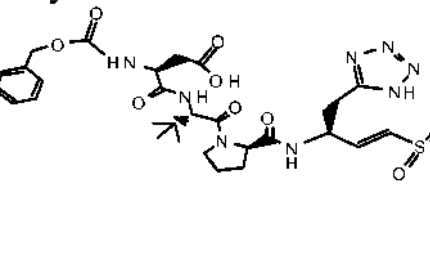
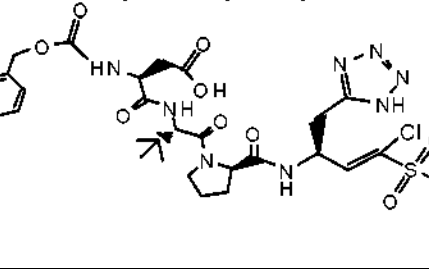
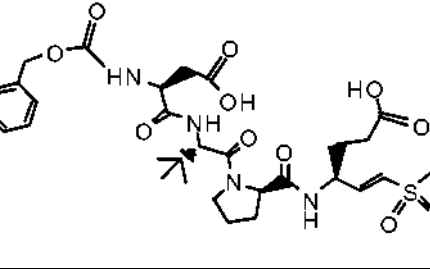
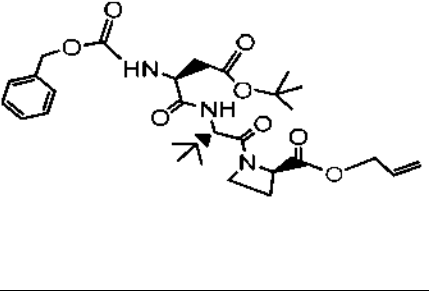
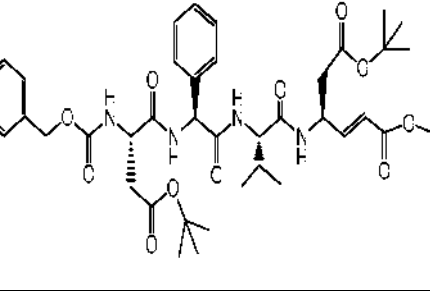
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>79. Boc-Tyr-Val-Ala-OH</p> 	<p>80. Sal de TFA de Val-Ala-OAlilo</p> 
<p>81. Boc-Tyr-Val-Ala-OAlilo</p> 	<p>82. Boc-Glu(β-terc-butil) metil vinil sulfona</p> 
<p>83 Sal de tosilo de Glu(β-terc-butil)metil vinil sulfona</p> 	<p>84. Z-Asp-Phg-Val-Glu metil vinil sulfona</p> 
<p>85. Z-Asp(β-terc-butilo)-Phg-Val-Asp(β-terc-butil)metil vinil sulfona</p> 	<p>86. Z-Asp-Phg-Val-(β-Ciano-Ala) metil vinil sulfona</p> 
<p>87. Z-Asp-Phg-Val-(β-Ciano-Ala) aclorovinil metil vinil sulfona</p> 	<p>88. Z-Asp-Phg-Val-(β-1H tetrazol-Ala) metil vinil sulfona</p> 

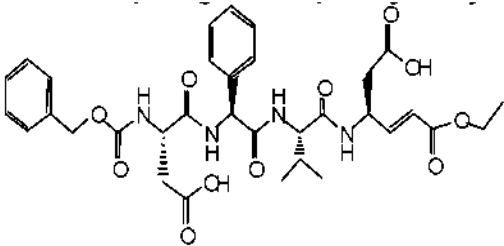
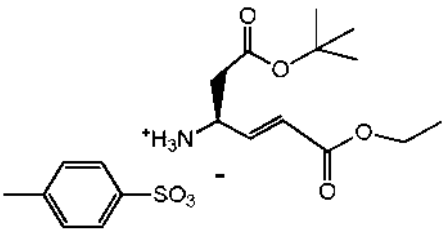
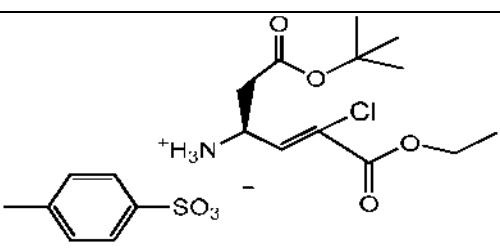
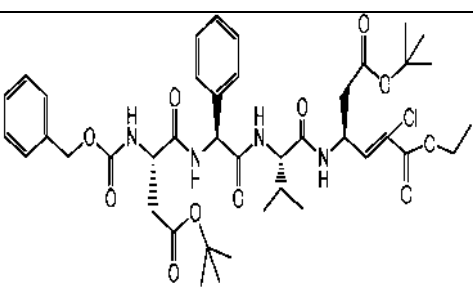
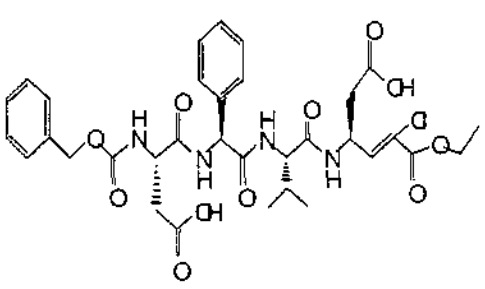
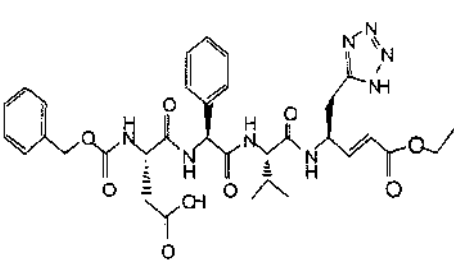
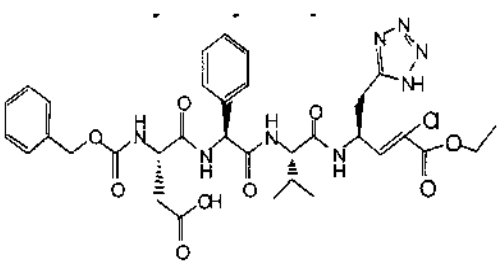
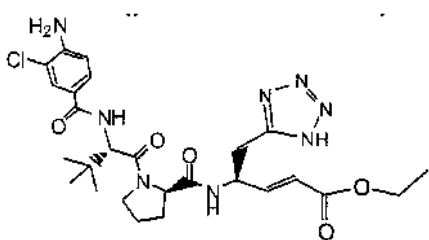
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>89. Z-Asp-Phg-Val-(β-1H tetrazol-Ala) aclorovinil metil vinil sulfona</p> 	<p>90. (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-β-Ciano-Ala metil vinil sulfona</p> 
<p>91. (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-β-Ciano-Ala aclorovinil metil vinil sulfona</p> 	<p>92. (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala) metil vinil sulfona</p> 
<p>93. (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala) aclorovinil metil vinil sulfona</p> 	<p>94. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-β-ciano-Ala metil vinil sulfona</p> 
<p>95. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-(β-Ciano-Ala) α clorovinil metil vinil sulfona</p> 	<p>96. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala) metil vinil sulfona</p> 

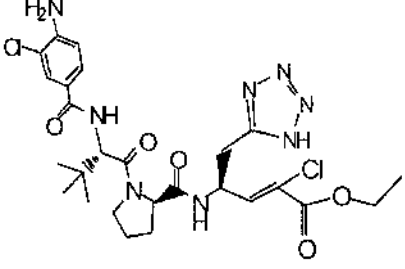
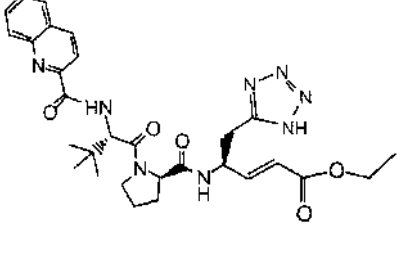
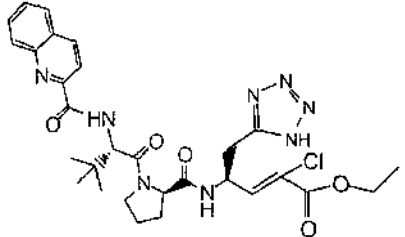
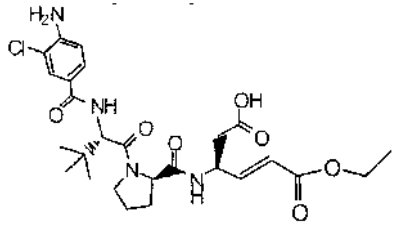
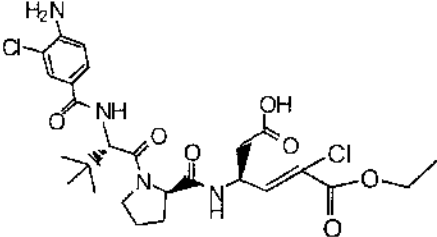
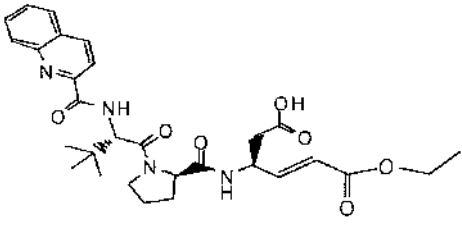
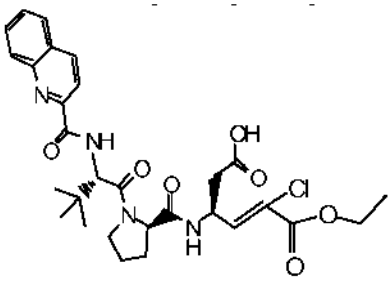
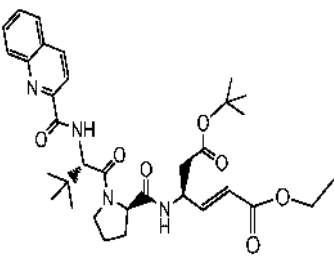
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
97. 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala) aclorovinil metil vinil sulfona	98. Z-Asp-t-Leu-Pro-(β-Ciano-Ala) metil vinil sulfona
	
99. Z-Asp-t-Leu-Pro-(β-Ciano-Ala) aclorovinil metil vinil sulfona	100. Z-Asp-t-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala) metil vinil sulfona
	
101. Z-Asp-t-Leu-Pro-(β-1 Htetrazol-Ala) α clorovinil metil vinil sulfona	102. Z-Asp-t-Leu-Pro-Glu metil vinil sulfona
	
103. Azetidín-2-carboxilato de z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Alilo	104. Éster de Z-Asp(β-terc-Butil)-Phg-Val-Asp(β-terc-butil)etil vinilo
	
105. Éster de Z-Asp-Phg-Val-Asp etilvinilo	106. Éster de Asp(β-terc-Butil)Etilvinilo, Sal de tosilo

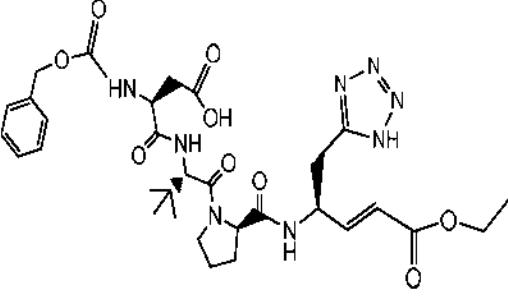
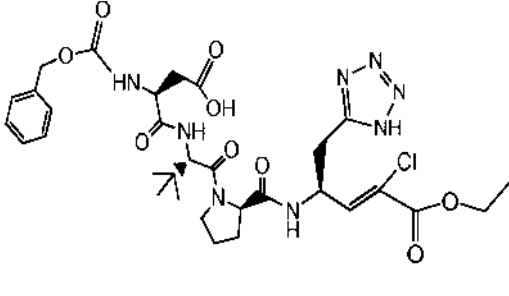
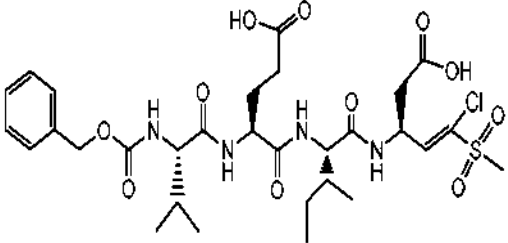
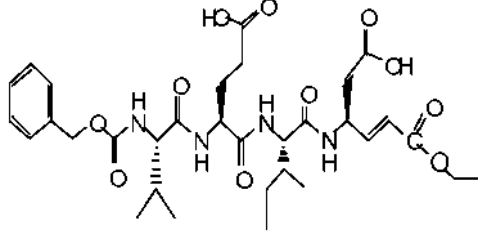
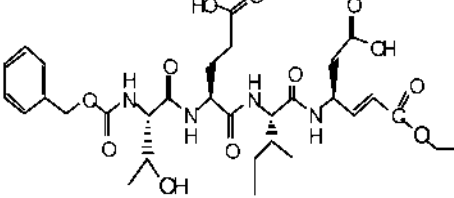
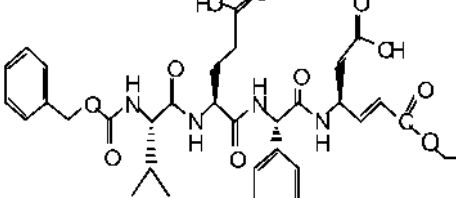
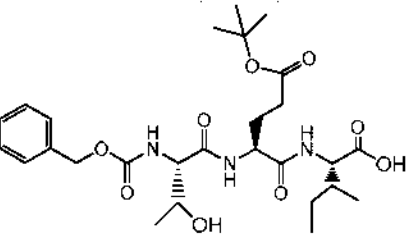
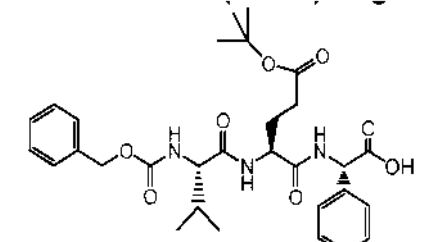
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
	
<p>107. Éster de Asp(β-terc-butil)acloroviniletilvinilo, Sal de tosilato</p>	<p>108. Éster de Z-Asp(β-terc-Butil)-Phg-Val-Asp(β-terc-butil) acloroviniletilvinilo</p>
	
<p>109. Éster de Z-Asp-Phg-Val-Asp α cloroviniletilvinilo</p>	<p>110. Éster de Z-Asp-Phg-Vat-(β-1H tetrazol-Ala)etilvinilo</p>
	
<p>111. Éster de Z-Asp-Phg-Val-(β-1H tetrazol-Ala) aclorovinil etivinilo</p>	<p>112. Éster de (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala)etilvinilo</p>
	
<p>113. Éster de (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala)acloroviniletilvinilo</p>	<p>114. Éster de 2-Quinolona carbonil-t-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala)etilvinilo</p>

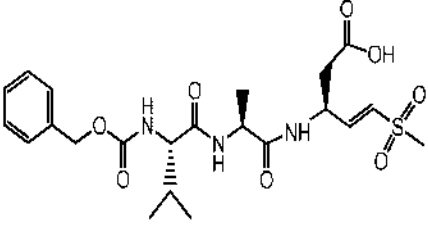
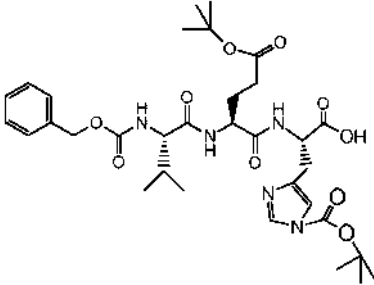
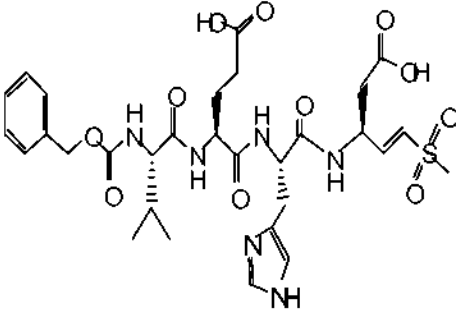
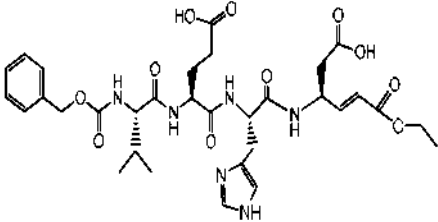
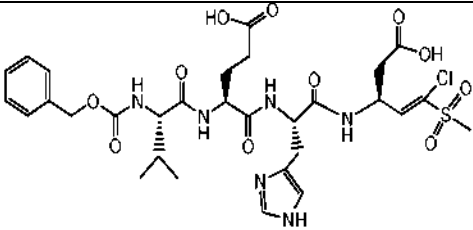
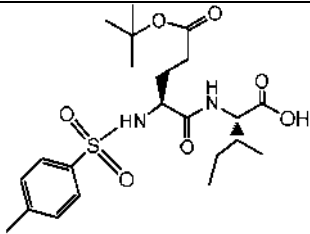
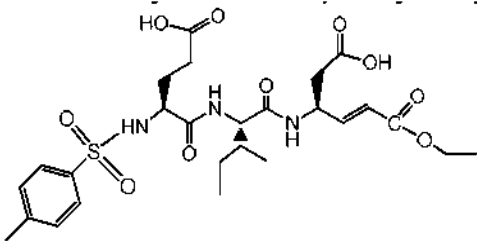
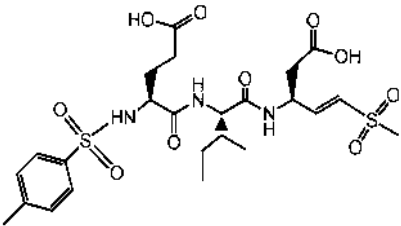
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
	
<p>115. Éster de 2-Quinolina carbonil-<i>t</i>-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala) α cloroviniletivinilo</p> 	<p>116. Éster de (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-<i>t</i>-Leu-Pro-Aspetilvinilo</p> 
<p>117. Éster de (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-<i>t</i>-Leu-Pro-Asp acloroviniletivinilo</p> 	<p>118. Éster de 2-Quinolina carbonil-<i>t</i>-Leu-Pro-Aspetilvinilo</p> 
<p>119. Éster de 2-Quinolina carbonil-<i>t</i>-Leu-Pro-Asp acloroviniletivinilo</p> 	<p>120. Éster de 2-Quinolina carbonil-<i>t</i>-Leu-Pro-Asp (O-<i>t</i>Bu)etilvinilo</p> 
<p>121. Éster de Z-Asp-<i>t</i>-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala)etilvinilo</p>	<p>122. Éster de Z-Asp-<i>t</i>-Leu-Pro-(β-1H tetrazol-Ala)acloroviniletivinilo</p>

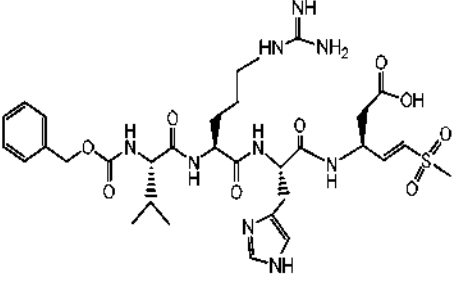
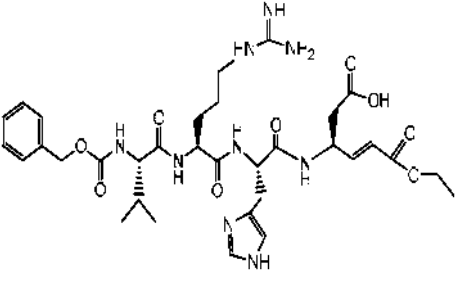
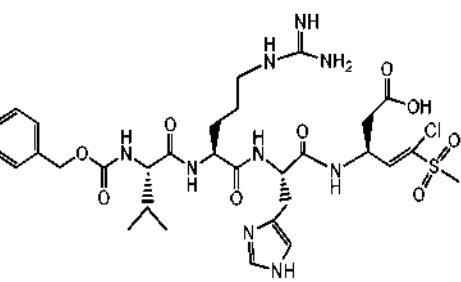
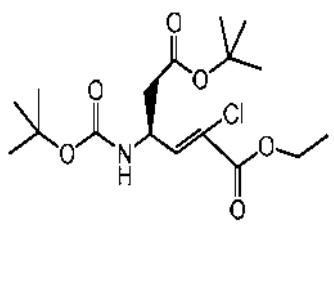
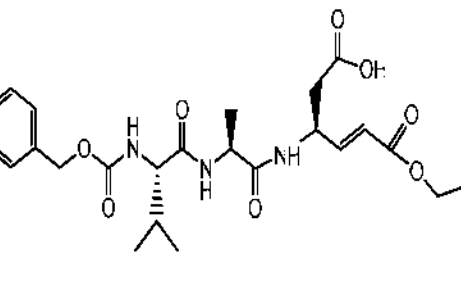
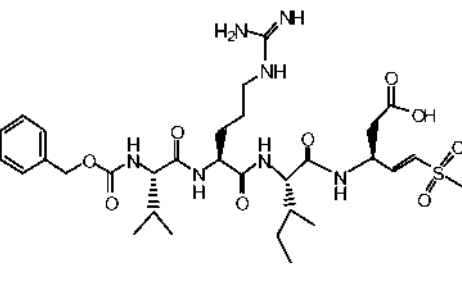
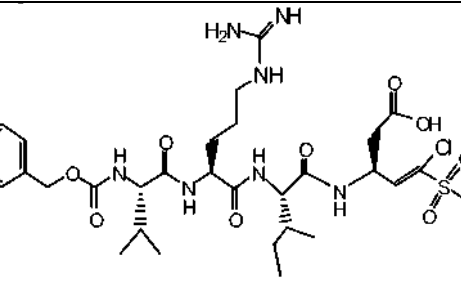
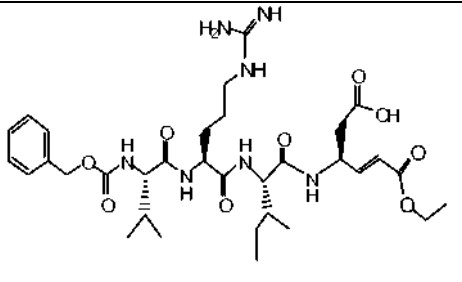
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
	
<p>123. Z-Val-Glu-Ile-Asp-α-clorovinilmetilvinilsulfona</p>	<p>124. Éster de Z-Val-Glu-Ile-Asp-etilvinilo</p>
	
<p>125. Éster de Z-Thr-Glu-Ile-Asp-etilvinilo</p>	<p>126. Éster de Z-Val-Glu-Phe-Asp-etilvinilo</p>
	
