

Disseny i síntesi d'inhibidors de cisteïna-proteases *Design and synthesis of cysteine protease inhibitors*

Florenci V. González

Universitat Jaume I (UJI). Departament de Química Inorgànica i Orgànica

Resum: A partir del mecanisme d'acció dels enzims, s'han dissenyat molècules menudes que actuen com a inhibidors de cisteïna-proteases. Aquests inhibidors s'han sintetitzat i assajat contra cisteïna-proteases parasitàries relacionades amb malalties infeccioses. Els inhibidors tenen una estructura general amb dues parts: una de peptidomimètica, reconeguda pel centre actiu, i una de reactiva, en què un grup electròfil (*warhead*) reacciona amb la cisteïna. La reactivitat d'aquesta última part amb el tiol de la cisteïna determina la cinètica d'inhibició.

Paraules clau: Cisteïna-proteases, inhibidors, peptidomimètics.

Abstract: Small molecules acting as cysteine protease inhibitors have been designed according to the enzyme's mechanism of action. These inhibitors have been synthesized and tested against parasitic cysteine proteases related to infectious diseases. The inhibitors display a general structure with two parts: a peptidomimetic part recognized by the active center and an electrophilic group ("warhead") which is reactive with cysteine. The reactivity of the warhead with the cysteine thiol determines the inhibition kinetics.

Keywords: Cysteine proteases, inhibitors, peptidomimetics.

Introducció

La inactivació d'un enzim amb una molècula menuda, anomenada *inhibidor*, representa una estratègia per al descobriment de fàrmacs nous, especialment contra malalties per a les quals hi ha identificats enzims clau en el desenvolupament de la malaltia. Per exemple, els inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina són fàrmacs que permeten controlar la tensió arterial, els inhibidors de la proteasa del virus de la immunodeficiència humana (VIH) formen part del còctel de fàrmacs que s'utilitza per tractar la SIDA o l'inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro) nirmatrelvir es troba en el fàrmac Paxlovid, entre d'altres.

Les proteases són un tipus d'enzim que catalitzen la hidròlisi dels enllaços amida dels pèptids. L'enllaç peptídic específic que es vol hidrolitzar és reconegut pel centre actiu de l'enzim. Segons la nomenclatura de Schechter i Berger [1], la zona d'unió al centre actiu es pot subdividir en llocs S (S_1, S_2, \dots), cadascun dels quals permet la ubicació d'un residu d'aminoàcid P del substrat (P_1, P_2, \dots) (vegeu la figura 1).

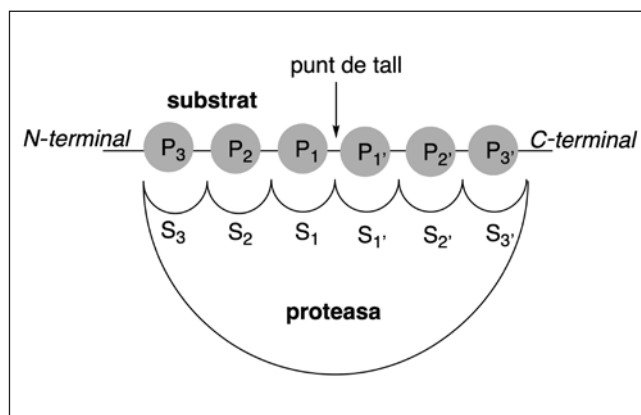


FIGURA 1. Nomenclatura de Schechter i Berger. Elaboració pròpia.

Les cisteïna-proteases són enzims molt estesos a la natura que catalitzen la hidròlisi d'enllaços peptídics per l'acció d'una cisteïna del centre actiu. Les malalties tropicals infeccioses —com la malaltia de Chagas, la malaltia de la son, la leishmaniosi visceral o la malària— afecten milions de persones en zones deprimides del món. Hi ha una necessitat urgent de trobar fàrmacs nous per a aquestes malalties, perquè els que hi ha són poc efectius o mostren efectes secundaris, a més dels problemes de resistència que presenten. S'han identificat les cisteïna-proteases cruzaina en el *Trypanosoma cruzi*, causant de la malaltia de Chagas [2], rodesaina en el *Trypanosoma brucei*, causant de la malaltia de la son [3], falcipaines en el *Plasmodium falciparum*, causant de la malària [4], i hi ha identificades cisteïna-proteases en *Leishmania*, causant de la leishmaniosi [5]. Tot i que aquestes cisteïna-proteases mostren algunes diferències entre elles, totes