<p>127. Z-Thr-Glu(OtBu)-Ile-OH</p>	<p>128. Z-Val-Glu(O-tBu)-Phe-OH</p>
	
<p>129. Z-Val-Ala-OH</p>	<p>130. Z-Val-Ala-Asp-α clorovinilmetilvinilsulfona</p>

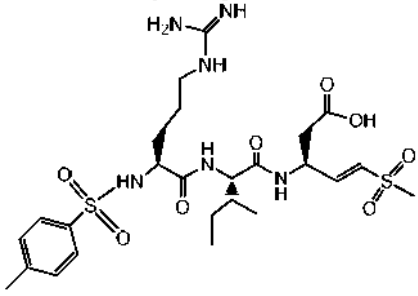
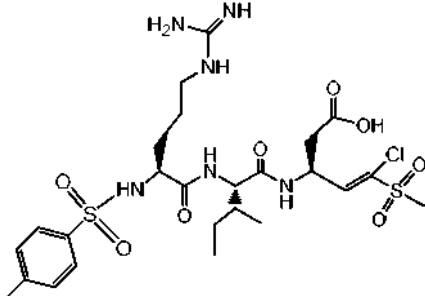
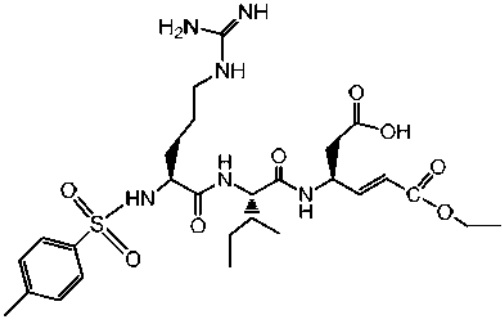
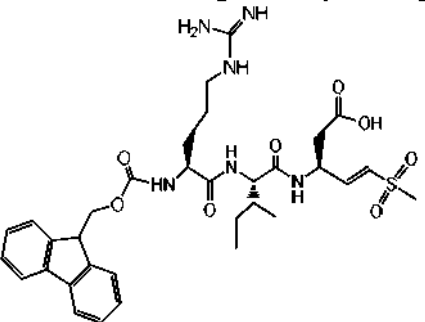
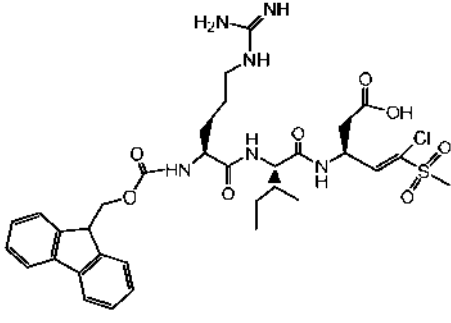
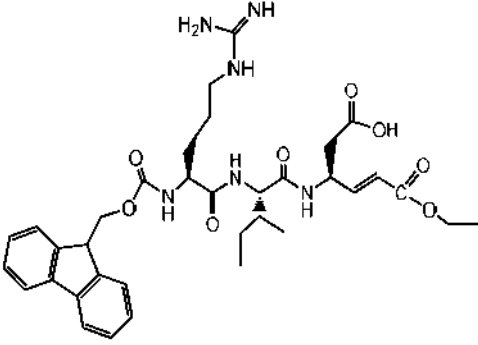
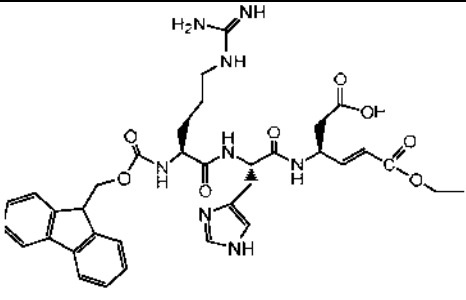
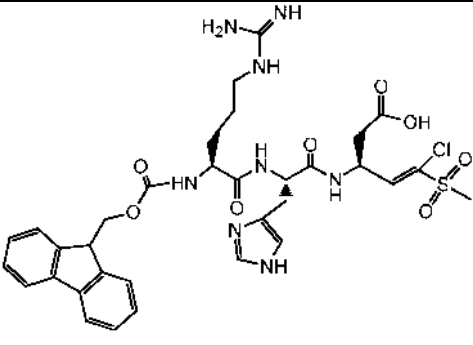
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
<p>131. Z-Val-Ala-Asp-metilvinilsulfona</p>  <p>The structure shows a peptide backbone with a Z-configuration at the Val-Ala bond. The amino acid sequence is Z-Val-Ala-Asp, followed by a methacrylate group (CH2=C(CH3)SO2-). The Valine side chain is isopropyl, and the Alanine side chain is methyl. The Aspartate side chain is a CH2-CH2-COOH group.</p>	<p>132. Z-Val-Glu(O-tBu)-His(N-Boc)-OH</p>  <p>The structure shows a peptide backbone with a Z-configuration at the Val-Glu bond. The amino acid sequence is Z-Val-Glu(O-tBu)-His(N-Boc)-OH. The Valine side chain is isopropyl, the Glutamate side chain is a CH2-CH2-COO-tBu group, and the Histidine side chain is a CH2-CH(NH-Boc)-C5H4N group.</p>
<p>133. Z-Val-Glu-His-Asp metilvinilsulfona</p>  <p>The structure shows a peptide backbone with a Z-configuration at the Val-Glu bond. The amino acid sequence is Z-Val-Glu-His-Asp, followed by a methacrylate group. The Valine side chain is isopropyl, the Glutamate side chain is a CH2-CH2-COOH group, and the Histidine side chain is a CH2-CH(NH)-C5H4N group.</p>	<p>134. Éster de Z-Val-Glu-His-Aspetilvinilo</p>  <p>The structure shows a peptide backbone with a Z-configuration at the Val-Glu bond. The amino acid sequence is Z-Val-Glu-His-Asp, followed by a methacrylate group. The Valine side chain is isopropyl, the Glutamate side chain is a CH2-CH2-COOH group, and the Histidine side chain is a CH2-CH(NH)-C5H4N group. The methacrylate group is an ethyl ester.</p>
<p>135. Z-Val-Glu-His-Asp aclorovinilmetilvinilsulfona</p>  <p>The structure shows a peptide backbone with a Z-configuration at the Val-Glu bond. The amino acid sequence is Z-Val-Glu-His-Asp, followed by a methacrylate group. The Valine side chain is isopropyl, the Glutamate side chain is a CH2-CH2-COOH group, and the Histidine side chain is a CH2-CH(NH)-C5H4N group. The methacrylate group is a chloroethyl ester.</p>	<p>136. N-Tosil Glu(O-tBu)-Ile-OH</p>  <p>The structure shows a peptide backbone with an N-Tosyl group on the Glutamate residue. The amino acid sequence is N-Tosyl Glu(O-tBu)-Ile-OH. The Glutamate side chain is a CH2-CH2-COO-tBu group, and the Isoleucine side chain is a CH(CH3)-CH2-CH(CH3)2 group.</p>
<p>137. Éster de N-Tosil Glu-Ile-Aspetilvinilo</p>  <p>The structure shows a peptide backbone with an N-Tosyl group on the Glutamate residue. The amino acid sequence is N-Tosyl Glu-Ile-Asp, followed by a methacrylate group. The Glutamate side chain is a CH2-CH2-COOH group, the Isoleucine side chain is a CH(CH3)-CH2-CH(CH3)2 group, and the Aspartate side chain is a CH2-CH2-COOH group. The methacrylate group is an ethyl ester.</p>	<p>138. N-Tosilo Glu-Ile-Asp metilvinilsulfona</p>  <p>The structure shows a peptide backbone with an N-Tosyl group on the Glutamate residue. The amino acid sequence is N-Tosyl Glu-Ile-Asp, followed by a methacrylate group. The Glutamate side chain is a CH2-CH2-COOH group, the Isoleucine side chain is a CH(CH3)-CH2-CH(CH3)2 group, and the Aspartate side chain is a CH2-CH2-COOH group. The methacrylate group is a methyl ester.</p>
<p>139. Z-Val-Arg-His-Asp metilvinilsulfona</p>	<p>140. Éster de Z-Val-Arg-His-Aspetilvinilo</p>

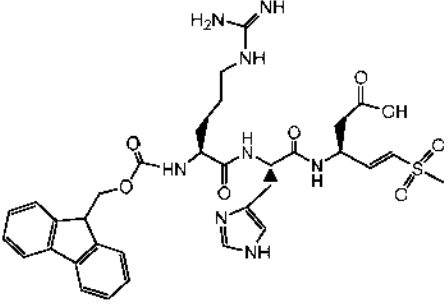
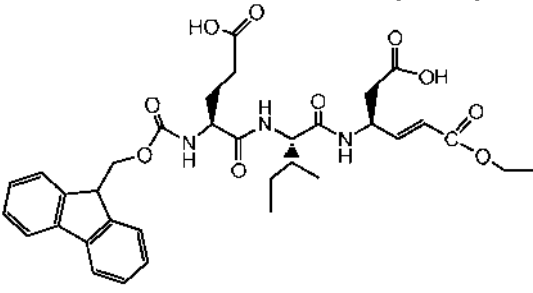
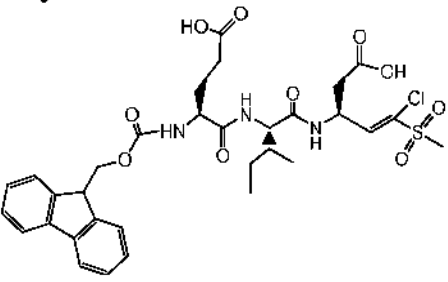
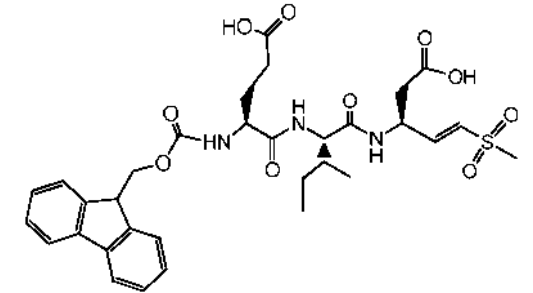
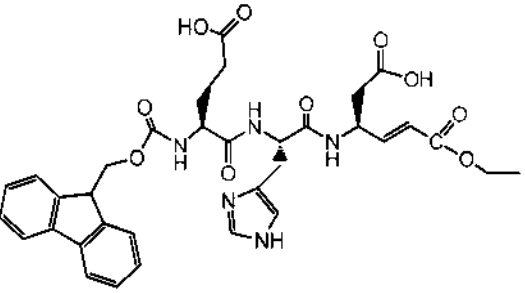
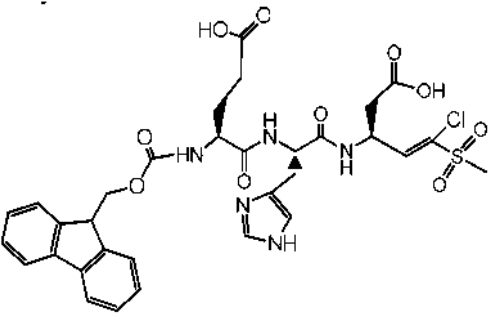
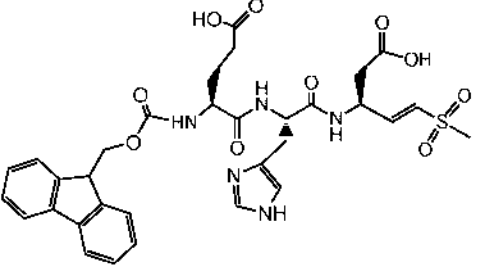
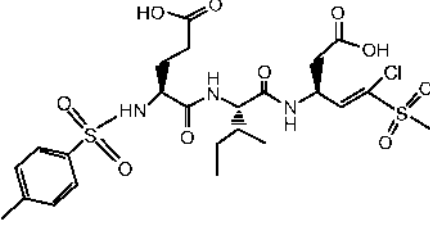
(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
	
<p>141. Z-Val-Arg-His-Asp α clorovinilmetilvinilsulfona</p>	<p>142. Éster de N-Boc Asp(P-terc-Butil) α cloroviniletilvinilo</p>
	
<p>143. Éster de Z-Val-Ala-Aspetilvinilo</p>	<p>144. Z-Val-Arg-Ile-Asp metilvinilsulfona</p>
	
<p>145. Z-Val-Arg-Ile-Asp α clorovinilmetilvinilsulfona</p>	<p>146. Éster de Z-Val-Arg-Ile-Aspetilvinilo</p>
	
<p>147. N-Tosilo Arg-Ile-Asp metilvinilsulfona</p>	<p>148. N-Tosilo Arg-Ile-Asp α clorovinilmetilvinilsulfona</p>

(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
	
<p>149. Éster de N-Tosilo Arg-Ile-Aspetilvinilo</p> 	<p>150. N-Fmoc Arg-Ile-Asp metilvinilsulfona</p> 
<p>151. N-Fmoc Arg-Ile-Asp α clorovinilmetilvinilsulfona</p> 	<p>152. Éster de N-Fmoc Arg-Ile-Aspetilvinilo</p> 
<p>153. Éster de N-Fmoc Arg-His-Aspetilvinilo</p> 	<p>154. N-Fmoc Arg-His-Asp α clorovinilmetilvinilsulfona</p> 
<p>155. N-Fmoc Arg-His-Asp metilvinilsulfona</p>	<p>156. Éster de N-Fmoc Glu-Ile-Aspetilvinilo</p>

(continuación)

N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT	N.º CPT/ NOMBRE/ESTRUCTURA DEL CPT
	
<p>157. N-Fmoc Glu-Ile-Asp α clorovinilmetilvinilsulfona</p>	<p>158. N-Fmoc Glu-Ile-Asp metilvinilsulfona</p>
	
<p>159. Éster de N-Fmoc Glu-His-Aspetilvinilo</p>	<p>160. N-Fmoc Glu-His-Asp α clorovinilmetilvinilsulfona</p>
	
<p>161. N-Fmoc Glu-His-Asp metilvinilsulfona</p>	<p>162. N-Tosilo Glu-Ile-Asp α clorovinilmetilvinilsulfona</p>
	

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.

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.

- 5 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.

10 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, C₁-C₆ como en alquilo C₁-C₆-alquilo se define como que incluye grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₄ como se ha definido anteriormente incluyen metilo, etilo, n-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, pentilo y hexilo.

15 Como se usa en el presente documento, el término, "alqueniilo" 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, C₂-C₆ como en alqueniilo C₂-C₆ se define como que incluye grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos 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 alqueniilo C₂-C₆ incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo y similares.

20 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, C₃-C₇ como en cicloalquilo C₃-C₇ se define como que incluye grupos que tienen 3, 4, 5, 6, o 7 carbonos en una disposición monocíclica. Ejemplos de cicloalquilo C₃-C₇ como se ha definido anteriormente incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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

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. Ejemplos de haloalquilos incluyen, CH₂F, CHF₂ y CF₃.

30 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.

35 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, 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, purinilo, 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.

45 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. Ejemplos de heterociclos incluyen, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, pirrolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, y pirazolinilo.

50 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.

55 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.

Como se usa en el presente documento, el término "etiqueta 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.

- 5 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 un marcador 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.

- 10 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.

- 15 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.
- 20 Los grupos protectores adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica; ejemplo de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Los ejemplos de grupos protectores usados en la totalidad de esta memoria descriptiva incluyen, Fmoc, Bn, Boc, CBz y COCF₃. 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 compuesto diana.

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

Aminoácido	Abreviatura	Abreviatura
Ácido α -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

(continuación)

Aminoácido	Abreviatura	Abreviatura
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 pueden usarse en lugar de aminoácidos naturales incluyen, 3-amino 2-hidroxipiridina; (2-furil)alanina; ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico; (2-tienil)alanina; ácido 2-aminobenzoico (2-Abz); 2-piridilalanina; ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico; ácido 2-aminobutírico (2-Abu); ácido 3-amino-3-fenilpropiónico; ácido aminociclopentano carboxílico (ACPC); ácido 4-aminometilbenzoico (Amb); ácido aminoisobutírico (Aib); p-benzoil-1-fenilalanina (Bpa); alilglicina; ácido 4-aminometil ciclohexano carboxílico (Amc); ciclohexil-alanina (Cha); delta-valina; delta-leucina; cianobutilalanina (Cba); indanilglicina (Igl); 3-(1-naftil)-alanina; 3-(2-naftil)alanina (1-Nal); bifenilalanina (Bip); hidroxiprolina (Hyp); ácido isonipecótico (Inp); norvalina (Nva); 4-yodofenilalanina (Phe(pl)); 4-nitrofenilalanina; 4-metilfenilalanina; homofenilalanina (hPhe); 4-aminofenilalanina (Phe4NH(Boc)); fenilglicina; alanina(2'-quinolilo); alanina(2' piridina); triptófano; triptófano N-Metilo; ácido 2-azetidina carboxílico; ácido pipercolico (Pip); propargilglicina; tioprolina (Thz); butilglicina (Tle); 3-nitrotirosina; ácido 3-aminobenzoico (3-Abz); ácido 3-amino-3-fenilpropiónico; (1-indanilglicina); (2-indanilglicina); alil glicina; 3-nitrotirosina; ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico; beta-aminoácidos; gamma aminoácidos; Asp (terc-butil)-OH, 3,3-difenil-alanina; 3,3,3 dimetilfenil-alanina; Asp(β etilo); Glu (β -etilo); Asp (β -metilo); Asp (β -terc-butilo); Glu (β -terc-butilo); Leu (O-fosfato); Serine (O-fosfato); Serina(fosfato); derivados de leucina fosfato. Las cadenas laterales ilustradas como AA_x, AA₅, AA₄, AA₃, AA₂ en las Fórmulas descritas anteriormente son las cadenas laterales de los aminoácidos naturales y no naturales mencionados anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "residuo" cuando se refiere a α -aminoácidos pretende indicara un radical derivado del correspondiente α -aminoácido por eliminación del hidroxilo del grupo carboxi y un hidrógeno del grupo α -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, ácido L-aspártico, L-fenilalanina, L-serina, L-leucina, L-cisteína, L-asparagina y L-tirosina, respectivamente.

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 existir en forma protegida o no.

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. Normalmente, los profármacos se transforman in vivo para producir el compuesto de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre o en otros órganos mediante procesamiento enzimático. El compuesto profármaco, 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.

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.

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.

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 derivadas 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 sintonos 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. se puede sintetizar un enantiómero específico por medio de síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes o mediante conversión de un enantiómero en el 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.

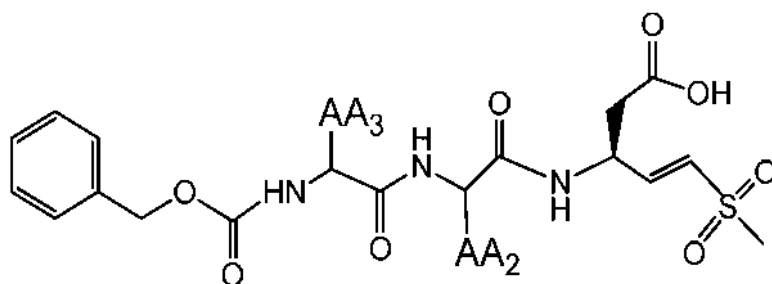
Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de ion híbrido, y la presente invención incluye formas de ion híbrido de estos compuestos y mezclas de los mismos.

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 y particulares para la síntesis de los compuestos de la presente invención se muestran a continuación y se describen meramente con fines de ilustración. Los expertos en la técnica apreciarán rápidamente que están disponibles numerosos procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención.

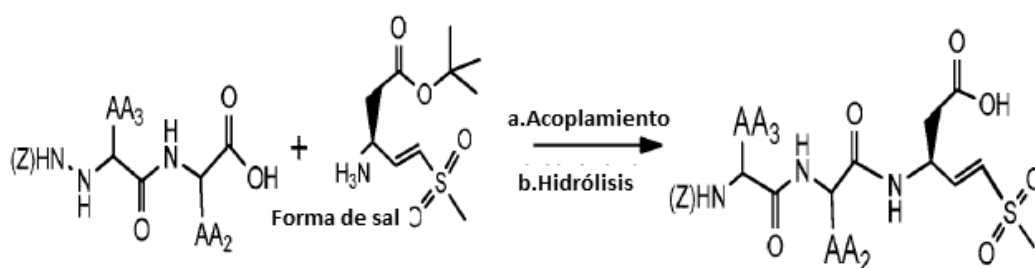
Un compuesto de Fórmula 2b se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación



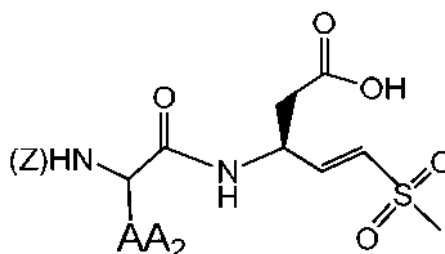
Fórmula 2b

i) Síntesis de la etapa de acoplamiento

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) da como resultado el derivado tripeptídico de Asp metil vinilsulfona.



Un compuesto de Fórmula 2c se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación

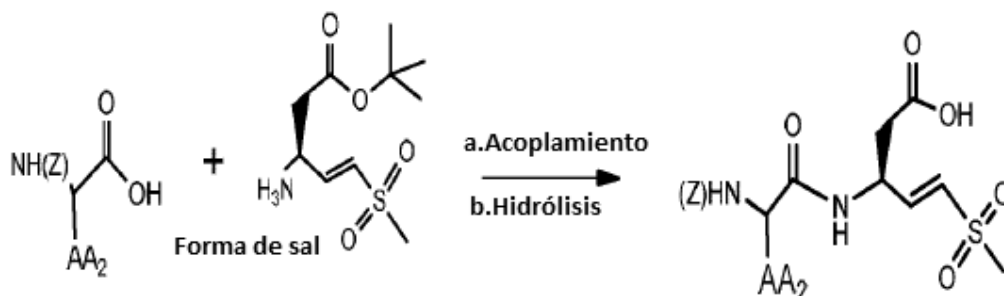


Fórmula 3c

10

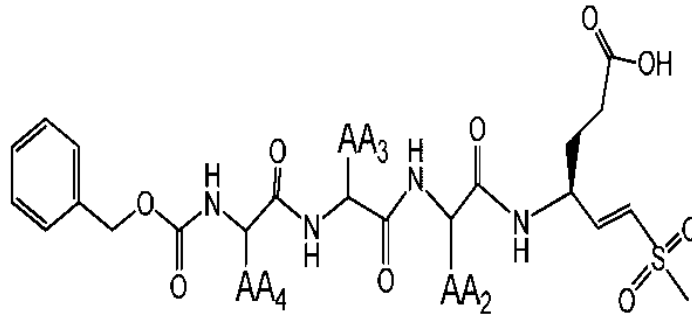
i) Síntesis de la etapa de acoplamiento

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) da como resultado el derivado dipeptídico de Asp metil vinilsulfona.



15

Un compuesto de Fórmula 3a se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación

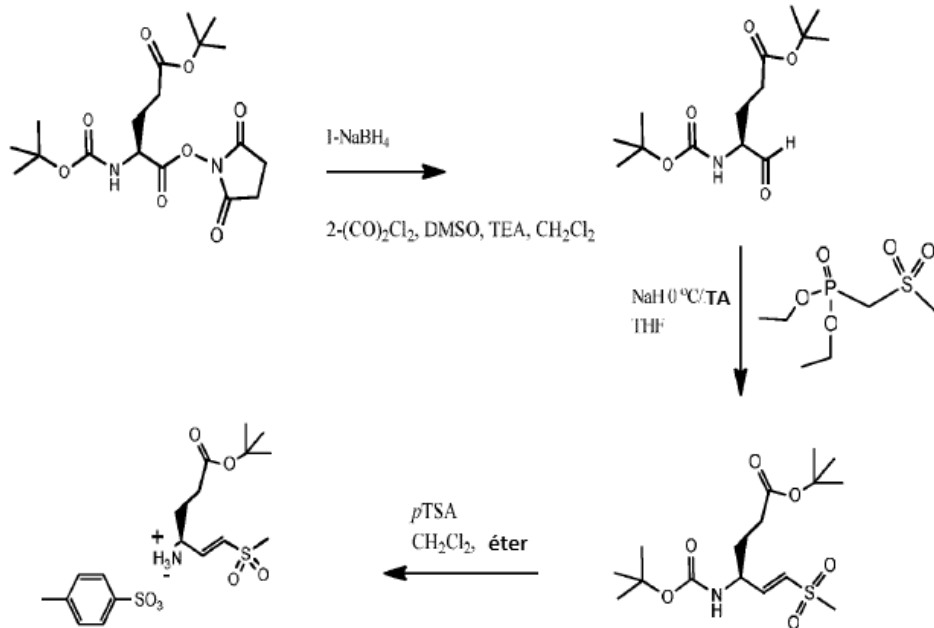


Fórmula 3a

i) Síntesis del brazo derecho

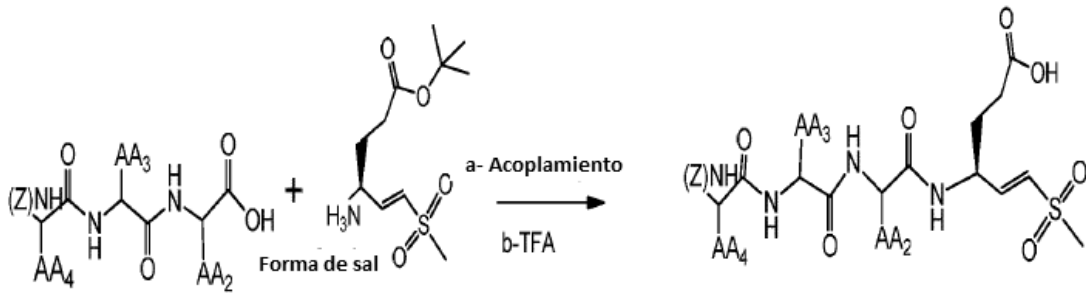
El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es Glu metil vinilsulfona.