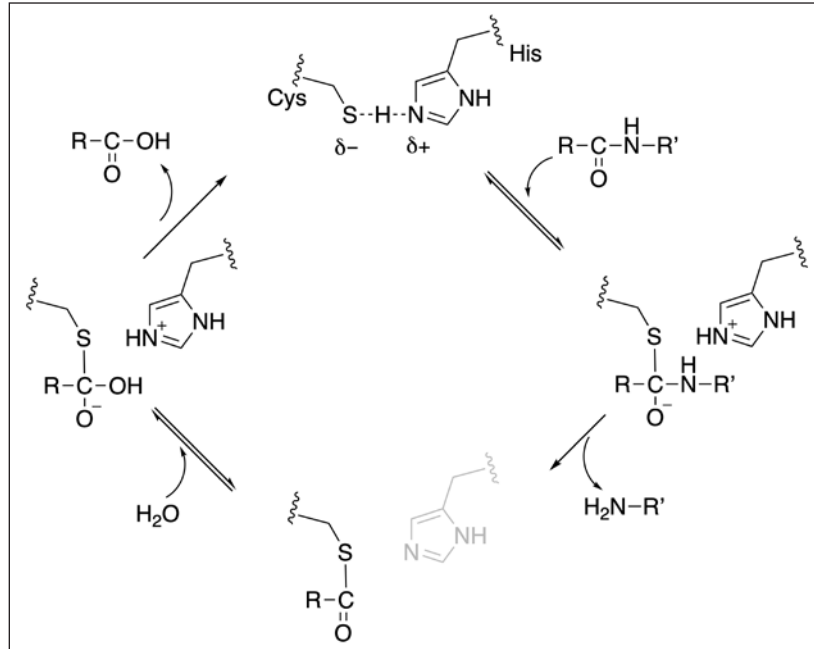


FIGURA 2. Mecanisme de les cisteïna-proteases. Elaboració pròpia.

pertanyen a l'anomenada *família de la papaïna*, amb un origen filogenètic comú.

El mecanisme d'hidròlisi catalitzat per una cisteïna-proteasa es pot resumir en quatre passos (figura 2). En aquest mecanisme, hi participa la cisteïna i també un residu d'histidina l'anell d'imidazole de la qual queda a prop del tiol de la cisteïna, que el desprotona i el fa més nucleòfil (vegeu la figura 2). Com a primer pas, el tiolat ataca el carbonil de l'amida i origina un intermediari tetraèdric que dona lloc a l'amina i es forma un intermediari tioèster. A continuació, una molècula d'aigua hidrolitza el tioèster mitjançant un procés d'addició-eliminació i s'alliberarà l'àcid carboxílic (vegeu la figura 2).

Els inhibidors de cisteïna-proteases són molècules menudes que competeixen amb el substrat. Segons la cinètica d'inhibició, els inhibidors poden ser reversibles o irreversibles, i, dins dels reversibles, trobem els covalents i els no covalents, depenent que tingui lloc o no, respectivament, la formació d'un complex covalent enzim-inhibidor. El mecanisme per als inhibidors covalents irreversibles té dues etapes: en primer lloc es forma el complex reversible enzim-inhibidor i, a continuació, el tiolat s'uneix covalentment i d'una manera irreversible a l'inhibidor (vegeu la figura 3). En aquests tipus d'inhibidors, la mesura de la inhibició s'indica mitjançant el quocient k_{inact}/K_i (equivalent a K_{2n}), la qual és preferible als valors d'inhibició

d' IC_{50} perquè aquest canvia segons el temps d'incubació de l'inhibidor. Per contra, els inhibidors covalents reversibles es mesuren amb la IC_{50} o amb la K_i^* , la constant d'equilibri per a la formació del complex covalent reversible (figura 3).

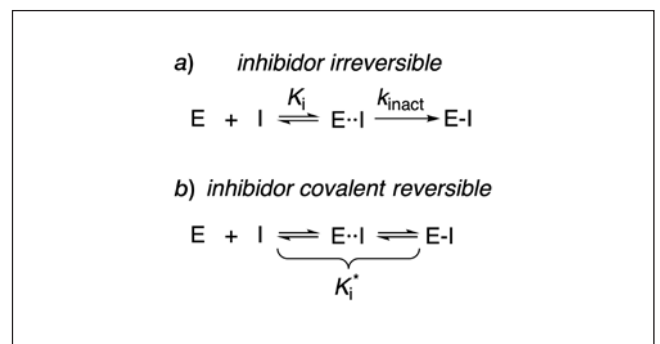


FIGURA 3. Tipus d'inhibició covalent: a) irreversible i b) reversible. Elaboració pròpia.

Inhibidors de cisteïna-proteases

En el nostre grup d'investigació hem sintetitzat inhibidors de cisteïna-proteases que responen a una mateixa estructura química general: una seqüència peptídica curta que ocupa eficaçment els llocs S_1 , S_2 i S_3 (part de reconeixement) i un grup electròfil a l'extrem carboxi-terminal del pèptid susceptible de reaccionar amb el tiolat de la cisteïna (part reactiva o *warhead*) (vegeu la figura 4).

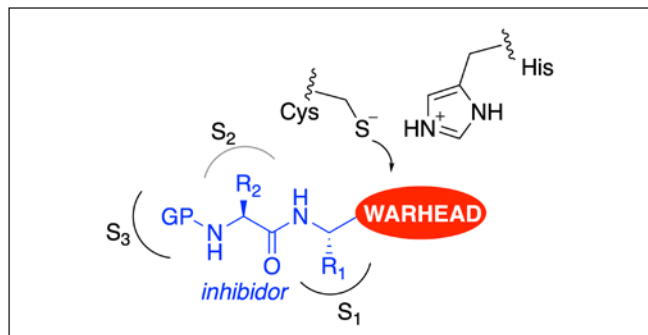


FIGURA 4. Estructura general dels inhibidors. Elaboració pròpia.

Dipeptidil epoxièsters

Els primers inhibidors que vam sintetitzar van ser els dipeptidil epoxièsters [6]. El disseny dels dipeptidil epoxièsters es va fer a partir de l'estructura química de dos inhibidors coneguts, que són la fluorometilcetona Z-F-A-FMK, de la qual es va prendre la part dipeptídica, i el E-64c, del qual es va agafar la funció epoxièster (vegeu la figura 5). A més, el residu d'alani-na es va canviar per un d'homofenilalanina per tal d'augmen-tar les interaccions hidrofòbiques al lloc S₁.

Per a la síntesi dels dipeptidil epoxièsters es va posar a punt una reacció aldòlica d'Evans emprant 4-oxobutenoat d'etil i una tiazolidintona acilada amb 4-fenilbutanoic. La reacció va donar lloc a una mescla d'aldols en què l'isòmer *anti* va ser el majoritari. Els aldols es van separar per cromatografia. La se-paració posterior de l'auxiliar quiral va generar un hidroxiaïcíd que primer es va sotmetre a protecció i després a reacció de Curtius; l'isocianat resultant es va acoblar amb el segon ami-noàcid fent servir 4-(dimetilamino)piridina [7]. La desprotec-ció posterior de l'alcohol secundari va donar lloc a un alcohol

al·lilic l'epoxidació nucleòfila del qual va generar l'epoxialcohol *sin*, que, per oxidació, va originar el producte final FGA3 (ve-geu la figura 6).

La mateixa ruta sintètica a partir de l'aldol *sin* va donar lloc a l'inhibidor amb l'epòxid de configuració contrària FGA4.

Les epoxicetones diastereoisomèriques FGA3 i FGA4 es van assajar contra la cruzaina, la rodesaina i la catepsina B de *Trypanosoma brucei* (vegeu la taula 1). Els compostos van ser molt actius davant la cruzaina i la rodesaina amb una inhi-bició irreversible.

El compost FGA3 va ser més actiu que el FGA4, la qual cosa denota una influència de l'estereoquímica de l'epòxid sobre l'activitat biològica.

Dipeptidil cetoenoats

Posteriorment, vam pensar de preparar anàlegs als epoxiès-ters, però que, en lloc de tindre un epòxid com a part reactiva, tingueren un doble enllaç carboni-carboni que estaria conju-gat per un costat amb la cetona i per l'altre amb l'èster. L'in-hibidor resultant és un acceptor Michael que podria ser atacat pel tiolat de la cisteïna. Per a la preparació dels dipeptidil ce-toenoats es va emprar una nova ruta sintètica, que s'indica a la figura 7 [8, 9]. A partir del corresponent dipèptid en forma d'èster es va preparar el fosfonat per reacció amb metilfosfo-nat de dimetil ionitzat. Posteriorment, el fosfonat es va sot-metre a una reacció de Horner-Wadsworth-Emmons amb etil glio-xal. D'aquesta manera es va preparar una família de dipeptidil enoats (figura 7).

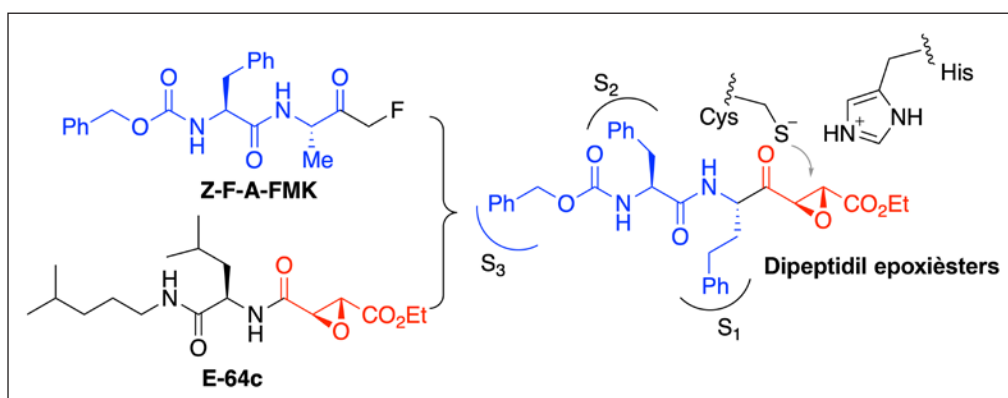


FIGURA 5. Disseny dels dipeptidil epoxièsters. Elaboració pròpia.