- 5 El intermedio común Boc-Glu (B-*tert*-butil)-H se sintetiza a partir de éster de Boc-Glu(B-*tert*-butil)-N-hidroxisuccinimida. El tratamiento del aldehído con el anión sodio de (metilsulfona) metil fosfonato de dietilo da como resultado la correspondiente Boc-Glu (β -*tert*-butil) metilvinilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons.

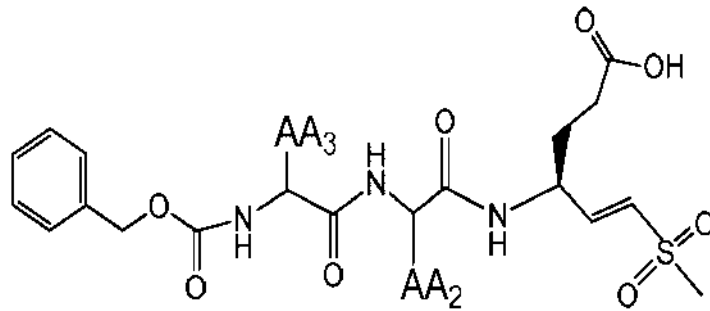


ii) Síntesis de la etapa de acoplamiento

- 10 La etapa de acoplamiento entre la sal de Glu(O-*t*Bu) metil vinilsulfona y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) da como resultado el derivado dipeptídico de Glu metil vinilsulfona.



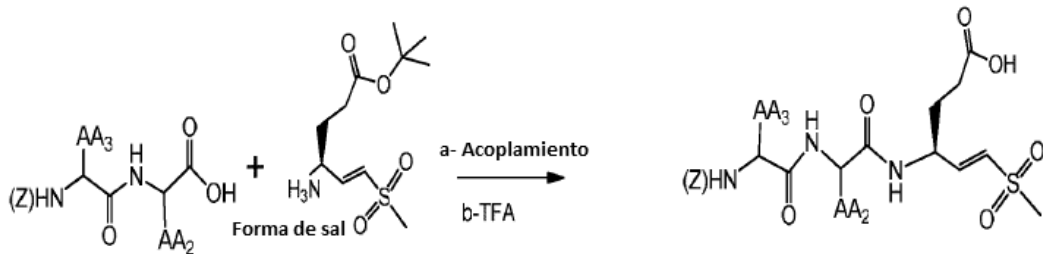
Un compuesto de Fórmula 3b se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación



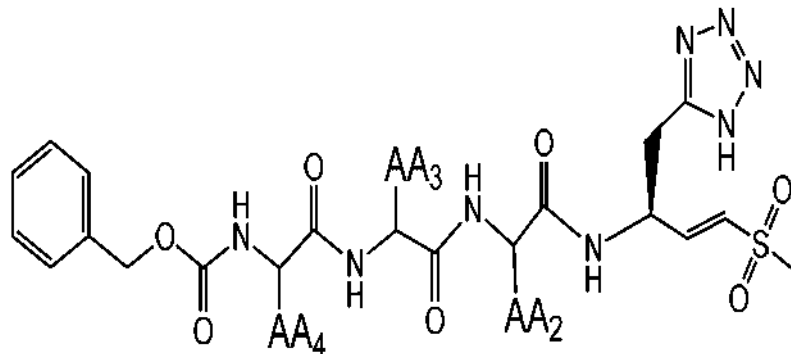
Fórmula 3b

5 i) Síntesis de la etapa de acoplamiento

La etapa de acoplamiento entre la sal de Glu(O-tBu) metil vinilsulfona y el Tri- péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) da como resultado el derivado tripeptídico de Glu metil vinilsulfona.



10 Un compuesto de Fórmula 4a se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación

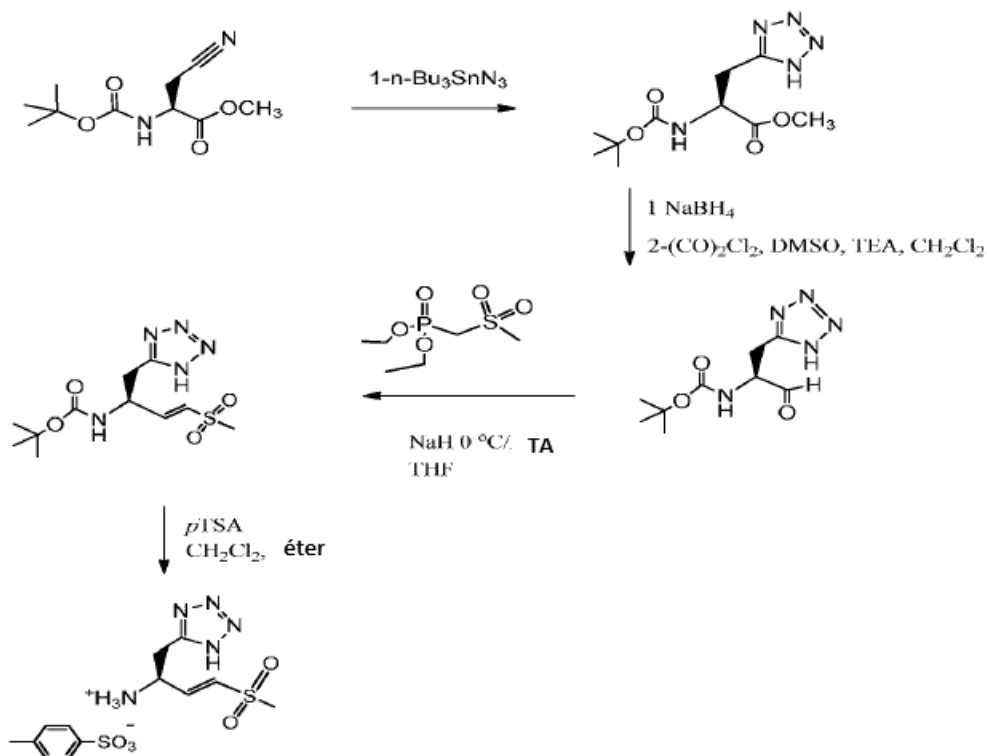


Fórmula 4a

i) Síntesis del brazo derecho

El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es (B-terazolglicina)metil vinilsulfona. El intermedio Boc-(B-terazolGlicina)-H común se sintetiza a partir de Boc-(B-Cinao-Glicina)-OCH₃. El tratamiento del aldehído con el anión sodio de (metilsulfona) metil fosfonato de dietilo podría dar como resultado la correspondiente Boc-(B-teazolglicina)metilvinilsulfona en la forma de Wadsworth y Emmons.

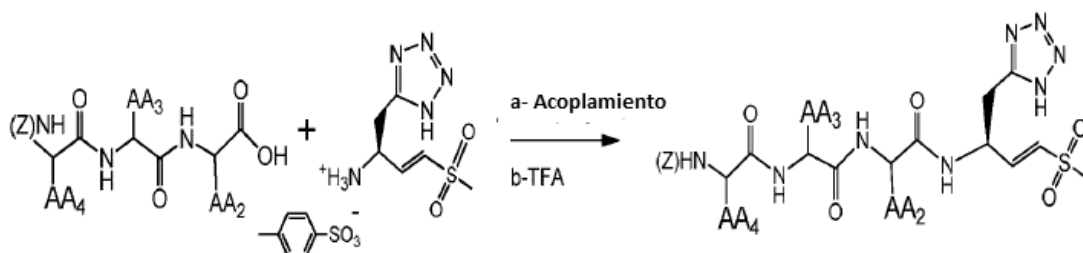
5



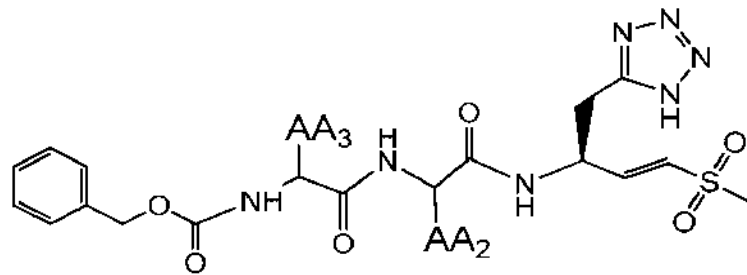
ii) Síntesis de la etapa de acoplamiento

La etapa de acoplamiento entre la sal de B-terazolglicina metil vinilsulfona y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloruro de isobutilo, NMM) podría dar como resultado el derivado tetrapéptido de B-terazolglicina metil vinilsulfona.

10



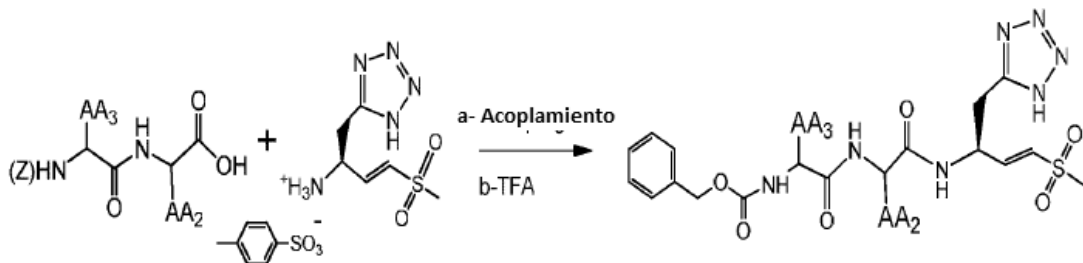
Un compuesto de Fórmula 4b se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación



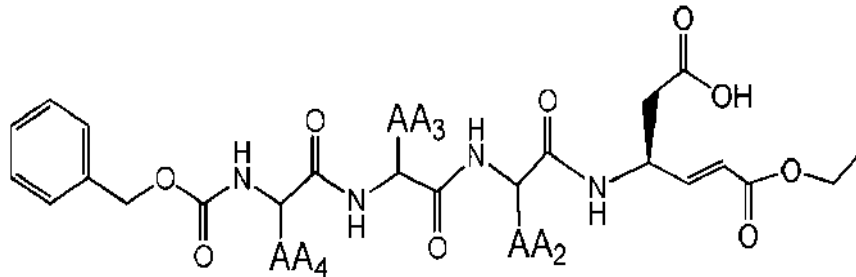
Fórmula 4b

i) Síntesis de la etapa de acoplamiento

5 La etapa de acoplamiento entre la sal de B-terazolglycina metil vinilsulfona y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformato de isobutilo, NMM) podría dar como resultado el derivado tri péptido de B-terazolglycina metil vinilsulfona.



Un compuesto de Fórmula 5a se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación



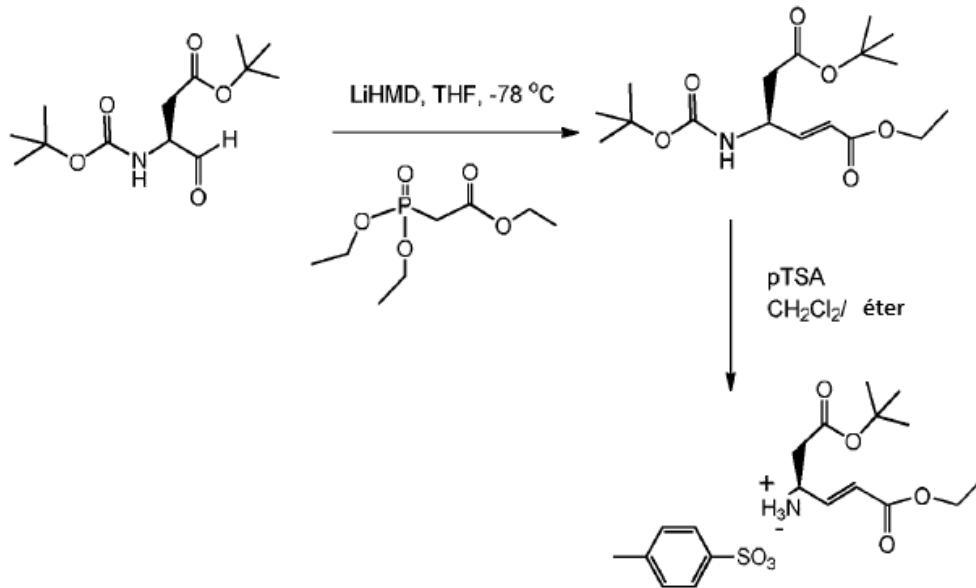
Fórmula 5a

i) Síntesis del brazo derecho

El sustrato suicida propuesto en el siguiente esquema es éster de Asp etilvinilo.

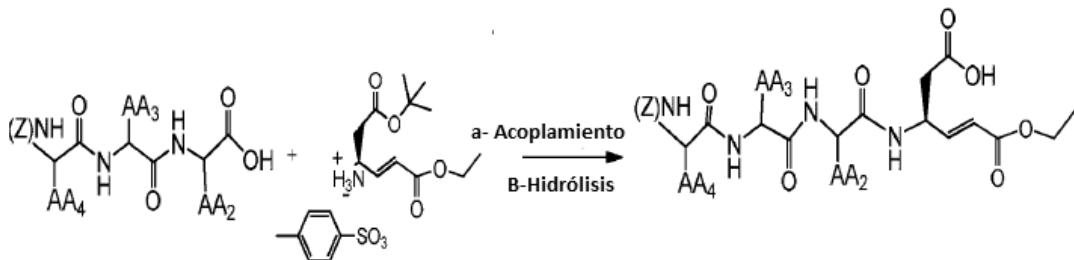
El intermedio común Boc-Asp(B-terc-butil)-H se sintetiza a partir Boc-Asp(B-terc-butil)-N-hidroxisuccinimida éster tal como notifican (Mancuso A y col., 1981, William R. Ewing y col., 1999 y Won Bum Jang. 2004).

15 El tratamiento del aldehído con el anión sodio de trietilfosonoacetato da como resultado el correspondiente éster de Boc-Asp (β-terc-butil) etil vinilo de la forma de Wadsworth y Emmons, 1961 y Palmer y col. 1995.



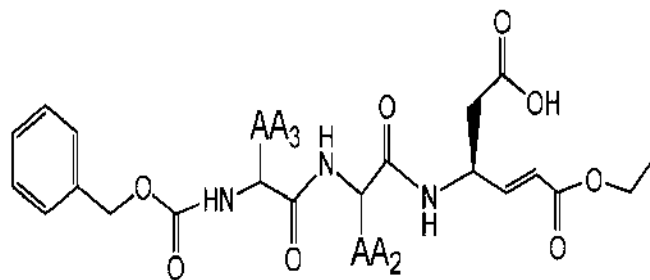
ii) Síntesis de la etapa de acoplamiento

La etapa de acoplamiento entre la sal de Asp etil viniléter y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) da como resultado el derivado tetrapeptídico de Asp etilvinilo.



5

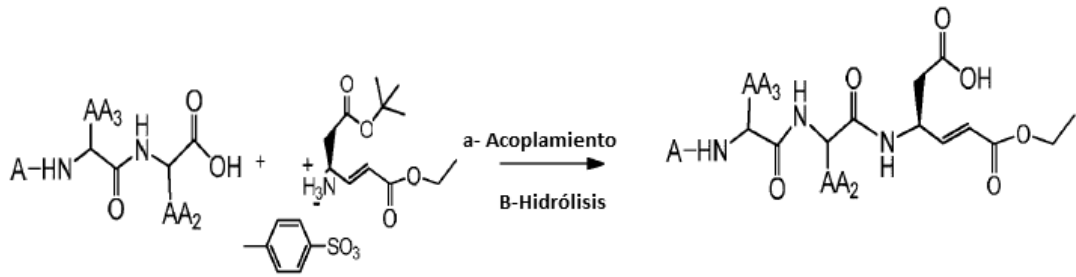
Un compuesto de Fórmula 5b se puede preparar mediante el procedimiento descrito a continuación



Fórmula 5b

i) Síntesis de la etapa de acoplamiento

10 La etapa de acoplamiento entre la sal tetrapeptídica del éster de Asp etilvinilo y el péptido en presencia de reactivos de acoplamiento tales como (cloroformiato de isobutilo, NMM) dio como resultado el tripéptido de Asp etilvinilo.



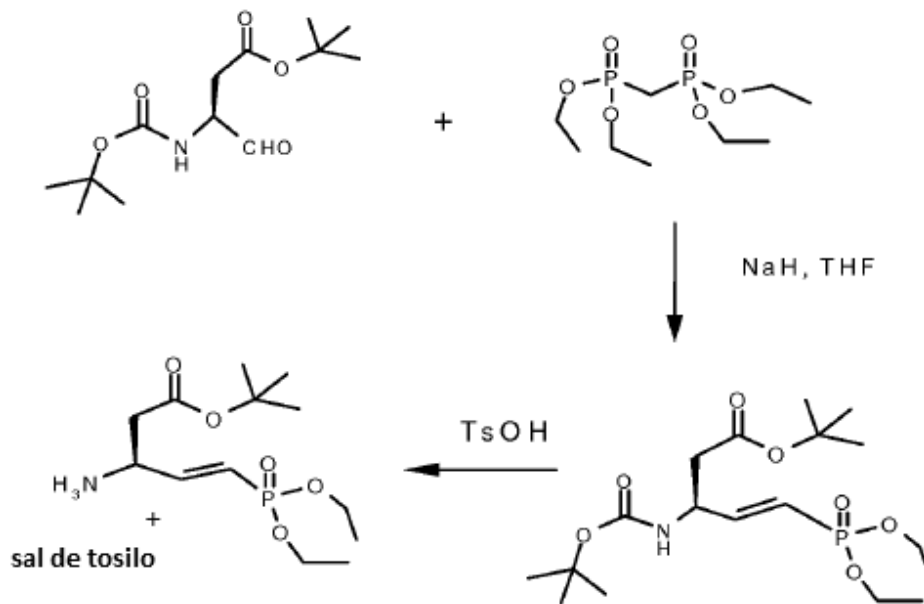
Procedimiento general para generar otro péptido Asp-vinyl con grupos electroatrayentes.

Fosfonatos de 1-vinilo

i) Síntesis del brazo derecho

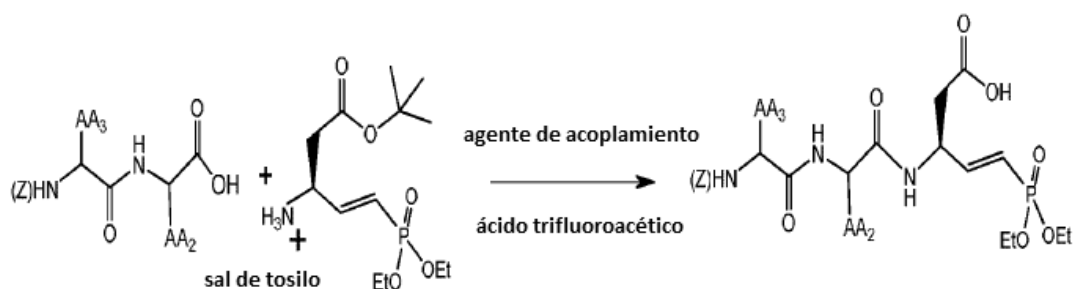
- 5 El tratamiento de Boc-Asp(β-terc-butil)-H con anión sódico de derivados de difosfonato de tetraetilmetileno podría dar como resultado los correspondientes derivados de fosfonato de Boc-Asp (β-terc-butil)vinilo de la manera de Wadsworth y Emmons.

Los derivados de fosfonato de vinilo podrían desprotegerse con ácido de tosilo para formar la sal correspondiente y acoplarse con el péptido apropiado para formar los correspondientes derivados peptídicos de fosfonato de Asp vinilo.



10

ii) Síntesis de la etapa de acoplamiento

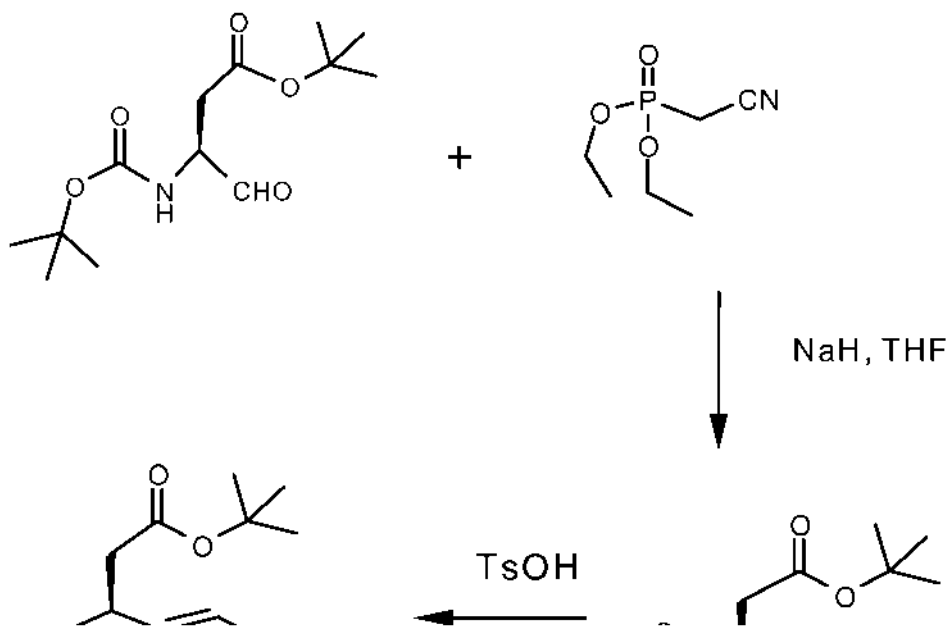


Nitritos de 2-vinilo

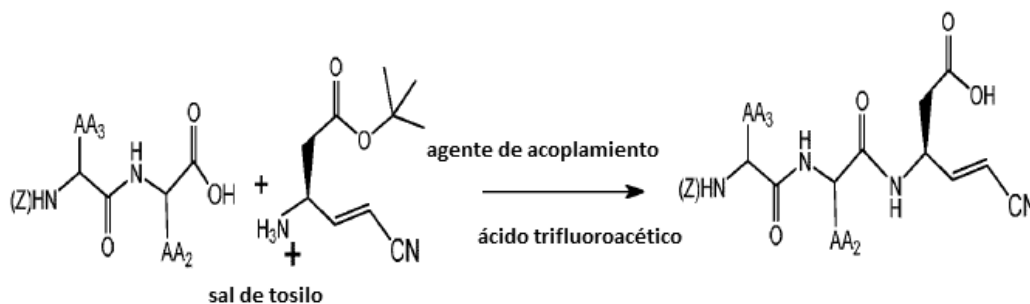
i) Síntesis del brazo derecho

5 El tratamiento de Boc-Asp(β -*tert*-butil)-H con anión de sodio de derivados de cianometilfosfonato de dietil podría dar como resultados los correspondientes derivados de nitritos de Boc-Asp (β -*tert*-butil) vinilo de la manera de Wadsworth y Emmons.