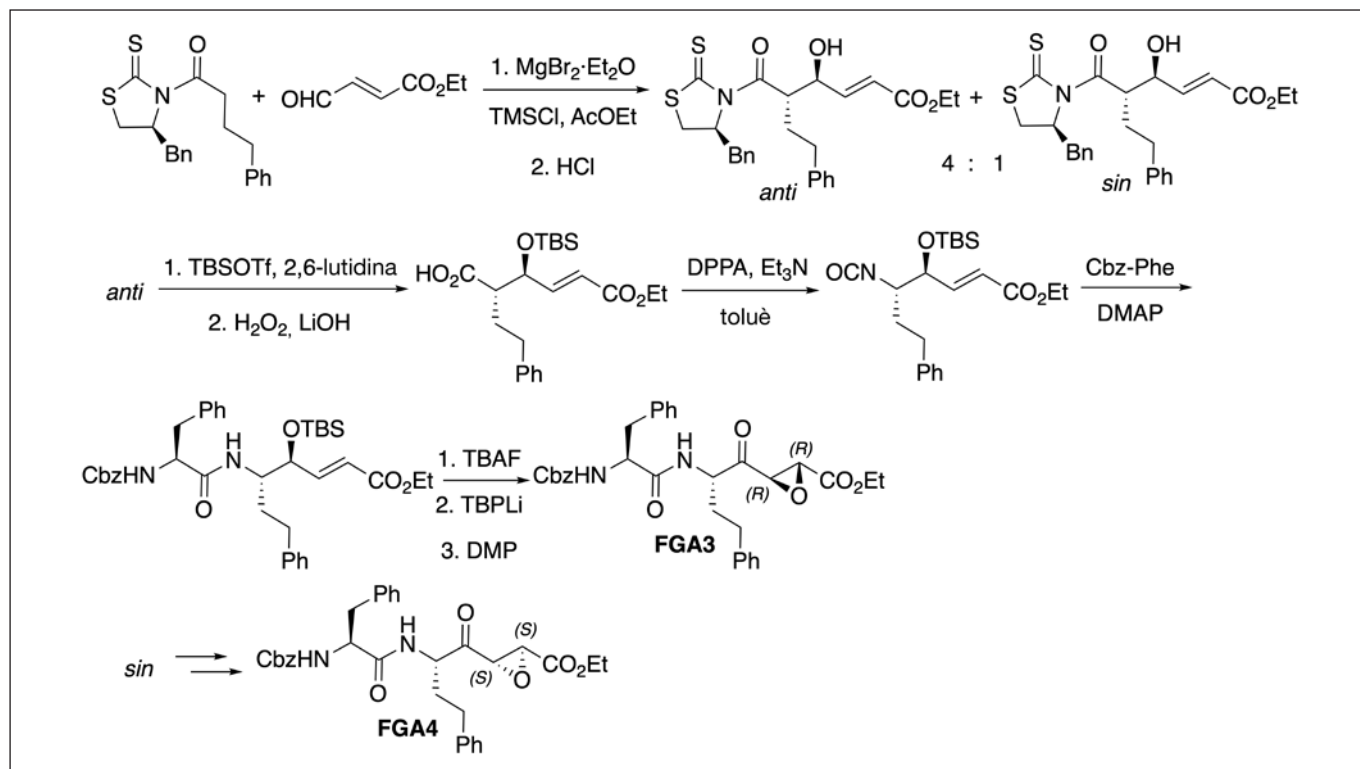


FIGURA 6. Ruta sintètica dels dipeptidil epoxièsters. Elaboració pròpia.

TAULA 1. Dades d'inhibició per als dipeptidil epoxièsters. RD = rodesaina, CZ = cruzaïna, Tbb CB = catepsina B de *Trypanosoma brucei brucei*. Elaboració pròpia.