Los derivados de nitritos de vinilo podrían desprotegerse con ácido de tosilo para formar la sal correspondiente y acoplarse con el péptido apropiado para formar los correspondientes derivados peptídicos de nitritos de Asp vinilo



ii) Síntesis de la etapa de acoplamiento



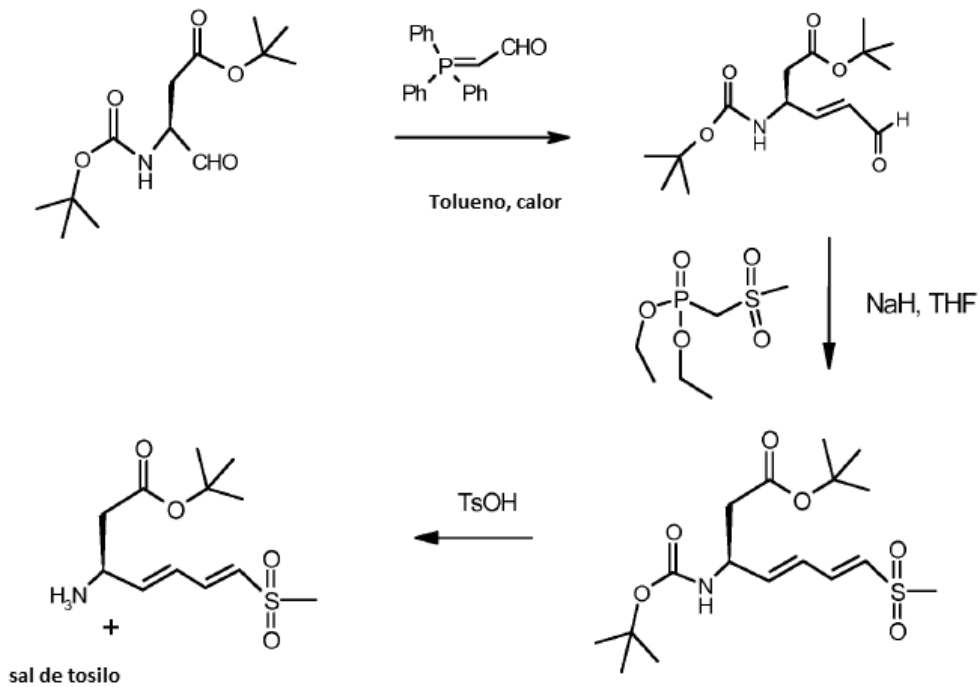
10

3-Dieno sulfona

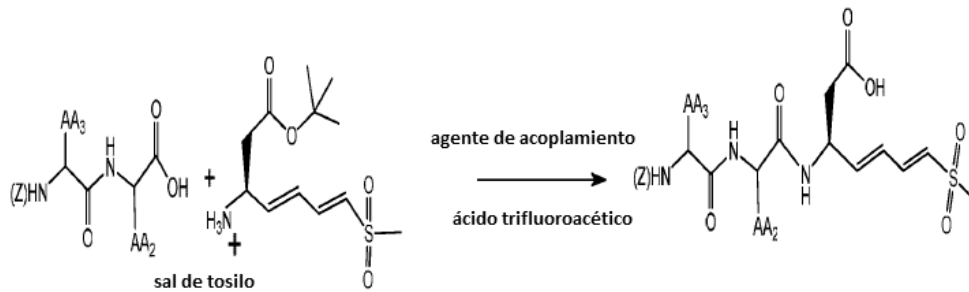
i) Síntesis del brazo derecho

15 El tratamiento de Boc-Asp(β -*tert*-butil)-H con (trifenilfosforaniliden)acetaldehído en tolueno podría dar como resultado los correspondientes derivados de Boc-Asp (β -*tert*-butil) vinil acetaldehído de la manera de Wadsworth y Emmons. El anión de sodio de los derivados del fosfonato de dietil(metilsulfona) podría reaccionar con derivados de Boc-Asp (β -*tert*-butilo)vinilacetaldehído a la manera de Wadsworth y Emmons para formar el correspondiente derivado de dienosulfona cis y trans.

Los derivados de dienosulfona podrían desprotegerse con ácido de tosilo para formar la sal correspondiente y acoplarse con el péptido apropiado para formar los correspondientes derivados peptídicos de Asp dienosulfona.



ii) Síntesis de la etapa de acoplamiento

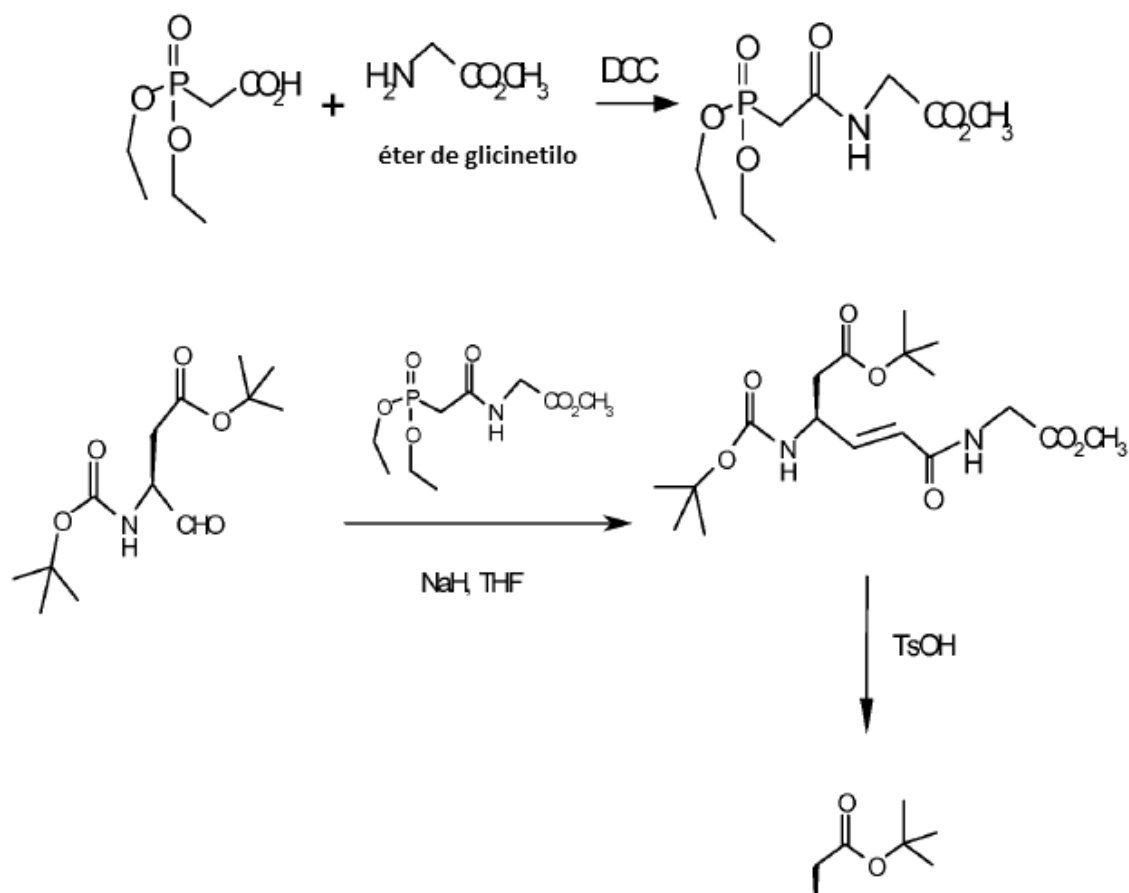


4-Vinil amida

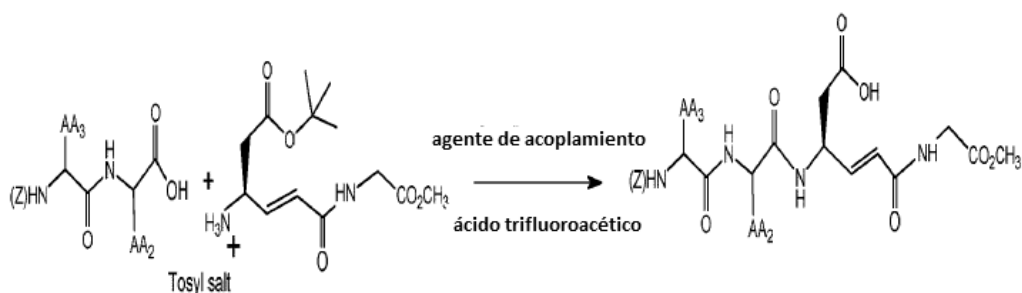
5 i) Síntesis del brazo derecho

La vinilamida se puede obtener acoplado ácido dietil fosfonoacético con aminoácidos naturales y no naturales (Ejemplo: éster metílico de glicina o terc-butilo) para formar el éster metílico de dietilfosfonoacetilglicina que, tras el tratamiento con NaH , reacciona con Boc-Asp (β -terc-butilo)-H para formar la correspondiente Boc-Asp (β -terc-butil) vinilamida. La desprotección con N de Boc-Asp (β -terc-butil) vinilamida seguida de reacción de acoplamiento con el péptido apropiado podría proporcionar los correspondientes derivados peptídicos de Asp vinilamida.

10



ii) Síntesis de la etapa de acoplamiento



D) Desarrollo de inhibidores específicos de la caspasa

- 5 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para diseñar inhibidores de la caspasa. Siguiendo el mismo enfoque que se detalla posteriormente en el presente documento, los expertos en la técnica apreciarán que es pensable mejorar adicionalmente la potencia de los compuestos de Fórmula I, por ejemplo **2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-pro-Asp metilvinilsulfona (Compuesto 6)** inhibe selectivamente la caspasa1 sobre otras caspasas, tales como caspasa2, caspasa 8 y caspasa 3.
- 10 Como es sabido, todas las caspasas escinden sustratos a la derecha del aminoácido ácido aspártico en la posición P1. Sin embargo, la caspasa 3 requiere una Asp adicional en la posición P4, que confiere su especificidad por la caspasa 3. Tal como se muestra en la **Tabla 2**, éster de **Z-Asp-Phg-Val-Aspetilvinilo (compuesto 105)** demostró ser muy potente contra la caspasa3 (27 nM) y potente contra la caspasa1 (1050 nM), la caspasa7 (145 nM), la caspasa 8 (2624 nM), la caspasa9 (994 nM) y la caspasa 10 (592 nM). La clase de péptido de éster de etilvinilo
- 15 mostró también una potencia muy fuerte contra las caspasas.

Como se muestra en **Tabla 3** a partir de ahora en el presente documento, los sustratos suicidas monoapéptidos,

tales como **Asp aclorovinilmetilvinilsulfona, sal de tosilo (compuesto 4)** mostró inhibición contra la caspasa 10 (43 %) a 100 µM.

Los sustratos suicidas dipeptídicos **Z-Val-Asp aclorovinilmetilvinilsulfona (Compuesto 2)** mostraron inhibición contra la caspasa 7 (60 %), caspasa 3 (39 %), caspasa 9 (66 %), caspasa-8 (49 %) y caspasa 10 (48 %) a 100 uM.

5 **Como se muestra en Tabla-2, los compuestos 123 (Z-Val-Glu-Ile-Asp-aclorovinilmetilvinilsulfona) y 124 (éster de Z-Val-Glu-Ile-Aspetilvinilo)** exhibieron inhibición contra la **Caspasa 6** (229 nM) y (293 nM) respectivamente. **El compuesto 126 (éster de Z-Val-Glu-Phe-Asp-etilvinilo)** exhibió inhibición selectiva contra ambos iniciadores de caspasa **Caspasa 8** (79 nM) y **caspasa 10** (2 nM). El compuesto 124 (**éster de Z-Val-Glu-Ile-Asp-etilvinilo**) es un inhibidor de la pan-caspasa.

10 **Z-Asp-t-Leu-Pro-Asp-metilvinilsulfona (compuesto 26)**, demostró ser un inhibidor muy potente de caspasa3 con una CI_{50} 123 nM, caspasa7 (378 nM), caspasa9 (662 nM), caspasa10 (161 nM). La sustitución de t-Leu en la posición P3 por Phg (compuesto 30) afectó a la potencia contra caspasa3 (3410 nM) y más seriamente sobre la actividad de las otras caspasas. La sustitución de t-Leu en la posición P3 (**compuesto 26**) por ciclopropilglicina (compuesto 28) afectó a la potencia contra caspasa3 (7 nM) por siete y más en serio sobre la actividad de las otras caspasas. La sustitución de Pro en la posición P2 por 2-azetidina (**compuesto 32**) no afectó a la potencia contra la caspasa3, pero afectó seriamente a la actividad de las otras caspasas.

Cambios en la posición P4

20 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 caspasa1 en la posición P4 es triptófano. Por lo tanto, **Z-Trp-Glu-Val-Asp-metilvinilsulfona (compuesto 40)** se analizó frente a diferentes caspasas y demostró ser selectivo contra la caspasa1 (26 nM). El aminoácido que ha demostrado encajar bien en los correspondientes bolsillos de la caspasa1 en la posición P3 es ácido glutámico.

25 El P4 del compuesto 26 podría ser reemplazado por una caperuza para generar ek tripéptido EWG (grupo electroatrayente). El reemplazo de ácido aspártico en la posición P4 del compuesto 26 por ácido quinaldico conduce a **2-Quinolincarbonil-t-Leu-pro-Asp metilvinilsulfona (compuesto 6)** que demostró ser muy potente contra caspasa1 (42 nM) y potente contra caspasa4 (1549 nM), caspasa5 (2320 nM). La sustitución de ácido aspártico en posición P4 por 2-Quinolincarbonil-t-Leu-pro-Asp metilvinilsulfona conducen a (**4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-Asp metilvinilsulfona (compuesto 14)** que demostró ser muy potente contra caspasa1 (19 nM) y potente contra caspasa4 (87 nM), caspasa5 (563 nM), caspasa9 (2311 nM), caspasa10 (2671 nM) y caspasa8 (12,8 uM). La sustitución del ácido aspártico vinilsulfona en la posición P1 del compuesto 6 por éster de Asp etilvinilo demostró ser muy potente contra caspasa1 también (31 nM) y mostró una mejor potencia contra caspasa4 (588 nM), caspasa9 y caspasa-10.

30 Estos ejemplos específicos demuestran que es posible hacer un EWG de péptido más corto para dirigirse selectivamente a caspasa1 o dos grupos de caspasas. 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.

D) Aplicaciones farmacéuticas

40 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 cisteína proteasa, incluyendo 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.

45 El término "sujeto" incluye organismos vivos en los que se puede producir una enfermedad mediada por caspasa o que son susceptibles a tales afecciones. El término "sujeto" incluye animales (por ejemplo, mamíferos (por ejemplo, gatos, perros, caballos, cerdos, vacas, cabras, ovejas, 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. Incluso más preferentemente, el sujeto es un paciente humano que necesita tratamiento.

55 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, -13, -14 tiene un papel significativo. En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por caspasa implica principalmente caspasas ejecutoras (caspasa3, 6, 7). En otra realización, la enfermedad mediada por caspasa implica principalmente caspasas iniciadoras (caspasa 2, 8, 9, 10). En otra realización, la enfermedad mediada por caspasa implica principalmente caspasas proinflamatorias (caspasa1, 4, 5). 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 o más caspasas específicas que pertenecen a dos grupos de caspasas diferentes.

Los ejemplos de enfermedades mediadas por cisteína proteasa y enfermedades mediadas por caspasa según 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, osteoartritis, pancreatitis, asma, síndrome de dificultad respiratoria, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo al trasplante de órganos, osteoporosis, leucemias y trastornos relacionados, enfermedades relacionadas con el mieloma múltiple, cáncer, cáncer metastásico, cáncer de pulmón, 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.

Como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevención" pretende hacer referencia, al menos, a la reducción de la probabilidad del riesgo (o susceptibilidad) de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, causar al menos uno de los síntomas clínicos 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, curado, cicatrizar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, empeorar menos, mejorar, mejorar o afectar a de la enfermedad o afección, 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 afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducción; remisión; disminución de la tasa de empeoramiento; disminución de la gravedad de la enfermedad; estabilización, disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el sujeto; ralentización en la velocidad de degeneración o declive; haciendo que el punto final de degeneración sea menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental de un 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 procedimientos, compuestos y composiciones para la prevención y/o el 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 un procedimiento para la profilaxis o 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 es de particular interés un procedimiento para el tratamiento de la apoptosis excesiva afectada por la actividad de caspasas en una célula o un tejido, que comprende poner en contacto la célula o el tejido con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de caspasas según la invención (o una composición farmacéutica) que comprende el mismo).

También es de particular interés un procedimiento para efectuar o estimular la supervivencia y proliferación de células madre al evitar que algunas de las células madre entren en un ciclo de apoptosis parcial o completo. El procedimiento para cultivar una gran cantidad de células madre puede implicar una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de caspasas según la invención (o una composición farmacéutica que comprende los mismos) y un medio para cultivar células madre.

También es de particular interés el uso de compuestos de la presente invención para efectuar o estimular la supervivencia y proliferación de células madre al evitar que algunas de las células madre entren en un ciclo de apoptosis parcial o completo. Esta modalidad de tratamiento implica administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de caspasas según la invención (o una composición farmacéutica que comprende los

mismos) para afectar o estimular la supervivencia y proliferación de células madre en el paciente.

Aunque se centra en las caspasas, el presente documento no es tan limitado. Por ejemplo, se puede pensar que los compuestos de la invención son también eficaces para inhibir familias de proteasas adicionales, 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 del procedimiento, 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).

En determinadas realizaciones, 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 útiles en la prevención y/o tratamiento de diferentes enfermedades y afecciones en un sujeto, incluyendo enfermedades mediadas por cisteína proteasa y/o enfermedades mediadas por caspasa, tales como sepsis, infarto de miocardio, cáncer, atrofia tisular, isquemia, accidente cerebrovascular isquémico, lesión de médula espinal (LME), lesión cerebral traumática (LCT) y enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple (EM), ELA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington).

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 afección concretos, es suficiente para efectuar el tratamiento o la prevención de dicho trastorno, enfermedad o afección. 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, el sexo y la alimentación del sujeto, el momento de administración, la vía 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 que padece el sujeto. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede depender de los parámetros hematológicos del sujeto (por ejemplo, perfil lipídico, 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.

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 I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-IIIA5 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 del mismo.

"*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 inyectables (USP); vehículos acuosos, tales como, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de

dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactato; 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, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico y 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 algunos casos, las composiciones de la divulgación comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-IIIA5 como se ha descrito anteriormente en el presente documento, preferentemente, el compuesto 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-pro-Asp metilvinilsulfona (6); 4-amino-3-clorobenceno carbonil-*t*-Leu-Pro-Asp metilvinilsulfona (14), Z-Asp-*t*-Leu-Pro-Asp-metilvinilsulfona (26), Z-Asp-*t*-Leu-(Azetidín-2-carbonil)-Asp-metilvinilsulfona (32), Z-Asp-Trp(N-Me)-Val-Asp-metilvinilsulfona (36), Z-Val-Glu-Ile-Asp-metilvinilsulfona (38), Z-Trp-Glu-Val-Asp-metilvinilsulfona (40), éster de Z-Asp-Phg-Val-Asp etilvinilo (105), éster de 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Pro-Asp etilvinilo (118) o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco, del mismo.

En algunas realizaciones, la divulgación 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 I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-IIIA5 como se define en el presente documento.

En algunos casos, 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 I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-IIIA5 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, 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, incluyendo formulaciones de liberación sostenida y de liberación controlada.

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 de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la farmacoepia. 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 vehículo 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, no tiene recubrimiento); (b) estar recubierto, por ejemplo, para proporcionar una liberación sostenida del fármaco a lo largo del tiempo; o (c) estar recubierto con un recubrimiento entérico para una mejor tolerabilidad gastrointestinal. El recubrimiento 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. Tales formas de dosificación incluyen, típicamente, uno o más de ftalato acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, etilcelulosa, ceras y shellac.

En las formas de dosificación 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 y ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio,

almidón de patata o tapioca, ácido alginico, algunos silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, 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 de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y sus mezclas; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, 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 y 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 sódica, tragacanto y alginato de sodio; agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y conservantes típicos incluyen metil paraben y benzoato de sodio. 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 secado al vacío y liofilización, que da un polvo del principio activo (es decir, el agente terapéutico) más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo previamente esterilizada mediante filtración.

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 de dosificación 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 goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa y hidroxipropilmetil celulosa. También se pueden incluir emolientes, 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, por vía 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.

5 Además de los sistemas de administración de fármacos tradicionales (administración oral, subcutánea, intravenosa (IV), intraperitoneal (IP)), la administración intranasal de fármacos puede constituir una alternativa adecuada para administrar los compuestos de la invención directamente en el SNC (revisiones críticas en *therapeutic Drug Carrier Systems* 23(4): 319-347, 2006).

10 La administración intranasal de fármacos permite que se administren ciertos fármacos a dosis bajas, evitando el metabolismo de primer paso hepático con efectos secundarios mínimos, mejorando la rentabilidad y el cumplimiento del paciente. La administración intranasal permite liberar el fármaco que no atraviesa la BHE en el sistema nervioso central en minutos. También administra directamente fármacos que cruzan la BHE al cerebro. Esto se debe a la conexión única que proporcionan los nervios olfatorio y trigémino entre el cerebro y el entorno externo (Patentes recientes sobre administración y formulación de fármacos 2008, 2, 25-40).

15 La formulación de la invención adecuada para administración intranasal puede implicar un agente gelificante o vehículos formadores de gel tales como hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, poli(vinilpirrolidona); poli(óxido de etileno); ácido poli(ácido acrílico) reticulado y quitosano. Dichos agentes pueden aumentar el tiempo de residencia y la absorción del (de los) compuesto (s) de la invención en la cavidad nasal. Cosolventes tales como alcohol etílico de glicoles, éter monoetílico de dietilenglicol, glicéridos de cadena media y labrasol son ejemplos de agentes que pueden usarse para mejorar la solubilidad. También se puede considerar el uso de tensioactivos o ciclodextrinas tales como hidroxipropil-B-ciclodextrina en combinación con potenciadores de la absorción lipofílica. Otra formulación intranasal implica liposomas catiónicos, microesferas, nanopartículas. Con independencia del procedimiento de la formulación usado, también puede agregarse agentes tamponantes e inhibidores de proteasa.

25 El procedimiento de tratamiento de los descritos en el presente documento también pueden incluir 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 divulgación 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 I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5 y el segundo agente es para la prevención o tratamiento de cualquiera de un trastorno o enfermedad anteriormente indicado en el presente documento. 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).

45 Por consiguiente, en el presente documento se describe un procedimiento para prevenir, reducir o eliminar un síntoma o complicación de una cualquiera de las enfermedades o dolencias anteriormente mencionadas. El procedimiento comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, 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. El primer agente es un compuesto como se define en las reivindicaciones.

F) Ensayos de cribado

55 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 se marcan o etiquetan (por ejemplo, se marcan fluorescentemente o radiactivamente, etiqueta de afinidad). Los compuestos radiomarcados o fluorescentes 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.

5 Los compuestos de la invención también se pueden usar como competidores para cribar candidatos farmacológicos o compuestos de ensayo adicionales. 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 y polinucleótido, para analizar su bioactividad.

10 Normalmente, las señales que se detectan en el ensayo (por ejemplo, *in vitro*, *in vivo* y/o diagnósticas) pueden incluir fluorescencia, transferencia de energía de resonancia, fluorescencia resuelta en tiempo, radiactividad, polarización de fluorescencia, resonancia de plasma, o quimioluminiscencia, dependiendo de la naturaleza del marcador. Los marcadores detectables de utilidad para llevar a cabo dichos ensayos en la presente invención incluyen un marcador fluorescente, tal como fluoresceína, verde Oregon, dansilo, rodamina, tetrametil rodamina, rojo texas, Eu³⁺; un marcador quimioluminiscente tal como luciferasa; marcadores colorimétricos; marcadores enzimáticos; o radioisótopos como tritio y I¹²⁵. Las etiquetas de afinidad, que pueden ser útiles para realizar los ensayos de exploración de la presente invención, incluyen biotina y polihistidina.

15 **F) Kits**

El (los) compuesto (s) de la invención se pueden envasar como parte de un kit, 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.

20 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.

30 Un kit típico que se describe en el presente documento comprende una forma de dosificación unitaria de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5 tal como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una forma de dosificación 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.

35 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.

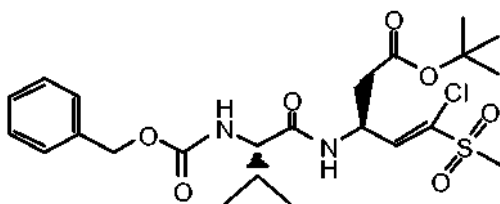
40 Los kits pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si un principio activo se proporciona en una forma sólida que se debe reconstituir para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente 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.

Ejemplos

45 Los Ejemplos definidos más adelante en el presente documento proporcionan procedimientos ilustrativos para preparar algunos compuestos representativos abarcados de una manera general por las Fórmula I, II, IA-VA, IVA1-IVA5, IIIA1-III A5. 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*.

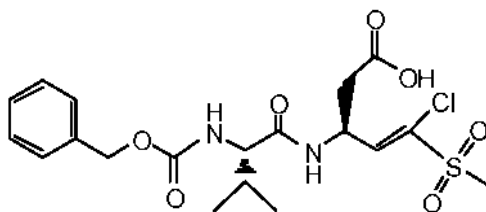
50 **Ejemplo de referencia 1: Síntesis del compuesto 2 (Cbz-Val-Asp aclorovinilmetilvinilsulfona)**

a) Síntesis de Cbz-Val-Asp(O-tBu) aclorovinilmetilvinilsulfona



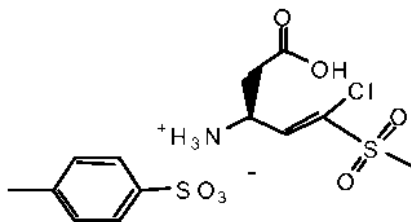
Se disuelve Z-Val-OH (20 mg, 0,0795 mmol) en una mezcla de THF y DMF (0,45 ml/0,10 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -18°C (baño de hielo/MeOH, antes de añadir gota a gota N-metil morfolina (9,5 μl), seguido 3 minutos después por la adición gta a gota de cloroformiato de isobutilo (11 μl). La mezcla se agitó durante 10 minutos (el baño de hielo se cambió tras 8 minutos cuando la temperatura del baño descendió a -13°C). A continuación, la sal de tosilo de Asp (β -terc-butil) achorovinilmetil vinilsulfona (38 mg, 1 equiv.) se añadió de una sola vez, seguido de la adición gota a gota de N-metil morfolina (9,5 μl). La mezcla se agitó durante 35 minutos, después se diluyó con 5 ml de diclorometano y se inactivó con la adición gota a gota de agua (1 ml) a -12°C . La mezcla se agitó durante 2 minutos a -12°C y 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con diclorometano (8 ml). La capa acuosa se lavó con diclorometano (2×8 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad, luego se añadió a la muestra de columna Biotage (10 g). La purificación se lleva a cabo primero con acetato de etilo/hexano (40 %, 12 CV) para proporcionar 28 mg de Z-Val-Asp(O-tBu) achorovinilmetilvinilsulfona, obtenido como isómero E. RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ : 7,40-7,30 (m, 5H); 7,05 (d, 1H, J = 8,60 Hz); 5,11-5,06 (m, 3H); 3,89 (d, 1H, J = 7,15 Hz); 3,09 (s, 3H); 2,74-2,65 (m, 2H); 2,03 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 0,95 (dd, 6H, J = 2,40, 6,80 Hz).

b) Síntesis de Cbz-Val-Asp achorovinilmetilvinilsulfona



Se disolvió Z-Val-Asp(O-tBu) achorovinilmetilvinilsulfona (27 mg) en diclorometano (0,7 ml) durante 4 minutos, seguido de la adición rápida de ácido tricloroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (6 ml), y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter (6 ml) y el procedimiento se repitió dos veces. El sólido obtenido se lavó con éter (2×1 ml). El filtrado se retiró y el precipitado se secó para dar 20 mg del compuesto deseado. RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ : 7,40-7,29 (m, 5H); 7,10 (d, 1H, J = 8,50 Hz); 5,17-5,06 (m, 3H); 3,90 (d, 1H, J = 6,55 Hz); 3,09 (s, 3H); 2,87-2,68 (m, 2H); 2,10-2,02 (m, 1H); 0,95 (m, 6H).

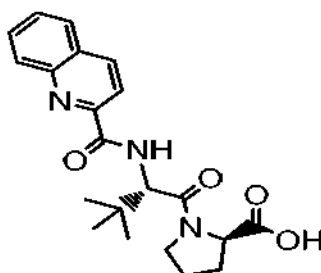
25 Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 4 (Asp achorovinilmetilvinilsulfona, sal de tosilo)



Se disolvió la sal de tosilo de (β -terc-butil) achorovinil metilsulfona (15 mg) en diclorometano (0,5 ml) durante 4 minutos, seguido de la adición rápida de ácido tricloroacético (0,7 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 sólido obtenido se lavó con éter ($2 \times 0,6$ ml). El filtrado se retiró y el precipitado se secó para dar el compuesto deseado. RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ : 7,74-7,72 (m, 2H); 7,25 (d, 2H, J = 7,90 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 9,00 Hz); 4,63-4,57 (m, 1H); 3,18 (s, 3H); 2,93 (d, 2H, J = 6,15 Hz); 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 6 (2-Quinolina carbonil-t-Leu-P,lo/ro-Asp metilvinilsulfona)

35 a) 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-OH

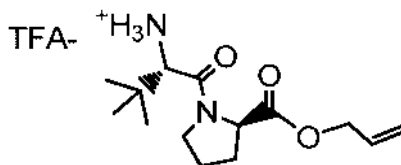


a1) Síntesis de la sal de TFA de Pro-OAlil

5 Boc-Pro-OH (1,5 g, 6,97 mmol) en diclorometano y DMF (35 ml/3 ml) se añadieron secuencialmente alcohol de alilo (0,5 ml, 1,05 equiv.), seguido de DMAP (0,085 g, 0,1 equiv.); 4-N-metil morfolina ((0,82 ml, 1,06 equiv.) y EDC (1,4 g, 1,05 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 horas a TA y después se diluyó con diclorometano (40 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 * 20 ml) se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto obtenido se purificó en columna Biotage (50 g) usando un gradiente de acetato de etilo/hexano (5 al -40 %) para obtener 1,53 g del compuesto deseado.

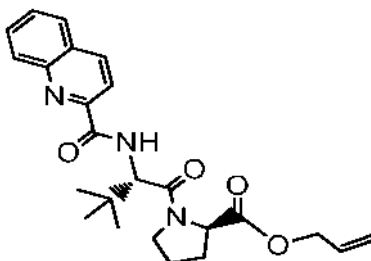
10 1.53 g (6.01 mmol) del material bruto anterior (Boc-Pro-Oalilo) se solvató en una solución de diclorometano (10 ml), seguido de la adición lenta de TFA (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se evaporó a sequedad y se co-evaporó con diclorometano (3 x 20 ml), luego se mantuvo a mayor vacío durante 2 horas para obtener 1,6 g de sal de TFA Pro-OAlilo.

a2) Síntesis de la sal de TFA de t-Leu-Pro-OAlilo

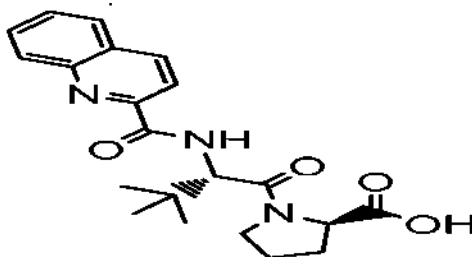


15 Una solución de *la sal de TFA de Pro-OAlilo* (0,858 g, 1 equiv.) en DMF (8 ml) se añadió N,N-diisopropil etilamina (0,56 ml, 1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió a una solución de Boc-t-Leu-OH (0,75 g, 3,21 mmol) en 6 ml de DMF. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió HOBt anhidro (0,434 g, 1 equiv.), seguido de EDC (0,675 g; 1,1 equiv.) en DMF (2 ml, como una suspensión), el vial of EDC se lavó con DMF (2 * 2 ml) y se añadió a la solución. La mezcla se agitó durante 22 horas (0°C a TA). La DMF se evaporó al vacío. Después se diluyó con EtOAc (60 ml), la capa orgánica se lavó con H₂SO₄ 2N (3 * 10 ml), después con K₂CO₃ (7,5 % p/p) (3 * 10 ml), a continuación con salmuera (1 * 10 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se eliminó por filtración y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó en columna Biotage (50 g) usando un gradiente de acetato de etilo/hexano (7-60 %) para obtener 0,43 g del Boc-t-Leu-Pro-OAlilo deseado. Este compuesto se solvató en una solución de diclorometano (2,5 ml), seguido de la adición lenta de TFA (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se evaporó a sequedad y se coevaporó con diclorometano (3 x 8 ml), luego se mantuvo a alto vacío durante 2 horas para obtener 0,446 g de sal de TFA de t-Leu - Pro-OAlilo

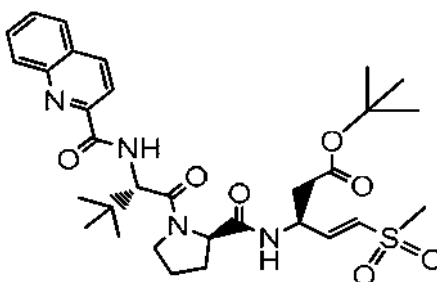
a3) Síntesis de 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-OAlilo



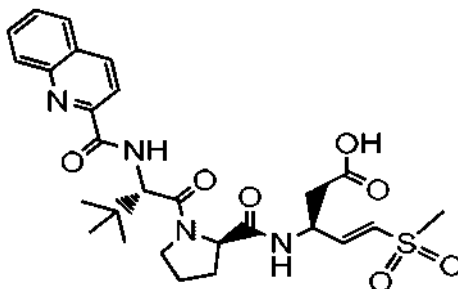
30 Una solución de la sal de TFA de t-Leu-Pro-OAlilo (0,228 g, 1 equiv.) en DMF (0,84 ml) se añadió N,N-diisopropil etilamina (0,1 ml, 1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió a una solución de ácido quináldico (0,104 g, 0,6 mmol) en 0,55 ml de DMF. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió HOBt anhidro (0,082 g, 1 equiv.), seguido de EDC (0,125 g; 1,1 equiv.) en DMF (0,42 ml, como una suspensión), el vial of EDC se lavó con DMF (2 * 0,3 ml) y se añadió a la solución. La mezcla se agitó durante 22 horas (0°C a TA). La DMF se evaporó al vacío. Después se diluyó con EtOAc (10 ml), la capa orgánica se lavó con ácido cítrico 0,5 M (3 * 3 ml), después con K₂CO₃ (7,5 % p/p) (3 * 3 ml), a continuación con salmuera (1 * 3 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se eliminó mediante filtración y el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto deseado (0,164 g).

a4 Síntesis de 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Pro-OH

2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Pro-OAlilo (0,164 g; 0,387 mmol) se coevaporó con THF a sequedad (2 * 2 ml), después se disolvió en argón en THF seco (4,6 ml, sn inhibidor). El disolvente se desgasificó tres veces en argón (3 min+2+2) antes de la adición gota a gota de morfolina (0,169 ml, 5 equiv.), seguido de la adición de Tetrakis de una sola vez (45 mg, 0,1 equiv.). La mezcla se purgó en argón durante 3 minutos, la reacción se realizó en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se diluyó con éter (5 ml), seguido de ácido cítrico 0,5M (5 ml). La mezcla se agitó durante 3 minutos, después se extrajo. La capa acuosa se lavó con éter (3 * 6 ml), después se combinó. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 ml), se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre sílice normal, una columna Biotage (10 g) usando un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ (10-100 %) para obtener 0,092 g de 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Pro-OH. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 8,51 (d, 1H, J = 8,15 Hz); 8,23-8,17 (m, 2H); 8,04-8,01 (m, 1H); 7,88-7,85 (m, 1H); 7,74-7,72 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 4,51-4,47 (m, 1H); 4,04-3,99 (m, 1H); 3,89-3,84 (m, 1H); 2,35-2,00 (m, 4H); 1,20 (s, 9H).

a5) Síntesis del compuesto 5 (2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-pro-Asp(O-*t*Bu)metilvinilsulfona)

Se disuelve 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Pro-OH (25 mg, 0,065 mmol) en una mezcla de THF y DMF (0,45 ml/0,1 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -18 °C (baño de hielo/MeOH, antes de añadir gota a gota N-metil morfolina (8 µl), seguido 3 minutos después por la adición gta a gota de cloroformiato de isobutilo (9,5 µl). La mezcla se agitó durante 10 minutos (el baño de hielo se cambió tras 8 minutos cuando la temperatura del baño descendió a -13 °C). A continuación, la sal de tosilo de Asp (β-*terc*-butil) metil vinil sulfona (29,5 mg, 1 equiv.) se añadió de una sola vez, seguido de la adición gota a gota de N-metil morfolina (8 µl). La mezcla se agitó durante 35 minutos, después se diluyó con 6 ml de diclorometano y se inactivó con la adición gota a gota de una solución saturada de bicarbonato sódico (1 ml) a -12 °C. La mezcla se agitó durante 2 minutos a -12 °C y 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con diclorometano (5 ml). La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 * 6 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se añadió a la muestra de la columna Biotage (10 g). La purificación se lleva a cabo primero con acetato de etilo/hexano (40 %, 12 CV), después con diclorometano/metanol (0 a 15 %, 10 CV) para proporcionar 36 mg de 2-quinolina carbonil-*t*-Leu-Pro-Asp(O-*t*Bu)-metilvinilsulfona obtenida como isómero E.

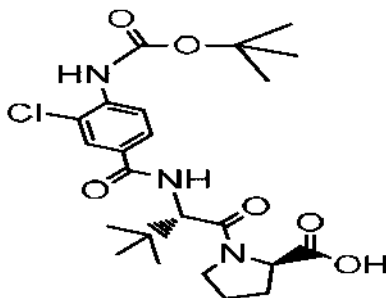
a6) Síntesis de 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-pro-Asp metilvinilsulfona

Se disolvió 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-pro-Asp(O-*t*Bu) metilvinilsulfona (34 mg) en diclorometano (0,6 ml) durante 4 minutos, seguido de la adición rápida de ácido tricloroacético (0,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

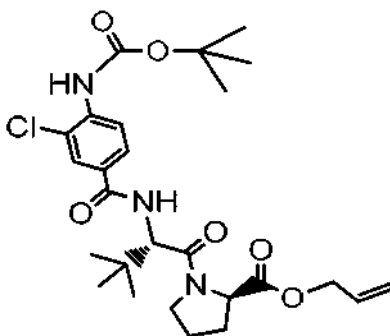
durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (6 ml), y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter (6 ml) y el procedimiento se repitió dos veces. El sólido obtenido se lavó con éter (2 * 1 ml). El filtrado se retiró y el precipitado se secó para dar 32 mg del compuesto deseado. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 8,52 (d, 1H, J= 8,20 Hz); 8,22 (d, 1H, J=8,50 Hz); 8,18 (d, 1H, J= 8,50 Hz); 8,03 (d, 1H, J= 7,68 Hz); 7,89-7,85 (m, 1H); 7,74-7,71 (m, 1H); 6,94-6,90 (m, 1H); 6,77-6,71 (m, 1H); 4,92 (s, 1H); 4,45-4,42 (m, 1H); 4,06-4,02 (m, 1H); 3,86-3,82 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,92-2,70 (m, 2H); 2,35-1,90 (m, 4H); 1,14 (s, 9H).

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 14 ((4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-metilvinilsulfona)

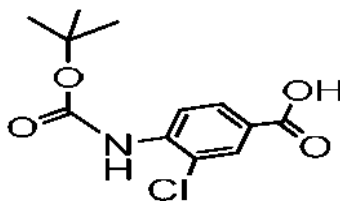
a) Síntesis de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenceno carbonil-t-Leu-Pro-OH



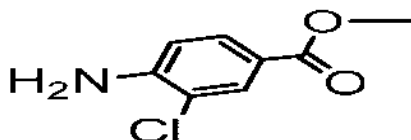
10 a1) Síntesis de (4-(terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-OAlilo



a1a) Síntesis de ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenzoico



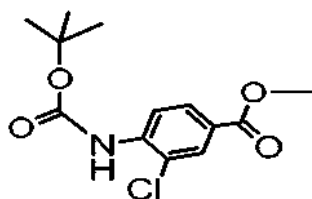
a1b) Síntesis de 4-amino-3-clorobenzoato de metilo



15 Al ácido 4-amino-3-clorobenzoico en metanol (10 ml) se añadió H₂SO₄ c (0,3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en presencia de una trampa Deen durante el fin de semana. Se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, después se diluyó con diclorometano. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (12 ml) (12 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el éster deseado.

20

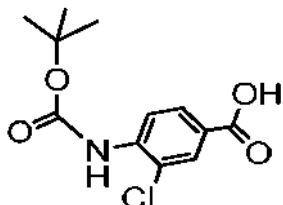
a1c) Síntesis de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenzoato de metilo



Etapa 1: Se disolvió 4-amino-3-clorobenzoato de metilo (1,24 g, 6,68 mmol) en THF (20 ml), seguido de anhídrido Boc (20,4 ml, 1M en THF) y DMAP (0,1 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora 15 minutos, después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente antes de evaporar a sequedad.

5 Etapa 2: El producto en bruto obtenido se disolvió en MeOH (40 ml), se añadió K₂CO₃ (2,3 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, después se diluyó con éter (100 ml) y se lavó con salmuera (3*30 ml), seguido de ácido cítrico 0,5 M (10 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se eliminó mediante filtración y se purificó en columna Biotage de gel de sílice para obtener el compuesto deseado.

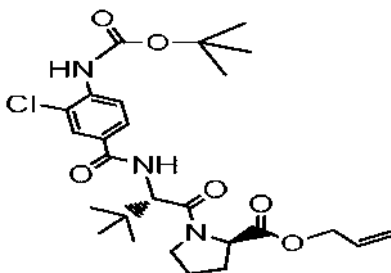
10 a1d) Síntesis de ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenzoico



Se disolvió 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenzoato de metilo (0,189 g, 0,66 mmol) en THF (2,4 ml) y se dejó que alcanzara los 0 °C. Se añadió LiOH 1M (0,72 ml, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con ácido cítrico 0,5 M (10 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se eliminó por filtración y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó en columna de sílice Biotage, usando gradiente (diclorometano /metanol, 0-15 %) para obtener el ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenzoico deseado.

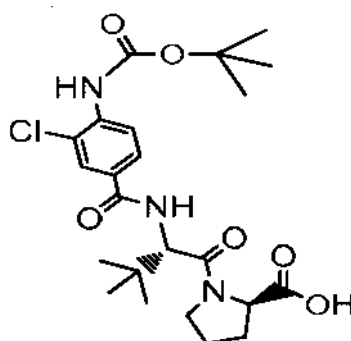
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8,36 (d, 1H, J = 8,75 Hz); 8,11 (m, 1H); 8,01 (m, 1H); 1,58 (m, 9H).

a1e) Síntesis de (4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-OAlilo



20 Una solución de sal de TFA de t-Leu-Pro-OAlilo (0,157 g, 1 equiv.) en DMF (0,6 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,069 ml, 1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió a una solución de ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenzoico (0,111 g, 0,41 mmol) en 0,4 ml de DMF. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió HOBt anhidro (0,056 g, 1 equiv.), seguido de EDC (0,087 g; 1,1 equiv.) en DMF (0,3 ml, como una suspensión), El vial de EDC se lavó con DMF (2 * 0,2 ml) y se añadió a la solución. La mezcla se agitó durante 22 horas (0°C a TA). La DMF se evaporó al vacío. Después se diluyó con EtOAc (15 ml), la capa orgánica se lavó con ácido cítrico 0,5 M (3 * 3 ml), después con K₂CO₃ (7,5 % p/p) (3 * 3 ml), a continuación con salmuera (1 * 3 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se eliminó por filtración y se concentró a sequedad. El producto en bruto obtenido se purificó en usando un gradiente de acetato de etilo/hexano (0-40 %) para obtener el compuesto deseado (0,1 g).

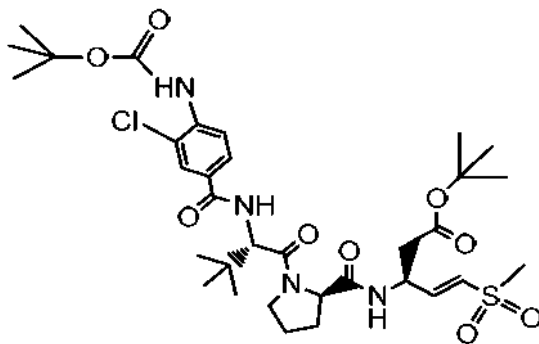
a2 Síntesis de 4-terc-butoxycarbonilamino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-OH



El mismo procedimiento para obtener 1,5-Naftiridin-2-carbonil-t-Leu-Pro-OH

RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 8,08 (d, 1H, J = 9,12 Hz); 7,93 (d, 1H, J = 2,00 Hz); 7,80-7,77 (m, 1H); 4,90 (s, 1H); 4,45-4,43 (m, 1H); 4,00-3,96 (m, 1H); 3,83-3,79 (m, 1H); 2,31-1,98 (m, 4H); 1,56 (s, 9H); 1,15 (s, 9H).

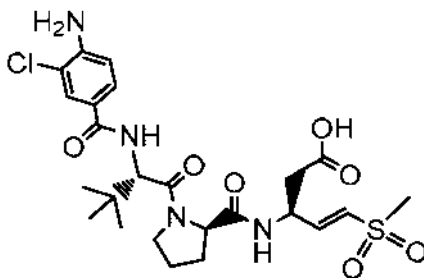
- 5 a3) Síntesis de (4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenceno carbonil-t-Leu-Pro-metilvinilsulfona.



Mismo procedimiento para obtener (1,5-Naftiridin-2-carbonil)-t-Leu-Pro-Asp(O-tBu)metilvinilsulfona

- 10 RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 8,08 (d, 1H, J = 8,50 Hz); 7,93 (d, 1H, J = 2,05 Hz); 7,80-7,77 (m, 1H); 6,87 (dd, 1H, J = 4,8, 15,20 Hz); 6,74 (dd, 1H, J = 1,65, 15,20 Hz); 4,90 (s, 1H); 4,44-4,41 (m, 1H); 4,02-4,00 (m, 1H); 3,79-3,77 (m, 1H); 3,30 (m, 1H, oculto); 3,01 (s, 3H); 2,79 (dd, 1H, J = 6,80, 16,00 Hz); 2,68 (dd, 1H, J = 7,05, 16,00 Hz); 2,28-1,94 (m, 4H); 1,56 (s, 9H); 1,49 (s, 9H); 1,15 (s, 9H).

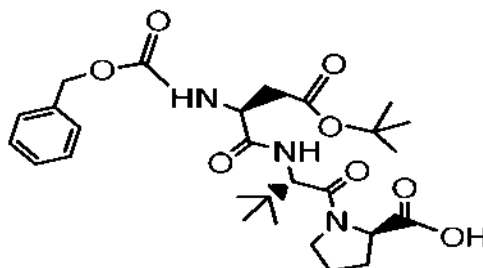
- a4) Síntesis de sal de TFA de (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro metilvinilsulfona



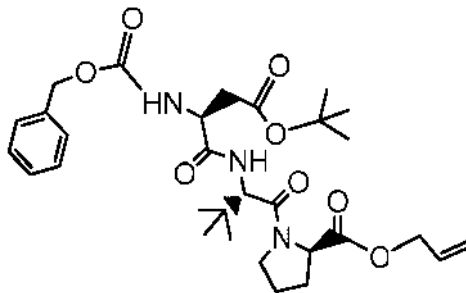
Mismo procedimiento para obtener (1,5-Naftiridin-2-carbonil)-t-Leu-Pro-Asp metilvinilsulfona

- 15 **Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 26 (Z-Asp-t-Leu-Pro-Asp-metilvinilsulfona)**

- a) Síntesis de z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-OH

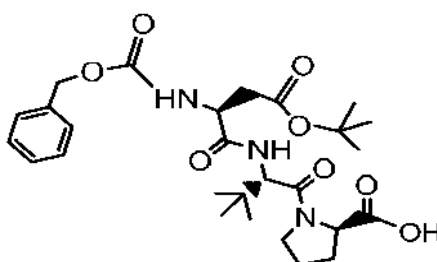


a1) Síntesis de z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-OAlilo



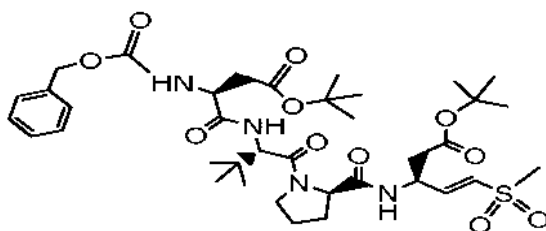
Misma condición para obtener la síntesis de 2-Quinolona carbonil-t-Leu-Pro-OAlil (Cp. 6) a partir de la sal de TFA de t-Leu-Pro-OAlil (0,45 g, 1 equiv.) y z-Asp(OtBu)-OH.