Inhibidor	IC ₅₀ (nM)			K _{inact} /K _i (M ⁻¹ s ⁻¹)		
	RD	CZ	Tbb CB	RD	CZ	Tbb CB
FGA44	3,5	20	>>1.000	92,090	82,900	120
FGA47	30	50	400	23,500	25,200	84,5

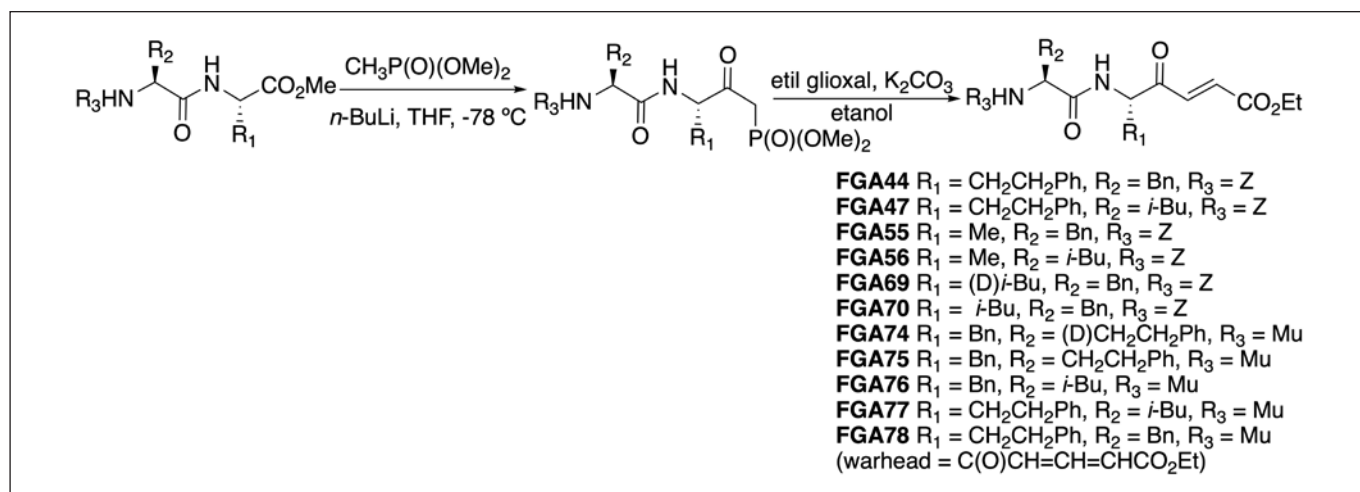


FIGURA 7. Ruta sintètica dels dipeptidil cetoenoats. Elaboració pròpia.

Els dipeptidil cetoenoats es van assajar contra les cisteïna-proteases humanes catepsina B i L, i contra les parasitàries cruzaïna, rodesaïna i falcipaïna-2, relacionades amb la malaltia de Chagas, la tripanosomiasi africana i la malària, respectivament. Els inhibidors **FGA44**, **FGA69** i **FGA70** van donar valors nanomolars d' IC_{50} i van mostrar una cinètica d'inhibició dependent del temps amb valors de la constant k_{2nr} per a tres dels inhibidors, de més d'un milió en $M^{-1} s^{-1}$ contra rodesaïna amb una preferència per la fenilalanina en el lloc P_2 (vegeu la taula 2). El cetodienoat **FGA78** resultant de la reacció del fosfonat amb oxobutenoat d'etil va ser un inhibidor reversible, ja que l'anió resultant de l'addició conjugada està estabilitzat per ressonància.

Els cetoenoats van mostrar una inhibició dual, de manera que a concentracions baixes d'inhibidor es comporten com a inhibidors reversibles, però a concentracions més altes són irreversibles. El mecanisme d'inhibició es deu al fet que el tiolat de la cisteïna pot atacar la cetona o l'enllaç doble. Si el tiolat ataca la cetona es forma un tiohemiacetal reversible i si ataca l'enllaç doble es forma un enolat que és protonat per l'histidini i dona lloc a un complex irreversible. Les constants cinètiques afavoreixen el mecanisme dual (vegeu la figura 8); la formació del tiohemiacetal és més ràpida, de manera que a concentracions baixes d'inhibidor és l'únic que es dona, men-

TAULA 2. Dades d'inhibició per als dipeptidil cetoenoats (K_{2n} en $M^{-1} s^{-1}$). RD = rodesaïna, CZ = cruzaïna, FP-2 = falcipaïna-2, CB = catepsina B humana, CL = catepsina L humana. Elaboració pròpia.

Inhibidor	RD	CZ	FP-2	CB	CL
FGA44	1.274.500	—	17.100	45.500	45.300
FGA47	116.200	60.800	6.000	42.400	29.900
FGA55	6.500	139.600	28.300	47.000	197.300
FGA56	14.200	14.400	12.000	85.500	9.800
FGA69	1.611.100	516.700	—	138.500	758.600
FGA70	1.533.300	311.800	—	116.700	704.500
FGA74	62.400	22.000	—	108.400	—
FGA75	142.000	23.400	—	97.000	28.500
FGA76	324.500	10.600	—	49.500	52.200
FGA77	120.000	5.600	—	31.400	19.600
FGA78	$K_i = 0,044$ mM	$K_i = 0,56$ mM	—	$K_i = 1,4$ mM	$K_i = 0,78$ mM

tre que a concentracions elevades competeix amb l'addició conjugada i acaba donant el complex irreversible. Hi ha càlculs computacionals mitjançant simulacions de dinàmica molecular amb potencials híbrids QM/MM que mostren barreres d'energia lliure baixes per a aquest mecanisme dual, la qual cosa confirma el mecanisme que s'indica a la figura 8 [10].