5 a2) Síntesis de z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-OH



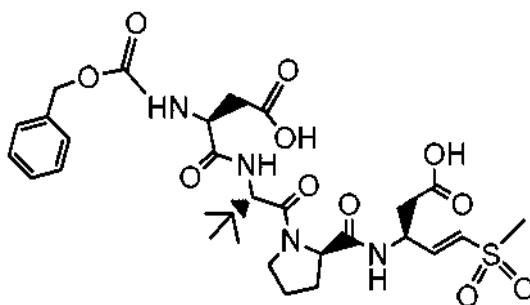
10 Misma condición para obtener la síntesis de 2-Quinolona carbonil-t-Leu-Pro-OH (Cp. 6) from z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-OAlilo. El producto en bruto se purificó en columna C-18 50 g (pH: 3,5; gradiente: 7 a 100 % de MeOH/Agua; 4 ml del volumen de inyección de metanol) para obtener 0,35 g del producto deseado (segunda imagen). RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ : 7,39-7,29 (m, 5H); 5,13 (s, 2H); 4,63 (s, 1H); 4,54 (t, 1H, J = 7,80 Hz); 4,43-4,41 (m, 1H); 3,89-3,85 (m, 1H); 3,76-3,71 (m, 1H); 2,79 (dd, 1H, J = 6,20, 15,90 Hz); 2,58 (dd, 1H, J = 8,10, 16,20 Hz); 2,28-1,99 (m, 4H); 1,43 (s, 9H); 1,03 (s, 9H).

b) Síntesis de Z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-Asp(O-tBu)-metilvinilsulfona

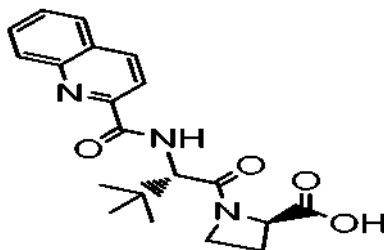


15 La misma condición que para obtener (2-Quinolona carbonil-t-Leu-pro-Asp(O-tBu)metilvinilsulfona a partir de z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-OH y la sal de tosilo de Asp (β -terc-butil)metilvinilsulfona (

c) Síntesis de Z-Asp-t-Leu-Pro-Asp-metilvinilsulfona

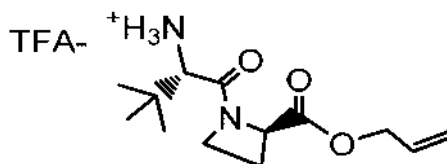


20 La misma condición que para obtener (2-Quinolona carbonil-t-Leu-pro-Asp metilvinilsulfona (Cp. 6) a partir de Z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-Asp(O-tBu)-metilvinilsulfona. RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ : 7,39-7,31 (m, 5H); 6,90 (dd, 1H, J = 4,65, 15,20 Hz); 6,74 (dd, 1H, J = 1,30, 15,35 Hz); 5,13 (m, 2H); 4,61 (s, 1H); 4,55 (t, 1H, J = 6,70 Hz); 4,39 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,87-2,67 (m, 2H); 2,23-1,94 (m, 4H); 1,03 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 6: Síntesis del compuesto 6 (2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-(2-Azetidin carbonil)-Asp metilvinilsulfona)a) Ácido de 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Azetidin-2-carboxílico

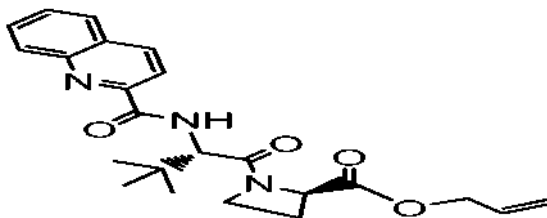
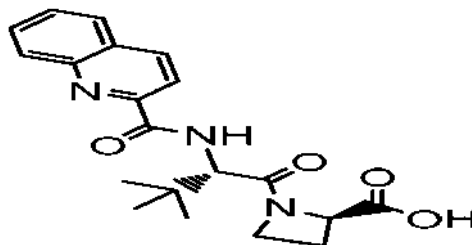
5 a1) Síntesis de la sal de TFA de azetidin-2-carboxilato de alilo

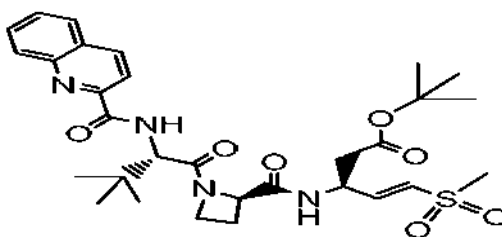
La misma condición que para obtener la sal de TFA de Pro-OAlilo, a partir de ácido Boc-Azetidin-2-carboxílico). Se obtuvo ácido Boc-Azetidin-2-carboxílico a partir de ácido azetidin-2-carboxílico (7,02 mmol) en presencia de anhídrido de Boc (1,25 equiv.); NaOH (1,05 equiv.); EtOH/agua (14/7 ml) desde 0 °C a la TA durante 18 horas.

a2) Síntesis de la sal de TFA de *t*-Leu-Alilo azetidin-2-carboxilato10 La misma condición que para obtener la sal de TFA de *t*-Leu-Pro-OAliloa3) Síntesis de Azetidin-2-carboxilato de 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Alilo

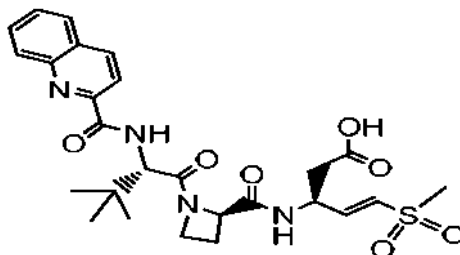
La misma condición que para obtener 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Pro-OAlilo, a partir de la sal de TFA de *t*-Leu-Alil azetidina-2-carboxilato y ácido quináldico.

15

a4) Síntesis de ácido 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Azetidin-2-carboxílicoLa misma condición que para obtener 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Pro-OHa5) Síntesis de 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-(azetidin-2-carbonil)-Asp(O-*t*Bu)metilvinilsulfona

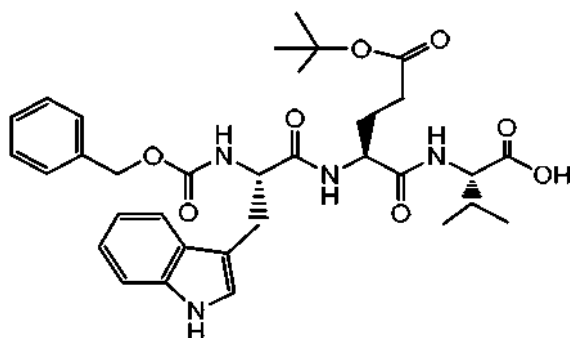


a6) Síntesis de 2-Quinolona carbonil-t-Leu-(Azetidin-2-carbonil)-Asp metilvinilsulfona

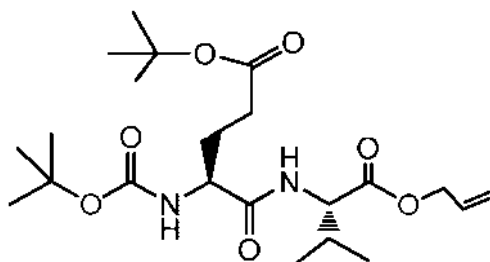


Ejemplo de referencia 7: Síntesis del compuesto 40 (Z-Trp-Glu-Val-Asp-metilvinilsulfona)

5 a) Síntesis de Z-Trp-Glu(O-tBu)-Val-OH



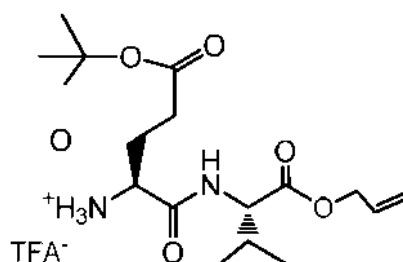
a1) Síntesis de Boc-Glu(O-tBu)-Val-OAlilo



10 A una solución de Tosil valina (OAlilo) (1,5 g, 1 equiv.) en DMF (5.9 ml) se añadió N,N-diisopropil etil amina (0,793 ml, 1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 4 minutos, después se añadió a una solución de Boc-Glu(O-tBu)-OH (1,381 g, 4,55 mmol) en 4 ml de DMF. La mezcla se enfrió at 0 °C. Se añadió HOBt anhidro (0,615 g, 1 equiv.), seguido de EDC (0,951 g; 1,09 equiv.) en DMF (3 ml, como una suspensión), El vial of EDC se lavó con DMF (3 ml) y se añadió a la solución. La mezcla se agitó durante 22 horas (0 °C a TA). Después se diluyó con EtOAc (50 ml), la capa orgánica se lavó con ácido cítrico (2 * 5 ml), después con K₂CO₃ (7,5 % p/p) (3 * 10 ml), a continuación con salmuera (1 * 10 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se eliminó mediante filtración y el disolvente se evaporó a

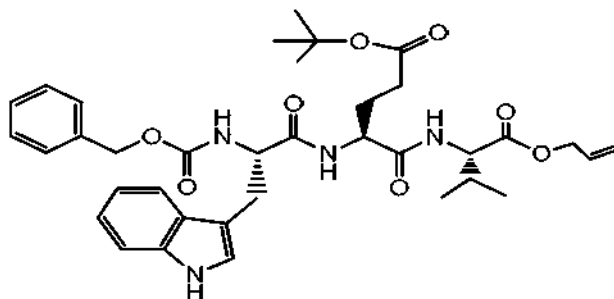
15 sequedad para obtener el compuesto deseado que se usó for the next step como material en bruto.

a2) Sal de TFA de Glu(O-tBu)-Val-OAlilo



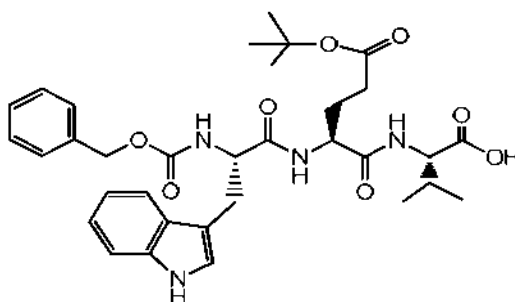
Se solvató Boc-Glu(O-tBu)-Val-OAlilo 0,346 g (0,782 mmol) en una solución de diclorometano (2,8 ml) y abisol (0,1 ml). Se dejó que alcanzara 0 °C, antes de una lenta adición de TFA (2,8 ml). La mezcla se agitó durante 45 minutos a 0 °C. A continuación se evaporó rápidamente hasta sequedad (baño Rotavap a 0°C), a continuación se mantuvo en alto vacío durante 2 horas, para obtener 0,35 g de la sal de TFA de Glu(O-tBu)-Val-OAlilo. Este compuesto se purifica tras el enfriamiento con zTrp-OH.

a3) Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OAlilo.



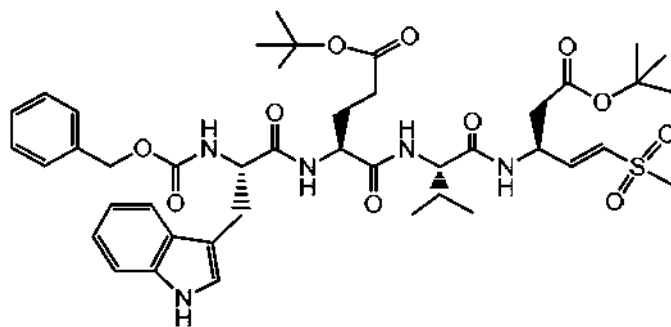
Una solución de sal de TFA de Glu(O-tBu)-Val-OAlilo (0,356 g, 1 equiv.) en DMF (2 ml) se añadió N,N-diisopropiltilamina (0,14 ml, 1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 4 minutos, después se añadió a una solución de Z-Trp-OH (0,264 g, 0,78 mmol) en 2,4 ml de DMF. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió HOBt anhidro (0,105 g, 1 equiv.), seguido de EDC (0,164 g; 1,1 equiv.) en DMF (1 ml, como una suspensión). El vial de EDC se lavó con DMF (2 * 1 ml) y se añadió a la solución. La mezcla se agitó durante 22 horas (0°C a TA). Después se diluyó con EtOAc (50 ml), la capa orgánica se lavó con ácido cítrico 0,5 M (3 * 10 ml), después con K₂CO₃ (7,5 % p/p) (3 * 10 ml), a continuación con salmuera (1 * 10 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad para obtener 1,1 g del compuesto limpio y deseado, que se purificó en columna Biotage de gel de sílice, usando a gradient de acetato de etilo/Hexano (30 %) para obtener 0,28 g de Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OAlilo.

a4) Z-Tr-Glu-OtBu-Val-OH



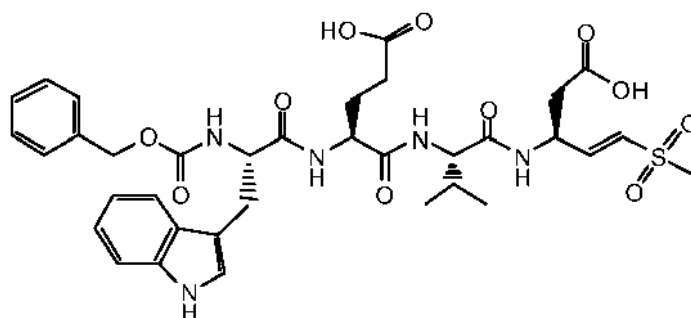
La misma condición para obtener la síntesis de z-Asp(O-tBu)-t-Leu-Pro-OH (Cp. 26) a partir de Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OAlilo. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 7,61 (d, 1H, J = 7,90 Hz); 7,35-7,27 (m, 6H); 7,14-7,08 (m, 2H); 7,02-7,00 (m, 1H); 5,07-4,91 (m, 2H); 4,51-4,43 (m, 2H); 4,34-4,29 (m, 1H); 3,30-3,03 (m, 2H); 2,26-1,82 (m, 5H); 1,45 (s, 9H); 0,98 (d, 6H, J = 5,80 Hz).

b) Síntesis de (Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-Asp(O-tBu) metilvinilsulfona)



La misma condición que para obtener (2-Quinolona carbonil-*t*-Leu-pro-Asp(O-*t*Bu)metilvinilsulfona (Cp. 6) a partir de Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OH y la sal de tosilo de Asp (β -*terc*-butil)metilvinilsulfona.

c) Síntesis de (Z-Trp-Glu-Val-Asp metilvinilsulfona)

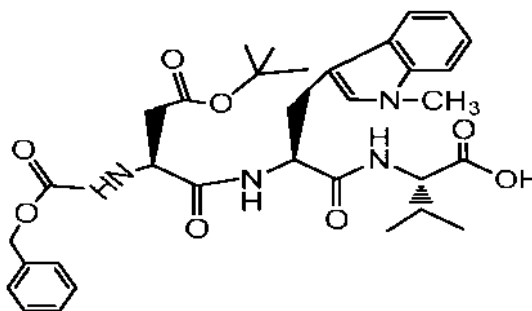


5

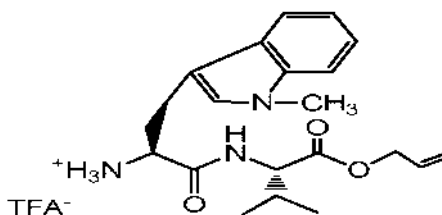
La misma condición que para obtener (2-Quinolona carbonil-*t*-Leu-pro-Asp-metilvinilsulfona (Cp. 6) a partir de Z-Trp-Glu-(Ot-Bu)-Val-Asp(O-*t*Bu)metilvinilo. RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ : 7,57 (d, 1H, $J = 7,65$ Hz); 7,36-7,27 (m, 6H); 7,26-7,01 (m, 3H); 6,90 (dd, 1H, $J = 4,30, 15,15$ Hz); 6,75 (d, 1H, $J = 15,05$ Hz); 5,10-5,00 (m, 3H); 4,42 (t, 1H, $J = 6,75$ Hz); 4,17-4,13 (m, 2H); 3,30-3,03 (m, 2H); 2,96 (s, 3H); 2,78-2,76 (m, 2H); 2,30-1,80 (m, 5H); 0,94 (m, 6H).

10 Ejemplo de referencia 8: Síntesis del compuesto 36 (Z-Asp-Trp(N-Me)-Val-Asp-metilvinilsulfona)

a) Síntesis de Z-Asp(O-*t*Bu)-Trp(N-Me)-Val-OH



A1) Sal de TFA de Trp(N-Me)-Val-OAlilo

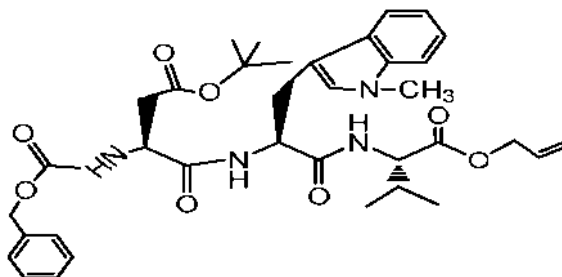


15 Etapa 1: Se obtuvo Boc-Trp(N-Me)-Val-OAlilo en la misma condición que para obtener Boc-Glu(O-*t*Bu)-Val-OAlilo, a partir de Boc-Trp(N-Me)-OH y Tosilvalina (OAlilo).

Etapa 2: Se solvató Boc-Trp(N-Me)-Val-OAlilo 1,347 g (3,04 mmol) en una solución de diclorometano (6,5 ml). Se dejó que alcanzara 0 °C, antes de una lenta adición de TFA (6,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después se evaporó a sequedad, a continuación se mantuvo en alto vacío durante 45

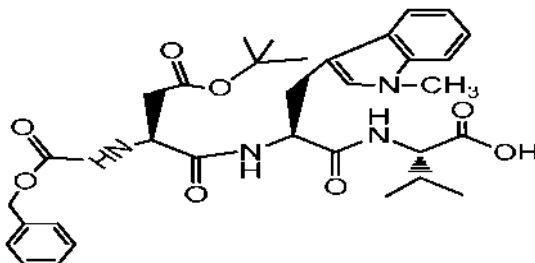
minutos, para obtener 1,33 g de la sal de TFA de Trp(N-Me)-Val-OAlilo

a2) zAsp-(O-tBu)-Trp(N-Me)-Val-OAlilo.



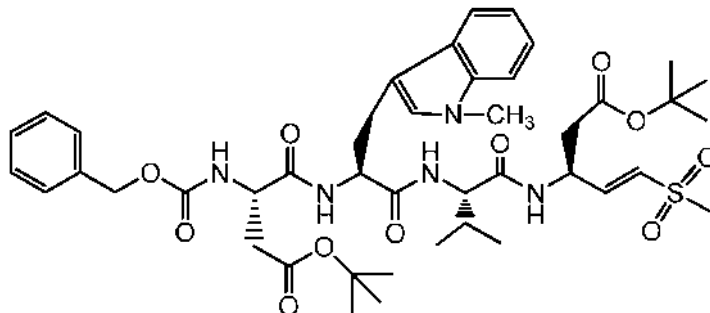
5 La misma condición que para obtener Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OAlilo, partiendo de zAsp(OtBu)-OH y sal de TFA de Trp(N-Me)-Val-OAlilo. Se usó como producto bruto para la siguiente etapa.

a4) zAsp-(O-tBu)-Trp(N-Me)-Val-OH



10 Se obtuvo zAsp-(O-tBu)-Trp(N-Me)-Val-OH en la misma condición que para obtener Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OH, a partir de Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OAlilo. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 7,67-7,62 (m, 1H); 7,37-7,22 (m, 6H); 7,17-7,13 (m, 1H); 7,06-6,99 (m, 2H); 5,10-5,00 (m, 2H); 4,82-4,71 (m, 1H); 4,51-4,47 (m, 1H); 4,29-4,28 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,32-3,14 (m, 2H); 2,75-2,70 (m, 1H); 2,53-2,48 (m, 1H); 2,17-2,10 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 0,93 (m, 6H).

b) Síntesis de (zAsp-(O-tBu)-Trp(N-Me)-Val-Asp-(O-tBu)-metilvinilsulfona)

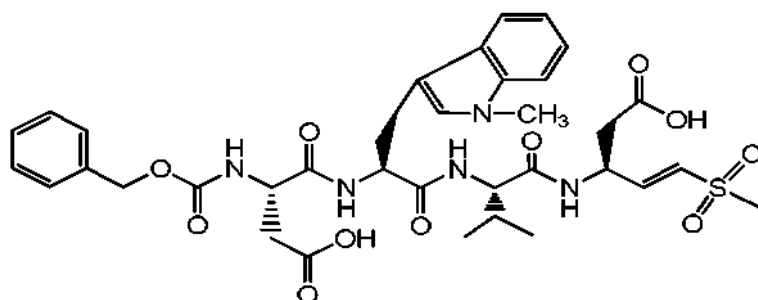


15 Se disuelve Z-Trp-Glu (OtBu)-Val-OH (208 mg, 0,367 mmol) en una mezcla de THF y DMF (2,5 ml/0,52 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -18 °C (baño de hielo/MeOH, antes de añadir gota a gota N-metil morfolina (42 µl), seguido 3 minutos después por la adición gota a gota de clorocromato de isobutilo (50 µl). La mezcla se agitó durante 10 minutos (el baño de hielo se cambió tras 8 minutos cuando la temperatura del baño descendió a -13 °C). A continuación, la sal de tosilo de Asp (β-terc-butil) metil vinil sulfona (159 mg, 1 equiv.) se añadió de una sola vez, seguido de la adición gota a gota de N-metil morfolina (42 µl). La mezcla se agitó durante 35 minutos, después se diluyó con 8 ml de diclorometano y se inactivó con la adición gota a gota de una solución saturada de bicarbonato sódico (3 ml) a -12 °C. La mezcla se agitó durante 2 minutos a -12 °C y 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con diclorometano (16 ml). La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 * 16 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad, luego se añadió a la muestra de la columna Biotage (25 g). La purificación se lleva a cabo primero con acetato de etilo/hexano (40 %, 12 CV), después con diclorometano/metanol (0 a 15 %, 10 CV) para proporcionar 260 mg de éster de zAsp-(O-tBu)-Trp(N-Me)-Val-Asp-(O-tBu)-metilvinilsulfona, obtenido como isómero E.