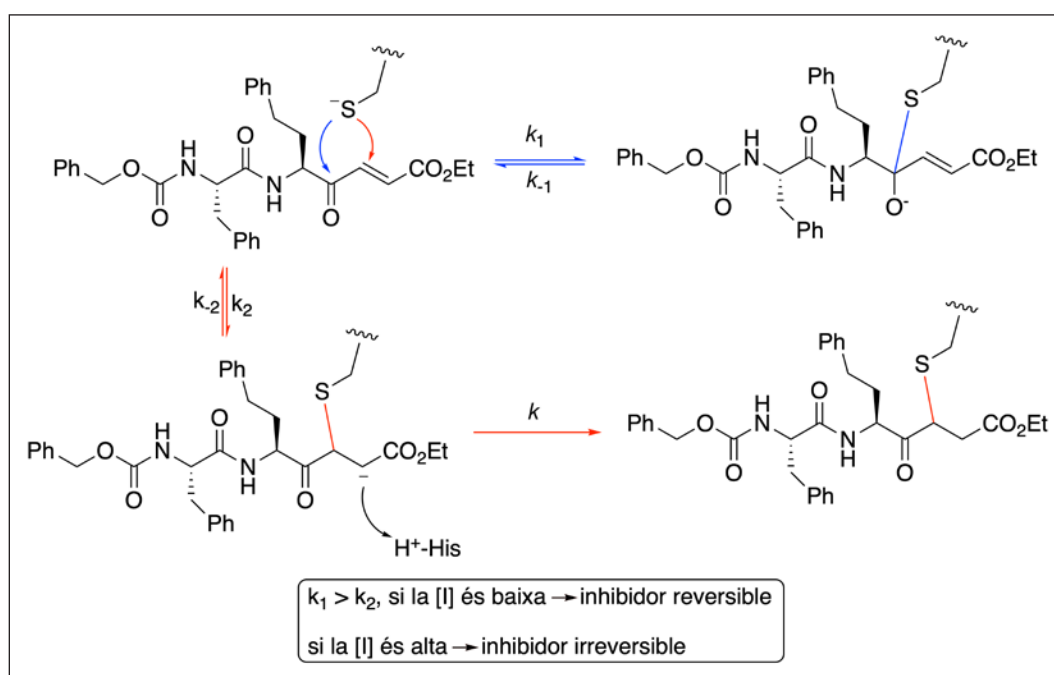


Figura 8. Mecanisme d'inhibició dels cetoenoats. Elaboració pròpia.

Aminoacilepoxisulfones

Les vinilsulfones eren inhibidors de cisteïna-proteases potents, com també els epoxièsters i les epoxicetones, de manera que es van intentar preparar epoxisulfones com a inhibidors. Els intents de Powers per preparar epoxisulfones mitjançant epoxidació nucleòfila de vinilsulfones van ser infructuosos i la reacció donava lloc a ahlisulfones, les quals, d'altra banda, són inhibidors de cisteïna-proteases [11].

Al nostre grup vam preparar epoxisulfones a partir de les clorhidrines resultants de la reacció de Darzens entre l'alani-*N*-protegit i la clorometilsulfona (vegeu la figura 9) [12]. La reacció genera una mescla dels quatre diastereoisòmers, que es van separar per cromatografia. La clorhidrina majoritària es va convertir en la corresponent epoxisulfona per tractament bàsic. Es va preparar també la clorosulfonilcetona per oxidació de la clorhidrina (figura 9).

L'epoxisulfona i la clorosulfonilcetona es van assajar contra un lisat de fetge de ratolí ric en catepsines. Per mesurar la potència inhibidora es va dur a terme un experiment competitiu amb la sonda DCG04 específica de catepsines. Els dos inhibidors van ser actius davant les catepsines H, S i C a una concentració d'1 micromolar (vegeu la figura 10).

Dipeptidil nitroalquens

Les vinilsulfones són inhibidors irreversibles de les cisteïna-proteases. Els inhibidors irreversibles poden comportar pro-