20

25

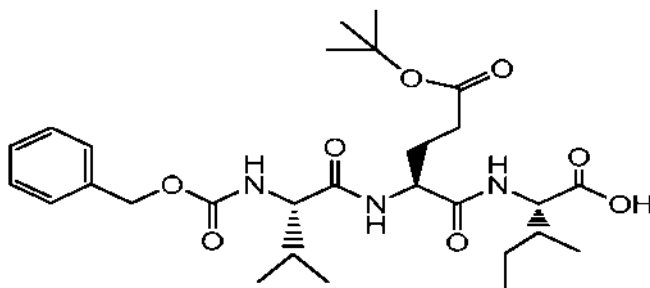
c) Síntesis de (zAsp-Trp(N-Me)-Val-Asp-metilvinilsulfona)



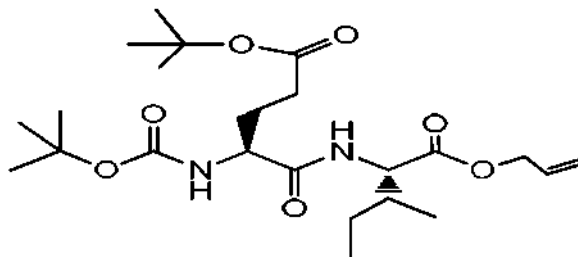
Se disolvió zAsp-(O-tBu)-Trp(N-Me)-Val-Asp-(O-tBu)-metilvinilsulfona (260 mg) en diclorometano (4 ml) durante 4 minutos, seguido de la adición rápida de ácido tricloroacético (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (12 ml), y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter (12 ml) y el procedimiento se repitió dos veces. El sólido obtenido se lavó con éter (3 * 1 ml). El filtrado se retiró y el precipitado se secó para dar 240 mg del compuesto deseado. A continuación, se recristalizó en etanol (2 ml) para obtener un isómero E puro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 8,23 (d, 1H, J = 7,60 Hz, -NH); 8,04 (d, 1H, J = 7,45 Hz, -NH); 7,83 (d, 1H, J = 8,05 Hz); 7,62 (d, 1H, J = 8,30 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 8,25 Hz); 7,36-7,86 (m, 6H); 7,13-6,99 (m, 3H); 6,76-6,65 (m, 2H); 5,06-4,98 (m, 2H); 4,84 (m, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,20-2,90 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 2,70-2,40 (m, 4H); 2,00 (m, 1H); 0,83 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 9: Síntesis del compuesto 38 (Z-Val-Glu-Ile-Asp-metilvinilsulfona)

a) Síntesis de Z-Val-Glu(O-tBu)-Ile-OH

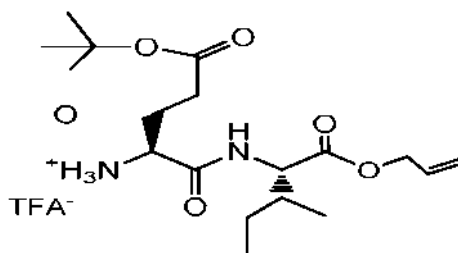


15 a1) Síntesis de Boc-Glu(O-tBu)-Ile-OAlilo



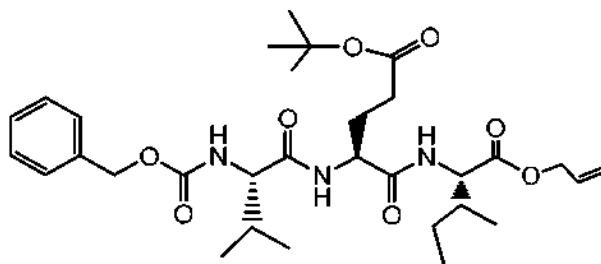
Boc-Glu(O-tBu)-Ile-OAlilo se obtuvo en la misma condición que Boc-Glu(O-tBu)-Val-OAlilo.

a2) Sal de TFA de Glu(O-tBu)-Ile-OAlilo



20 La sal de TFA de Glu(O-tBu)-Ile-OAlilo se obtuvo como para la sal de TFA de Glu(O-tBu)-Val-OAlilo (45 min de tiempo de reacción).

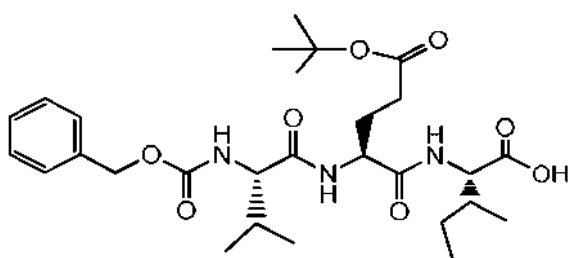
a3) Z-Val-Glu-(OtBu)-Ile-OANilo.



Z-Val-Glu-(OtBu)-Ile-OAlil se obtuvo como para Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OAlilo, a partir de Z-val-OH y Glu(O-tBu)-Ile-OAlilo TFA. Se purificó on columna Biotage en gel de sílice, usando un gradiente de acetato de etilo/Hexano (7-60 %).

5

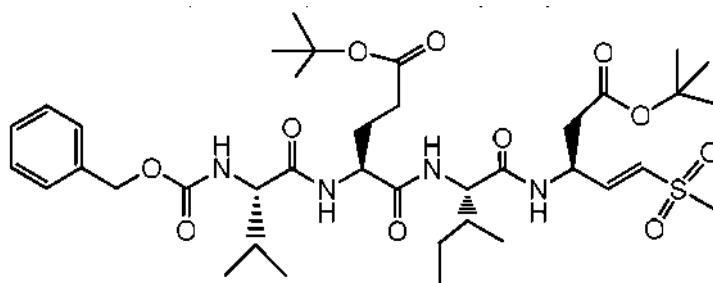
a4) Z-Val-Glu-(OtBu)-Ile-OH



Z-Val-Glu-(OtBu)-Ile-OH se obtuvo en the same condition que para Z-Trp-Glu-(OtBu)-Val-OH. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 7,40-7,29 (m, 5H); 5,11 (m, 2H); 4,50-4,48 (m, 1H); 4,38-4,37 (m, 1H); 3,97 (d, 1H, J = 6,95 Hz); 2,41-2,31 (m, 2H); 2,12-1,90 (m, 4H); 1,53 (m, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,30 (m, 1H); 0,97-0,92 (m, 12H).

10

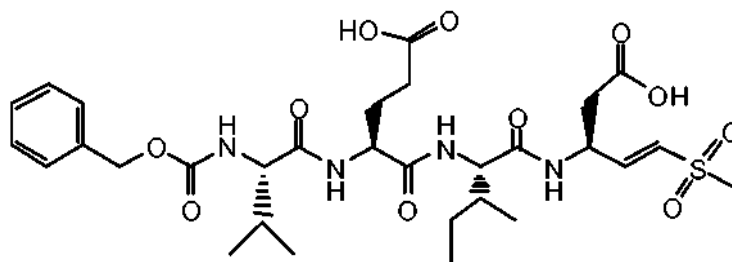
b) Síntesis de Z-Val-Glu-OtBu-Ile-AsO-tBu metilvinilsulfona



Se obtuvo Z-Val-Glu-(OtBu)-Ile-Asp(O-tBu) metilvinilsulfona en las mismas condiciones que para obtener (zAsp-(O-tBu)-Trp(N-Me)-Val-Asp-(O-tBu)-metilvinilsulfona) (Cp. 36) partiendo de Z-Val-Glu-(OtBu)-Ile-OH y Asp (β-terc-butil)metilvinilsulfona. El producto bruto se solubilizó en una pequeña cantidad de diclorometano a 40 °C, luego se añadió a la muestra de la columna Biotage (10 g). La purificación se lleva a cabo primero con acetato de etilo/hexano (40 %, 12 CV), luego con diclorometano/metanol (0 a 15 %, 10 CV) para proporcionar el compuesto deseado, obtenido como isómero E.

15

c) Síntesis de (Z-Val-Glu-Ile-Asp metilvinilsulfona)



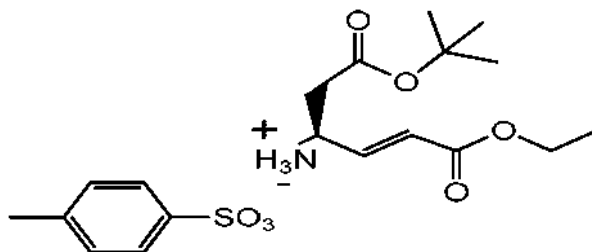
20

Se obtuvo Z-Val-Glu-Ile-Asp metilvinilsulfona como para la síntesis de (zAsp-Trp(N-Me)-Val-Asp-metilvinilsulfona) (Cp. 36). RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 7,40-7,30 (m, 5H); 6,90-6,68 (m, 2H); 5,14 (m, 2H); 4,99-4,90 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,96 (d, 1H, J = 6,50 Hz); 3,00 (s, 3H); 2,76 (d, 2H, J = 7,05 Hz); 2,47-2,41 (m, 2H); 2,20-1,85

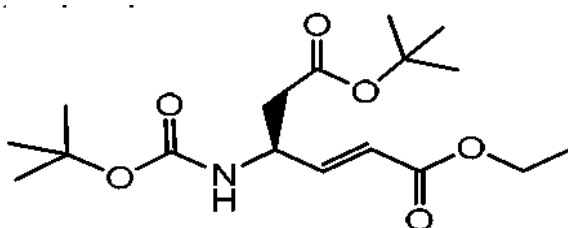
(m, 4H); 1,55 (m, 1H); 1,25 (m, 1H); 0,95 (m, 12H).

Ejemplo de referencia 10: Síntesis del compuesto 105 (éster de Z-Asp-Phg-Val-Asp etilvinilo)

a) Sal de tosilo de Asp (β -terc-butil)etilvinilo

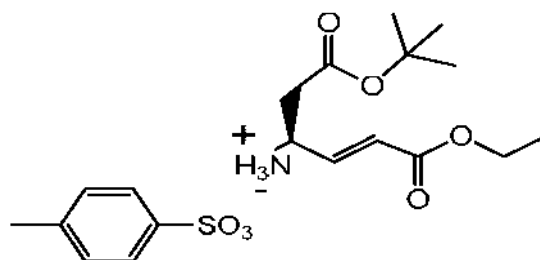


5 a1) éster de Boc-Asp(β -terc-butil)etilvinilo



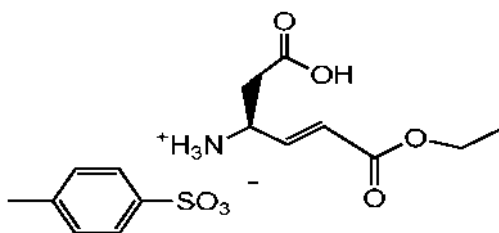
10 Se añadió LiHMD (3,64 ml, 1M) a -78°C a una solución de trietilfosfonoacetato en THF (32 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78°C , después se añadió gota a gota a la solución Boc Asp (OtBu)-H (1 g, 3,64 mmol; descrito en las patentes anteriores) en THF (8 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a -78°C , luego a 0°C durante 10 minutos. La solución se vertió en una solución de EtOAc/ NH_4Cl s (75/15 ml) y se extrajo. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice usando un gradiente de Hex/ EtOAc para eluir 0,51 g del compuesto trans. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6,90 (dd, 1H, $J = 4,85, 15,60$ Hz); 5,97 (dd, 1H, $J = 1,85, 15,70$ Hz); 5,32 (s a, 1H); 4,67 (s a, 1H); 4,21 (c, 2H, $J = 7,10$ Hz); 2,62 (dd, 1H, $J = 5,45, 15,55$ Hz); 2,54 (dd, 1H, $J = 6,16, 15,65$ Hz); 1,47 (s, 9H); 1,46 (s, 9H); 1,30 (t, 3H, $J = 7,10$ Hz).

15 a2) Sal de tosilo de éster de Asp (β -terc-butil)etilvinilo



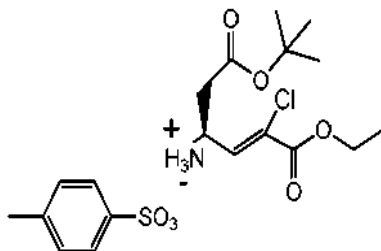
20 Se solvató el éster de Boc-Asp(β -terc-butil etilvinilo) (1,41 g, 4,12 mmol) en CH_2Cl_2 (3,4 ml) seguido de la adición de Et_2O (3,4 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,817 g, 1,04 equiv.) durante un período de 6 minutos. El vial se lavó con diclorometano/éter (0,15 ml/0,15 ml). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, e diluyó con éter (14 ml), el disolvente se evaporó a vacío a temperatura ambiente y el residuo obtenido se lavó con éter frío (4 ml) y se separó el sobrenadante. Esta operación se repitió dos veces con éter frío (2*2 ml). Mientras el sólido se secaba sobre vacío para obtener la sal de tosilo del éster de Asp(β -terc-butil) etilvinilo. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8,18 (s a, 3H); 7,49-7,47 (m, 2H); 7,12 (dd, 2H, $J = 0,65, 8,40$ Hz); 6,82-6,79 (m, 1H); 6,17-6,13 (m, 1H); 4,24 (s a, 1H); 4,19-4,15 (m, 2H); 2,79-2,64 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,41 (s, 9H); 1,22 (t, 3H, $J = 3,95$ Hz).

25 a3) Sal de tosilo de éster de Asp (β -terc-butil)etilvinilo



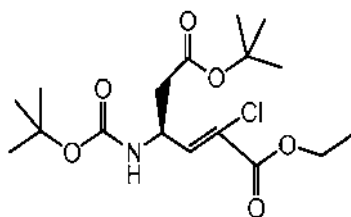
5 Se solvató el éster de Boc-Asp(β-*tert*-butil)etilvinilo (0,176 g, 0,5 mmol) se solvató en CH₂Cl₂ (1,3 ml), seguido de la adición de Et₂O (1,3 ml). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,46 g, 4,7 equiv.). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se diluyó después con éter (8 ml) y se eliminó por filtración. El sólido de color blanco después se secó al vacío. Se obtuvieron 0,12 g de la sal de tosilato de éster de Asp (β-*tert*-butil)etilvinilo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 8,33-8,01 (s a, 3H, -NH₃⁺); 7,49-7,47 (m, 2H); 7,12 (dd, 2H, J = 0,60, 8,40 Hz); 6,83 (dd, 1H, J = 6,40, 15,95 Hz); 6,16 (dd, 1H, J = 1,40, 15,95 Hz); 4,27-4,24 (m, 1H); 4,16 (c, 2H, J = 8,35 Hz); 2,76 (d, 2H, J = 6,55 Hz); 2,29 (s, 3H); 1,23 (t, 3H, J = 7,10 Hz).

a4) Sal de tosilato de éster de Asp(β-*tert*-butil)acloroviniletivinilo



10

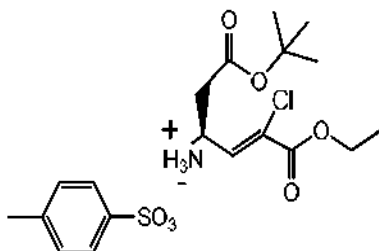
a4-1) Éster de Asp(β-*tert*-butil)acloroviniletivinilo



15

Se añadió LiHMDS 1M (1,72 ml) a una solución de 2-cloro-2(dietoxifosforil)acetato de etilo (0,445 g, 1 equiv.) en THF (25 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos y gota a gota se añadió N-Boc Asp(O-*t*-Bu)-H (0,47 g, 1,72 mmol) en THF durante un periodo de 20 minutos. Después, la reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C y, después, durante 10 minutos a °C. La solución se vertió en una solución de acetato de etilo/NH₄Cl (50/20), se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre sílice usando a gradient (2-20 %: acetato de etilo/hHexano) para obtener 0,27 g de éster de Asp(β-*tert*-butil)acloroviniletivinilo.

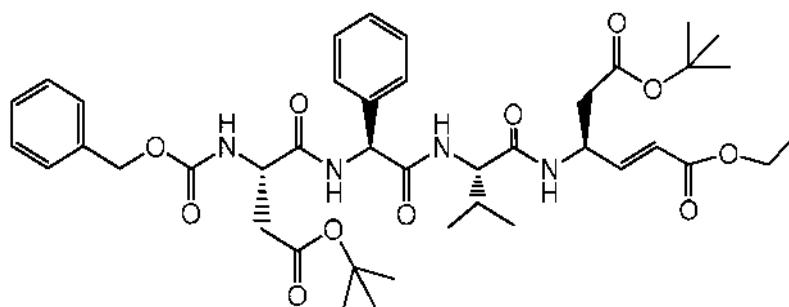
a4-2) Sal de tosilato de éster de Asp(β-*tert*-butil)acloroviniletivinilo



20

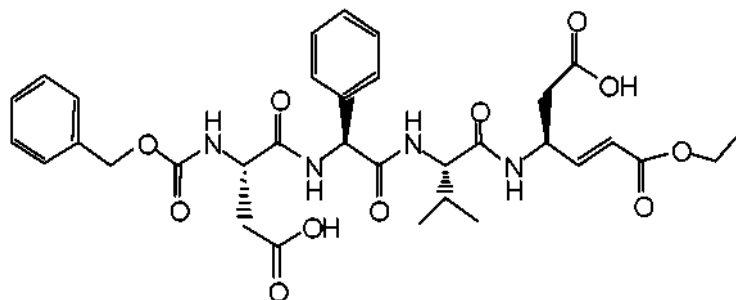
25 Se solvató el éster de Asp(β-*tert*-butil)aclorovinil etilvinilo (0,27 g, 0,72 mmol) se solvató en CH₂Cl₂ (0,61 ml), seguido de la adición de Et₂O (0,61 ml). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,14 g, 1,02 equiv.). Después de 15 horas de agitación a temperatura ambiente, se diluyó después con éter (4 ml) y se eliminó por filtración. El sólido se purificó a continuación en C-18 usando una columna de 10 g (pH: 3,5; gradiente: 10 a 100 % de MeOH/agua; 1 ml de metanol de inyección de volumen). El producto deseado se secó sobre vacío. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 8,13 (s a, 3H); 7,49-7,47 (m, 2H); 7,13-7,11 (m, 2H); 6,60-6,55 (m, 1H); 4,88 (s a, 1H); 4,31-4,26 (m, 2H); 2,79-2,64 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,41 (s, 9H); 1,29 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

c) Síntesis de esterlog10 Z-Asp(β-*tert*-butil)-Phg-Val-Asp(β-*tert*-butil)etilvinilo



Se disuelve Z-Asp(β-*tert*-butil)-Phg-Val-OH (120 mg, 0,216 mmol) en una mezcla de THF y DMF (1,47 ml/0,3 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara -18 °C (baño de hielo/MeOH, antes de añadir gota a gota N-metil morfolina (24,5 μl), seguido 3 minutos después por la adición gta a gota de cloroformiato de isobutilo (29 μl). La mezcla se agitó durante 10 minutos (el baño de hielo se cambió tras 8 minutos cuando la temperatura del baño descendió a -13 °C). A continuación, la sal de tosilo de Asp (β-*tert*-butil)etilvinilo (92 mg, 1 equiv.) se añadió de una sola vez, seguido de la adición gota a gota de N-metil morfolina (24,5 μl). La mezcla se agitó durante 35 minutos, después se diluyó con 6 ml de diclorometano y se inactivó con la adición gota a gota de agua (2 ml) a -12 °C. La mezcla se agitó durante 2 minutos a -12 °C y 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con diclorometano (18 ml). La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 * 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se solubilizó en un mínimo de diclorometano a 44 °C, luego se añadió a la muestra de la columna Biotage (25 g). La purificación se lleva a cabo primero con acetato de etilo/hexano (40 %, 12 CV), después con diclorometano/metanol (0 a 15 %, 10 CV) para proporcionar 100 mg de éster de Z-Asp (β-*tert*-butil)-Phg-Val-Asp (β-*tert*-butil)etilvinilo. El compuesto salió en ambos gradientes de purificación.

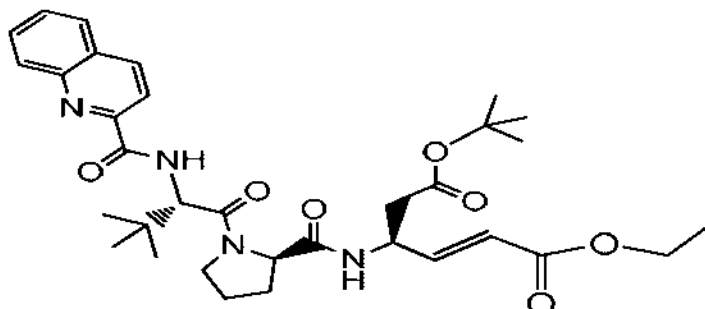
d) Síntesis de éster de Z-Asp-Phg-Val-Asp etilvinilo



Se disolvió el éster de Z-Asp(β-*tert*-Butil)-Phg-Val-Asp(β-*tert*-butil)etilvinilo (75 mg) en diclorometano (1,2 ml) durante 4 minutos, seguido de la adición rápida de ácido tricloroacético (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 h). A continuación se inactivó con éter dietílico (10 ml), y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se diluyó de nuevo con éter (10 ml) y el procedimiento se repitió dos veces. El sólido obtenido se lavó con éter (3 * 1 ml). El filtrado se retiró y el precipitado se secó para dar el compuesto deseado. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 7,44-7,30 (m, 10H); 6,88 (dd, 1H, J = 5,35, 15,70 Hz); 5,94 (dd, 1H, J = 1,60, 15,73 Hz); 5,46 (s, 1H); 5,13-5,09 (m, 2H); 4,60 (t, 1H, J = 7,20 Hz); 4,21-4,16 (m, 3H); 2,90-2,76 (m, 2H); 2,60 (dd, 2H, J = 1,15, 6,80 Hz); 2,20 (m, 1H); 1,29 (t, 3H, J = 7,10 Hz); 0,99 (t, 6H, J = 4,80 Hz).

Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 118 (éster de 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Pro-Asp etilvinilo)

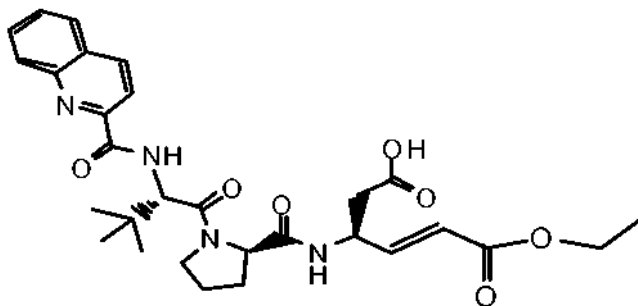
a) Síntesis de éster de 2-Quinolina carbonil-*t*-Leu-Pro-Asp (O-*t*Bu)etilvinilo



El éster de 2-quinolona carbonil-*t*-Leu-pro-Asp (O-*t*Bu) etilvinilo se ha sintetizado en la misma condición que para

obtener 2-Quinolincarbonil-t-Leu-pro-Asp (O-tBu) metilvinilsulfona (compuesto 5), a partir de 2-quinolincarbonil-t-Leu-pro-OH y éster de Asp (β -terc-butil) etilvinilo, sal de tosilo.

b) Síntesis de éster de 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-Asp etilvinilo



- 5 El éster de 2-quinolona carbonil-t-Leu-pro-Asp etilvinilo se ha sintetizado en la misma condición que para obtener 2-Quinolincarbonil-t-Leu-pro-Asp metilvinilsulfona (compuesto 6), a partir de éster de 2-quinolincarbonil-t-Leu-pro-Asp (O-tBu)etilvinilo (descrito previamente). RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ : 8,52 (d, 1H, J = 8,45 Hz); 8,23-8,16 (m, 2H); 8,04-8,00 (m, 1H); 7,89-7,85 (m, 1H); 7,74-7,70 (m, 1H); 6,96 (dd, 1H, J = 5,25, 15,70 Hz); 6,01 (dd, 1H, J = 1,75, 15,75 Hz); 4,92 (s, 1H); 4,88 (1H, oculto); 4,46-4,44 (m, 1H); 4,21 (c, 2H, J = 7,20 Hz); 4,05-4,02 (m, 1H); 3,84-3,82 (m, 1H); 2,88-2,80 (m, 1H); 2,68 (dd, 1H, J = 7,75, 16,35 Hz); 2,29-2,25 (m, 1H); 2,16-2,14 (m, 1H); 2,04-1,95 (m, 2H); 1,30 (t, 3H, J = 7,10 Hz); 1,20 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 12: Síntesis del compuesto 123 (Z-Val-Glu-Ile-Asp-aclorovinilmetilvinilsulfona)

- 15 Igual que para obtener el Cp. 38 a partir de Z-Val-Glu (O-tBu)-Ile-OH y la sal de tosilo de Asp aclorovinil metilvinilsulfona (excepto que la hidrólisis con NaHCO_3 saturado se reemplazó con agua) seguido de desprotección con TFA.

RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ : 7,39-7,29 (m, 5H); 7,11 (dd, 1H, J = 8,45; 1,15 Hz); 5,16-5,04 (m, 3 H); 4,41 (m, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 3,1 (s, 3H); 2,93-2,7 (m, 2H); 2,47-2,39 (m, 2H); 2,20-1,1 (m, 6H); 1,06-0,84 (m, 12H).

Ejemplo de referencia 13: Síntesis del compuesto 124 (éster de Z-Val-Glu-Ile-Asp-Etil vinilo)

- 20 Igual que para obtener el Cp. 38 a partir de Z-Val-Glu (O-tBu)-Ile-OH y la sal de tosilo de Asp etilvinilsulfona, seguido de desprotección con TFA.

RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ : 7,39-7,29 (m, 5H); 6,94-6,90 (m, 1H); 5,96 (ddd, 1H, J = 1,25; 3,6; 15,5 Hz); 5,12 (s, 2 H); 4,94 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,25-4,17 (m, 3H); 3,96 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 2,7 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 2,25-1,45 (m, 6H); 1,28 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,1-0,89 (m, 12H).

Ejemplo de referencia 14: Síntesis del compuesto 125 (éster de Z-Thr-Glu-Ile-Asp-etilvinilo)

- 25 Igual que para obtener el Cp. 38 a partir de Z-Thr-Glu (O-tBu)-Ile-OH y la sal de tosilo de Asp etilvinilsulfona, seguido de desprotección con TFA.

Ejemplo de referencia 15: Síntesis del compuesto 126 (éster de Z-Val-Glu-Phg-Asp-etilvinilo)

Igual que para obtener el Cp. 38 a partir de Z-Val-Glu(O-tBu)-Phg-OH y la sal de tosilo de Asp etilvinilsulfona, seguido de desprotección con TFA.

- 30 **Ejemplo de referencia 16: Síntesis del compuesto 130 (Z-Val-Ala-Asp-aclorovinilmetilvinilsulfona)**

Z-Val-Ala-OH se sintetizó a partir de Ala-OAlilo y Z-Val-OH que, tras la desprotección de alilo, dio el péptido Z-Val-Ala-OH. A continuación, se acopló con la sal de tosilo de Asp aclorovinilmetilvinilsulfona, seguido de desprotección con TFA para dar el Cp. 127 igual que para el Cp. 38.

Ejemplo 17: Síntesis del compuesto 116 (éster de (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-Asp etilvinilo)

- 35 Igual que se ha descrito en el Cp. 14 acoplado 4 - ((terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorobenceno carbonil-t-Leu-Pro-OH y sal de tosilo de Asp etilvinilsulfona (acetato de etilo purificado/hexano 40 %) seguido de desprotección con TFA.

Ejemplo de referencia 18: Síntesis del compuesto 133 (Z-Val-Glu-His-Asp metilvinilsulfona)

- 40 El péptido Z-Val-Glu (O-tBu)-His (N-Boc)-OH se obtuvo usando química DE Fmoc como se ha descrito en las patentes anteriores, comenzando a partir de N-FmocHis-Oalilo y Fmoc Glu (O-tBu)-OH. F-moc se desprotegió con piperidina en diclorometano (11 eq, 50 min) para generar His (N-Boc)-Oalilo y (8 eq, 45 min) para generar el péptido Glu (O-tBu)-His (N-Boc)-Oalilo. También se observó algo de desprotección del grupo alilo y se eliminó mediante

cromatografía ultrarrápida. El acoplamiento posterior con Z-Val y la desprotección de alilo dio la Z-Val-Glu (O-tBu)-His (N-Boc)-OH deseada tras el acoplamiento con la sal de tosilo de Asp metil vinilsulfona, seguido de desprotección con TFA dio el Cp. 133 como se ha descrito para el Cp. 84.

Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 119 (éster de 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-Asp acloroviniletilvinilo)

5 Igual que para la obtención de compuesto 6: se acopló 2-Quinolina carbonilo-t-Leu-Pro-OH con la sal del éster de acloroviniletilvinilo para obtener el compuesto 6 y 36 (excepto que la hidrólisis con bicarbonato de sodio saturado se reemplazó con agua). RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ: 8,52 (m, 1H); 8,22-8,17 (m, 2H); 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,89-7,84 (m, 1H); 7,74-7,70 (m, 1H); 6,60 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 5,48-5,44 (m, 1H); 4,91 (s, 1H); 4,43-4,4 (m, 1H); 4,33 (c, 2H, J = 7,0 Hz); 4,04-4,0 (m, 1H); 3,85-3,80 (m, 1H); 2,96-2,7 (m, 2H); 2,25-1,9 (m, 4H); 1,38 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,19 (s, 9H).

Ejemplo 20: Ensayo de cribado del inhibidor de caspasa 1 a caspasa 10

Procedimientos:

15 La eficacia de una serie de compuestos como inhibidores de la actividad de las caspasas 1 a 10 se evaluó mediante el uso de los respectivos kits de cribado de fármacos inhibidores de caspasa (caspasa 1, n.º de catálogo: K151-100, caspasa2 n.º de catálogo: K152-100, caspasa3 n.º de catálogo: K153-100, caspasa4 n.º de catálogo: K154-100, caspasa5 n.º de catálogo: K155-100, caspasa6 n.º de catálogo: K156-100, caspasa7 n.º de catálogo: K157-100, caspasa8 n.º de catálogo: K158-100, caspasa9 n.º de catálogo: K159-100, caspasa10 n.º de catálogo: K160-100, BioVision) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los sustratos peptídicos sintéticos preferidos para las diferentes caspasas se utilizaron para cada ensayo (sustrato de caspasa 1: YVAD-AFC, sustrato de caspasa 2: VDVA-AFC, sustrato de caspasa 3: DEVD-AFC, sustrato de caspasa 4: LEVD-AFC, sustrato de caspasa 5: WEHD-AFC, sustrato de caspasa 6: VEID-AFC, sustrato de caspasa 7: DEVD-AFC, sustrato de caspasa 8: IETD-AFC, sustrato de caspasa 9: LEHD-AFC, sustrato de caspasa 10: AEVD-AFC). Las caspasas activas escindían sus sustratos sintéticos respectivos para liberar AFC libre, que después se cuantificó por fluorometría.

25 En resumen, los compuestos se analizaron primero a 2 concentraciones (10 uM y 100 uM final) para determinar si hay una coincidencia. Esto se realizó mezclando los compuestos con las respectivas caspasas activas, después de lo cual se añadió el sustrato sintético correspondiente para un volumen de reacción final de 20 ul. Cada condición se analizó por duplicado. Después de un periodo de incubación de 30 minutos a 37 °C, se midió la liberación de AFC como criterio de valoración del ensayo usando 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 las diversas caspasas se determinó comparando la intensidad relativa de fluorescencia en muestras con o sin los compuestos usando la ecuación siguiente (*). Posteriormente, según los resultados, se realizó una valoración de 11 puntos para un grupo de compuestos para una selección de las caspasas con concentraciones finales de 1, 3,3, 10, 33, 100, 333, 1000, 3333, 10000, 33333, 100000nM. Para algunas muestras, se analizó un rango más pequeño de concentraciones dependiendo de los resultados del % de inhibición a 10 uM y 100 uM. Los resultados se resumen en las Tablas 2, 2 y 3 a continuación en el presente documento. La Tabla 2 representa los valores de CI₅₀ (uM) de los compuestos de ensayo como inhibidores de la actividad de las diversas caspasas. La Tabla 3 muestra el % de inhibición de la actividad de caspasa respectiva para los compuestos de ensayo a 100 uM, lo que nos permite distinguir las diferencias entre muestras en las que no se ha determinado un valor de CI₅₀. De manera análoga, La Tabla 4 muestra el % de inhibición de la actividad de caspasa respectiva para los compuestos de ensayo a 10 uM.

40 (* RFU (sin control del inhibidor)- RFU (compuesto en una concentración específica) RFU (sin control de inhibidor)

Resultados:

Los resultados de una lista seleccionada de compuestos probados se muestran en las tablas 2-4.

Tabla 2. Valores de CI₅₀ (uM) de la caspasa 1 a la 10 mediante la lista de compuestos

ID	CI ₅₀ (uM)									
	Casp 1	Casp 2	Casp 3	Casp 4	Casp 5	Casp 6	Casp 7	Casp 8	Casp 9	Casp 10
3	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
42	33,8	>100	>100	17,11	12,39	>100	>100	>100	>100	34,05
6	0,04	>100	>100	1,55	2,32	>100	>100	>100	~ 100	55,95
38	2,7	>100	6,96	0,375	19,55	0,6	>100	0,66	0,79	0,13
40	0,026	>100	6,55	0,18	0,75	~ 100	23,69	5,93	1,74	3,29

ES 2 665 301 T3

(continuación)

ID	CI ₅₀ (uM)									
	Casp 1	Casp 2	Casp 3	Casp 4	Casp 5	Casp 6	Casp 7	Casp 8	Casp 9	Casp 10
36	3,8	>100	0,09	9,02	25,43	>100	0,85	>100	16,93	18,64
14	0,02	>100	>100	0,09	0,56	>100	24,5	12,9	2,3	2,67
10	0,12	>100	>100	1,92	3,0	>100	53,6	14,7	3,23	4,67
26	4,29	4,36	0,12	3,27	9,88	>100	0,38	2,23	0,66	0,16
30	8,0	53,7	3,4	9,94	~ 100	>100	6,12	32,5	10,8	12,9
20	1,4	>100	>100	1,56	8,39	>100	>100	>100	>100	12,5
32	13,3	13,14	0,28	5,63	35,16	>100	0,55	4,08	1,12	0,42
8	0,88	>100	>100	0,63	5,9	>100	>100	>100	47,3	18,0
28	10,6	30,4	0,78	5,22	46,2	>100	2,5	27,6	9,07	2,45
21	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
22	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
24	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	>100	>100	>100	>100	>100	>100	64,4	>100	50,9	>100
16	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
4	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
18	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
84	>100	>100	15,25	>100	>100	>100	49,88	>100	>100	>100
44	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
105	1,05	>100	0,03	0,51	>100	>100	0,15	2,62	1,0	0,59
116	0,01	>100	33,4	0,03	0,13	>100	3,6	0,60	0,83	0,55
57	7,9		1,27	>100	16	>100	0,15			0,05
117	0,11		>100	0,07	0,90	>100	>100	1,40		>100
118	0,03	>100	>100	0,6	1,95	>100	>100	21,14	8,90	8,05
123	3,88	>100	1,34	1,8	4,2	0,23	>100	0,53	6,4	0,19
124	0,78	10	0,58	1,27	3,77	0,29	>100	0,19	7,5	0,03
126	1,0	>100	2,78	0,77	8,58	0,48	>100	0,08	>100	0,002

Tabla 3. % de inhibición de la actividad de Caspasa 1 a 10 por la lista de compuestos a 100uM.

ID	% de inhibición a 100 uM									
	Casp 1	Casp 2	Casp 3	Casp 4	Casp 5	Casp 6	Casp 7	Casp 8	Casp 9	Casp 10
3	26 %	0%	5%	2%	0%	0%	9%	23%	17%	50%
42	72%	0%	0%	100%	93%	4%	0%	30%	26 %	79%
6	100%	10%	1%	100%	99%	3%	2%	22%	51%	74%

(continuación)

% de inhibición a 100 uM										
ID	Casp 1	Casp 2	Casp 3	Casp 4	Casp 5	Casp 6	Casp 7	Casp 8	Casp 9	Casp 10
38	97%	4%	89%	100%	81%	96%	31%	100%	97%	100%
40	100%	10%	94%	100%	100%	51%	90%	96%	99%	99%
36	94%	19%	100%	99%	50%	19%	99%	33%	87%	98%
14	100%	10%	18%	100%	100%	30%	91%	95%	99%	100%
10	100%	6%	16%	100%	98%	0%	73%	94%	98%	98%
26	99%	96%	100%	100%	91%	7%	100%	99%	100%	100%
30	92%	66%	95%	100%	50%	2%	97%	79%	92%	92%
20	99%	6%	5%	100%	96%	0%	0%	23%	44%	93%
32	86%	86%	100%	100%	77%	1%	100%	98%	100%	100%
8	100%	5%	5%	100%	97%	1%	0%	23%	73%	90%
28	90%	79%	99%	100%	69%	4%	99%	80%	93%	99%
21	2%	18%	4%	4%	7%	10%	0%	4%	10%	0%
22	0%	13%	0%	0%	0%	0%	0%	7%	0%	14%
24	10%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	15%
2	5%	0%	39%	6%	12%	19%	72%	33%	70%	31%
16	0%	3%	30%	0%	10%	0%	19%	14%	0%	35%
4	0%	0%	7%	0%	1%	0%	0%	13%	0%	43%
18	1%	0%	2%	0%	1%	8%	7%	0%	9%	0%
84	0%	3%	88%	0%	0%	5%	76%	10%	6%	0%
44	0%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	7%	0%	15%
105	96%	17%	100%	98%	41%	10%	99%	79%	92%	99%
118	100%	10%	15%	100%	99%	6%	8%	89%	92%	97%

Tabla 4. % de inhibición de la actividad de Caspasa 1 a 10 por la lista de compuestos a 10uM.

% de inhibición a 10 uM										
ID	Casp 1	Casp 2	Casp 3	Casp 4	Casp 5	Casp 6	Casp 7	Casp 8	Casp 9	Casp 10
3	18%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	15%
42	26%	0%	0%	28%	43%	6%	0%	12%	0%	13%
6	98%	2%	1%	99%	86%	0%	0%	0%	1%	3%
38	81%	2%	63%	100%	32%	88%	0%	97%	82%	100%
40	99%	1%	63%	100%	95%	7%	19%	61%	87%	80%
36	75%	0%	98%	57%	14%	0%	95%	0%	39%	31%
14	99%	1%	7%	100%	96%	3%	13%	46%	77%	81%

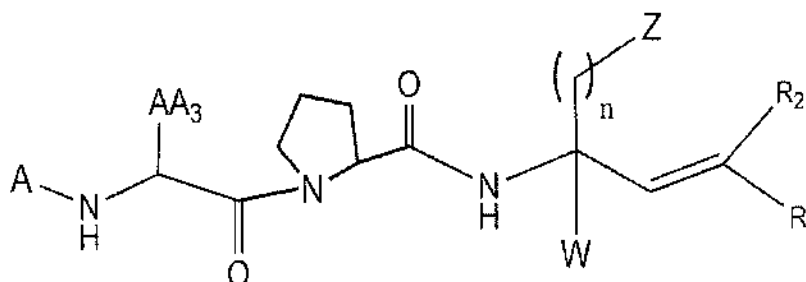
ES 2 665 301 T3

(continuación)

% de inhibición a 10 uM										
ID	Casp 1	Casp 2	Casp 3	Casp 4	Casp 5	Casp 6	Casp 7	Casp 8	Casp 9	Casp 10
10	90%	3%	12%	91%	78%	0%	3%	34%	76%	65%
26	69%	70%	98%	88%	50%	0%	99%	82%	95%	99%
30	55%	11%	68%	50%	8%	0%	68%	22%	48%	43%
20	81%	7%	1%	85%	55%	0%	0%	8%	8%	42%
32	44%	43%	96%	76%	23%	0%	97%	69%	91%	97%
8	91%	3%	3%	88%	65%	2%	0%	8%	24%	27%
28	49%	22%	91%	73%	14%	2%	87%	20%	54%	82%
21	2%	14%	0%	0%	3%	1%	0%	3%	1%	0%
22	0%	12%	0%	0%	11%	1%	0%	3%	2%	15%
24	3%	0%	0%	1%	0%	0%	1%	0%	0%	21%
2	0%	0%	1%	0%	10%	1%	3%	2%	16%	0%
16	0%	1%	5%	0%	0%	0%	3%	5%	0%	26 %
4	0%	0%	4%	0%	0%	0%	0%	6%	0%	36%
18	1%	0%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	14%
84	0%	0%	39%	0%	0%	0%	9%	9%	0%	2%
44	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%
105	84%	0%	99%	100%	41%	13%	99%	77%	92%	96%
118	100%	4%	0%	100%	88%	3%	3%	36%	53%	59%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula IIIA 2a:



IIIA 2a

en la que AA₃ es la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural;

R¹ y R² pueden estar tanto en la configuración cis como en la configuración trans;

n es 0-3;

Z es H, COR⁴, COR⁵, -CN, OR⁹, OCOR⁹, OCO₂R⁹, NO, NO₂, NR⁷R⁸, +NR⁷R⁸R⁹, NHSO₂R⁹, NHCOR⁹, SO₂R⁹, SOR⁹, SR⁹, halógeno, NCOR⁹, SCOR⁹, una cadena lateral de aminoácido, o un heterociclo saturado o insaturado;

W es H, alquilo, -OH, OR⁹, NH₂, NHR⁹, NHSOR⁹, halógeno, COR⁴, COR⁹, -CN, OCOR⁹, OCO₂R⁹, NO, NO₂, NR⁷R⁸, NHSO₂R⁹, NHCOR⁹, SO₂R⁹, SOR⁹, SR⁹;

A es

- 1) H,
- 2) alquilo C₁-C₆,
- 3) arilo,
- 4) heteroarilo,
- 5) heterociclilo,
- 6) R³-C(O)-,
- 7) R³-OC(O)-,
- 8) R³-CH₂OC(O)-,
- 9) R³-C(O)O-, o
- 10) R³-S(O)₂-;
- 11) (4-amino-3-clorobenceno)-C(O)-

R¹ es

- 1) arilo
- 2) heteroarilo,
- 3) heterociclilo,
- 4) alqueno C₂-C₆-R²⁰,
- 5) SO₂R⁵,
- 6) SO₃R⁵,
- 7) SOR⁵,
- 8) SONHR⁵,
- 9) SO₂NHR⁵,
- 10) CN,
- 11) CO₂R⁵,
- 12) COR⁵,
- 13) PO₃R⁵,
- 14) PO(OR⁵)₂, o
- 15) PO(OR⁵),

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

R³⁰;

R² es

- 1) R¹; o
- 2) H,
- 3) halógeno,
- 4) haloalquilo,
- 5) alquilo C₁-C₆,
- 6) alqueno C₂-C₆,

- 7) cicloalquilo C₃-C₇,
 8) OR⁹,
 9) SR⁹,
 10) N⁺(R⁴)₃.
 11) OCOR⁶,
 12) OCO₂R⁶,
 13) NR⁷R⁸,
 14) NHSO₂R⁶,
 15) NHCOR⁶,
 16) arilo,
 17) heteroarilo, o
 18) heterociclilo;
- R³ es
- 1) alquilo C₁-C₆,
 2) aril-alquilo C₁-C₆,
 3) heteroarilo, o
 4) heterociclilo;
- R⁴ es
- 1) OH,
 2) Oalquilo C₁-C₆,
 3) NHSO₂R⁹
 4) alquilo, o
 5) heteroalquilo;
- R⁵ es
- 1) H,
 2) alquilo C₁-C₆,
 3) alqueno C₂-C₆,
 4) cicloalquilo C₃-C₇,
 5) haloalquilo,
 6) arilo,
 7) heteroarilo,
 8) heterociclilo,
 9) NHCH₂C(O)OH, o
 10) derivados de aminoácidos (D) o (L) naturales o no naturales protegidos opcionalmente con un grupo protector de aminoácidos;
- R⁶ es
- 1) cualquier resto de aminoácido (D) o (L),
 2) alquilo C₁-C₆,
 3) cicloalquilo C₃-C₇,
 4) arilo,
 5) heteroarilo, o
 6) heterociclilo,
- en el que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁰; y en que el arilo, heteroarilo o heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁰;
 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de:
- 1) H,
 2) alquilo C₁-C₆,
 3) cicloalquilo C₃-C₇,
 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 R¹⁰, y el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁰;
 R⁹ es
- 1) H,

- 2) alquilo C₁-C₆,
 3) cicloalquilo C₃-C₇,
 4) arilo,
 5) heteroarilo, o
 6) heterociclilo,

en el que el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R¹⁰; y en que el arilo, heteroarilo o heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R²⁰; R¹⁰ se selecciona independientemente de:

- 1) halógeno,
 2) alquilo C₁-C₆,
 3) cicloalquilo C₃-C₇,
 4) haloalquilo,
 5) arilo,
 6) heteroarilo,
 7) heterociclilo,
 8) OR⁹,
 9) S(O)_mR⁹,
 10) NR⁷R⁸,
 11) COR⁹,
 12) C(O)OR⁹,
 13) OC(O)R⁹,
 14) SC(O)R⁹,
 15) CONR⁷R⁸, o
 16) S(O)₂NR⁷R⁸,

en la que m es un número entero de 0, 1 o 2; R²⁰ se selecciona independientemente de:

- 1) halógeno,
 2) NO₂,
 3) CN,
 4) alquilo C₁-C₆,
 5) haloalquilo,
 6) cicloalquilo C₃-C₇,
 7) OR⁷,
 8) NR⁷R⁸,
 9) SR⁷,
 10) arilo,
 11) heteroarilo,
 12) heterociclilo,
 13) SO₂R⁵,
 14) SO₃R⁵,
 15) SOR⁵,
 16) SONHR⁵,
 17) SO₂NHR⁵,
 18) PO₃R⁵,
 19) PO(OR⁵)₂,
 20) PO(OR⁵),
 21) COR⁵,
 22) COR⁷,
 23) CO₂R⁷,
 24) S(O)mR⁷,
 25) CONR⁷R⁸, o
 26) S(O)₂NR⁷R⁸,

en el que el alquilo y el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁶; y en la que el arilo, el heteroarilo o el heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R³⁰; en la que m es un número entero de 0, 1 o 2; y R³⁰ es

- 1) NO₂,
 2) alqueno C₂-C₆-R²⁰,
 3) SO₂R⁵,
 4) SOR⁵,
 5) SONHR⁵,

- 6) SO_2NHR^5 ,
 7) CN ,
 8) CO_2R^5 ,
 9) COR^5 ,
 10) PO_3R^5 ,
 11) $\text{PO}(\text{OR}^5)_2$, o
 12) $\text{PO}(\text{OR}^5)$;

o una sal farmacéuticamente aceptable o en el que el compuesto está marcado con un marcador detectable o una etiqueta de afinidad del mismo, en el que la etiqueta de afinidad es biotina o polihistidina, y en el que el marcador detectable es un marcador fluorescente, un marcador quimioluminiscente, un marcador colorimétrico, un marcador enzimático o un radioisótopo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^4 representa OH u Oalquilo C_{1-6} .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que n representa 0, 1 o 3.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que n representa 1.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que AA_3 representa la cadena lateral del aminoácido de t-Leu, ciclohexanoGlicina, ciclopropilGlicina, Glu, Gln, Asp, Ala, Gly, Thr, Val o Trp.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que AA_3 representa la cadena lateral del aminoácido de fenilglicina, Ala-(2'-quinolilo) o indanilglicina.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-Asp metilvinilsulfona (compuesto 14),
 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-Asp metilvinilsulfona (compuesto 6),
 (1,5-Naftiridin-2-carbonil)-t-Leu-Pro-Asp metilvinilsulfona (compuesto 8),
 Quinolina-6-carbonil-t-Leu-Pro-Asp metilvinilsulfona (compuesto 10),
 (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro- β -Ciano-Ala metilvinilsulfona (compuesto 90),
 (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro- β -Ciano-Ala aclorovinilmetilvinilsulfona (compuesto 91),
 (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-(β -1H tetrazol-Ala) metilvinilsulfona (compuesto 92),
 (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-(β -1H tetrazol-Ala) aclorovinilmetilvinilsulfona (compuesto 93),
 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro- β -Ciano-Ala metilvinilsulfona (compuesto 94),
 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-(β -Ciano-Ala) aclorovinilmetilvinilsulfona (compuesto 95),
 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-(β -1H tetrazol-Ala) metilvinilsulfona (compuesto 96),
 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-(β -1H tetrazol-Ala) aclorovinilmetilvinilsulfona (compuesto 97),
 Éster de (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-(β -1H tetrazol-Ala) acloroviniletilvinilo (compuesto 113),
 Éster de (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-(β -1H tetrazol-Ala)etilvinilo (compuesto 112),
 Éster de (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-Asp acloroviniletilvinilo (compuesto 117),
 Éster de 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-(β -1Htetrazol-Ala)etilvinilo (compuesto 114),
 Éster de 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-(β -1H tetrazol-Ala)acloroviniletilvinilo (compuesto 115),
 Éster de (4-amino-3-clorobenceno carbonil)-t-Leu-Pro-Aspetilvinilo (compuesto 116),
 Éster de 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-Asp etilvinilo Ester (compuesto 118) y
 Éster de 2-Quinolina carbonil-t-Leu-Pro-Asp acloroviniletilvinilo (compuesto 119).

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en prevenir y/o tratar una enfermedad mediada por la caspasa o una enfermedad mediada por la listina proteasa, en el que la enfermedad 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, osteoartritis, pancreatitis, asma, síndrome de dificultad respiratoria, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo al trasplante de órganos, osteoporosis, leucemias y trastornos relacionados, enfermedades relacionadas con el mieloma múltiple, cáncer, cáncer metastásico, cáncer de pulmón, 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.