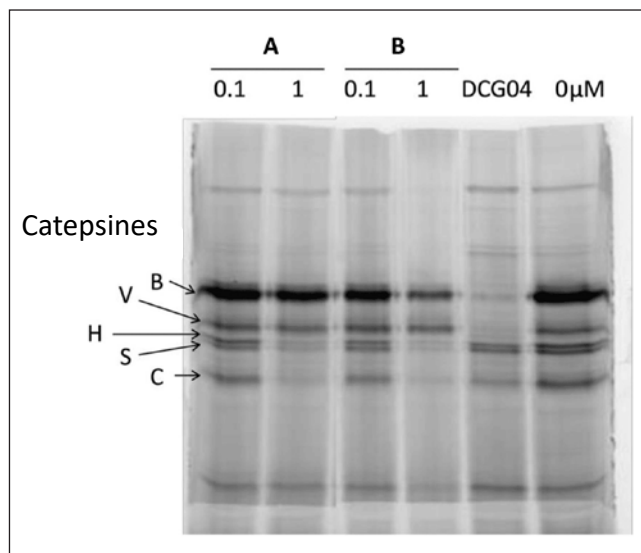


FIGURA 10. Assaig competitiu del tipus perfil de proteïnes segons l'activitat (*activity-based protein profiling*, ABPP) dels compostos A i B contra la sonda DCG04-Bodipy-FL en lisat de fetge de ratolí a pH 5,0. Elaboració pròpia.

blemes de toxicitat. Tenint en compte el mecanisme d'acció de les vinilsulfones que s'indica a la figura 11, vam dissenyar els nitroalquens com a *warhead* reversible alternatiu a les vinilsulfones irreversibles. Als *warheads* del tipus acceptor Michael, després de l'atac del tiolat es forma un carbaní que es pot protonar amb l'histidini. Com que els nitronats són més estables que els carbanions de sulfones (valors de pKa en DMSO = 29 i 17,2 per a sulfones i nitrocompostos, respectivament), el canvi d'una sulfona per un grup nitro podria donar lloc a nous inhibidors reversibles (figura 11).

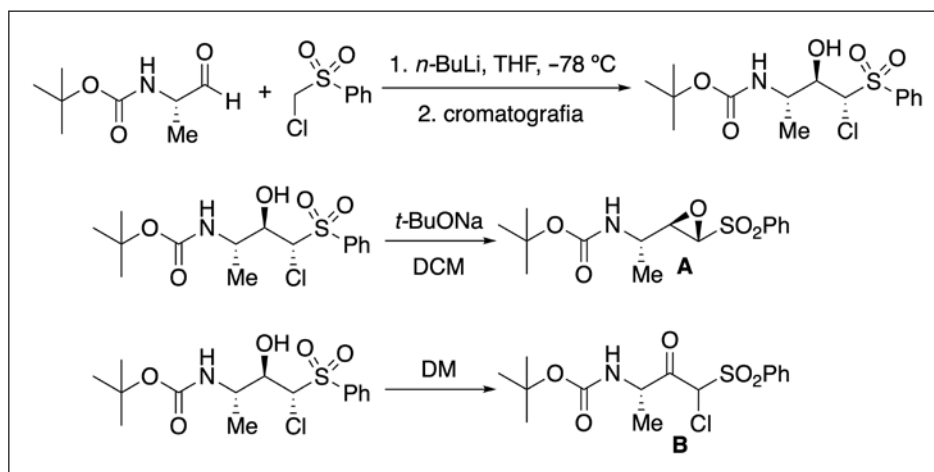


FIGURA 9. Síntesi d'epoxisulfones. Elaboració pròpia.

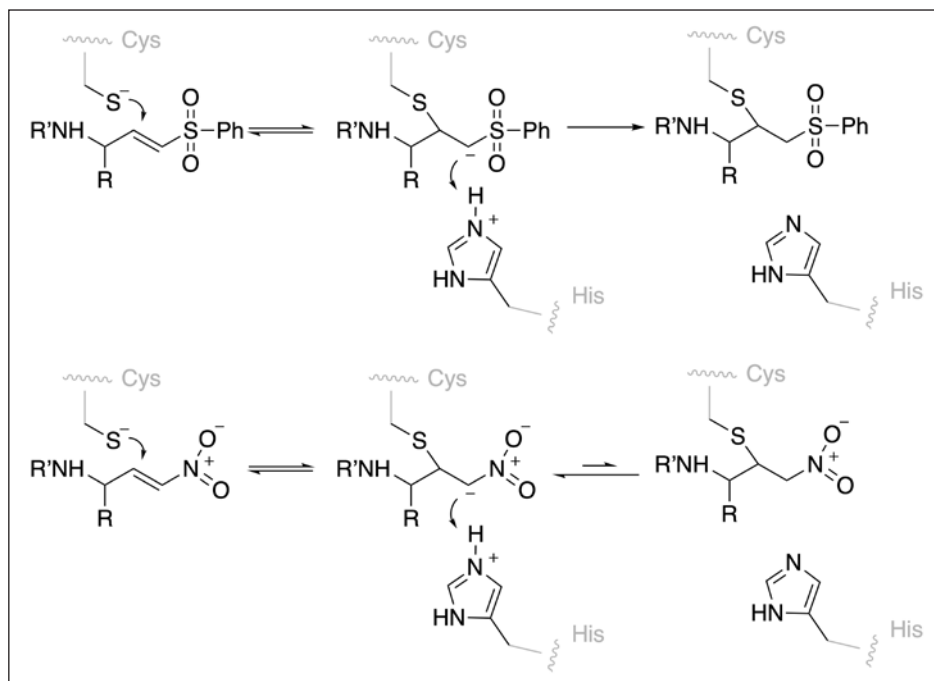


FIGURA 11. Mecanisme d'inhibició de les vinilsulfones i dels nitroalquens. Elaboració pròpia.

En el nostre grup d'investigació vam preparar una família de deu dipeptidil nitroalquens (es mostren a la figura 12) [13]. La ruta sintètica comença amb la reacció de Henry entre l'aminoaldehyd *N*-protegit i el nitroalcà. Tot seguit, la mescla de nitroaldols diastereoisomèrics es va sotmetre a desprotecció i l'amina resultant es va acoblar amb el segon aminoàcid

protegit com a carbamat de benzil. Finalment, la deshidratació del nitroaldol donava lloc al nitroalquè (figura 12).

Els dipeptidil nitroalquens es van assajar contra les proteases parasitàries rodesaina i cruzaina, i també contra les catepsines B i L humanes. Els valors de la constant K_i (taula 3) mos-

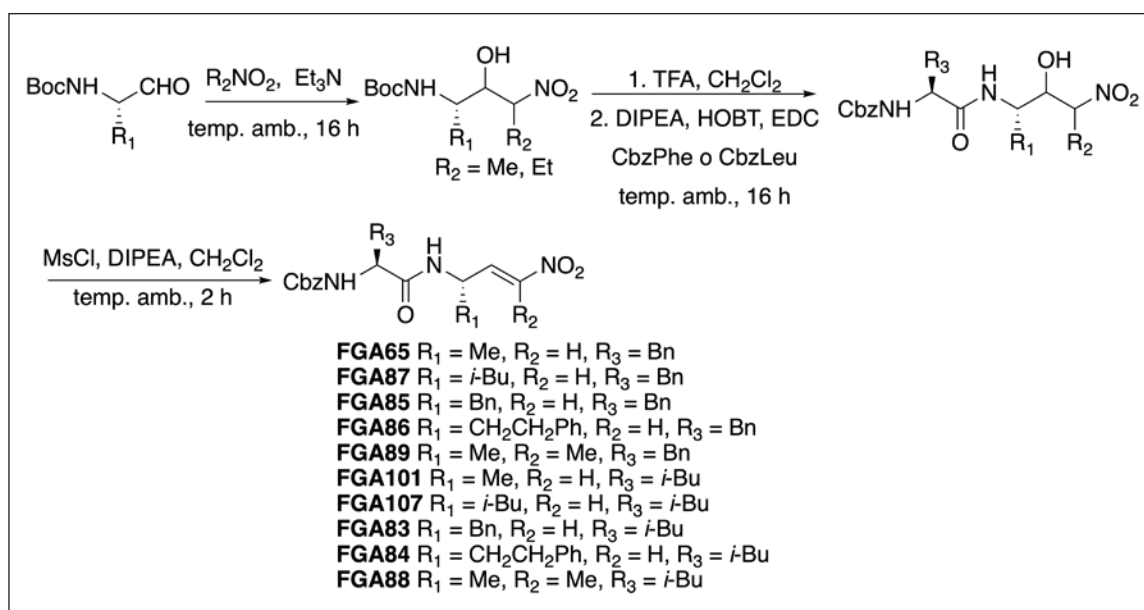


FIGURA 12. Ruta sintètica per a la preparació dels dipeptidil nitroalquens. Elaboració pròpia.

TAULA 3. Dades d'inhibició per als dipeptidil nitroalquens (K_i^* en nM).
Elaboració pròpia.

Inhibidor	RD	CZ	CB	CL
FGA65	0,49	0,44	8	11
FGA87	6,5	16	68	30
FGA85	29	130	310	110
FGA86	4,2	11	34	19,6
FGA89	50	—	6.300	280
FGA101	30	130	310	200
FGA107	18,4	25	210	46
FGA83	18	28	710	49
FGA84	14	17	72	27
FGA88	544	—	3.200	2.020

tren que els compostos són inhibidors reversibles potents d'aquests enzims. L'activitat inhibidòria depèn de l'esquelet peptídic. El compost **FGA65** amb L-alanina al lloc P₁ i L-fenilalanina al P₂ va ser el més actiu amb un valor de K_i en el rang picomolar contra rodesaïna i cruzaïna.

L'activitat antitripanocida dels nitroalquens més potents es va determinar amb assaigs contra *Trypanosoma brucei brucei*. Els valors d'EC₅₀ van estar entre 0,43 i 10,82 micromolar.

Es van dur a terme simulacions de dinàmica molecular amb potencials híbrids QM/MM entre l'inhibidor **FGA65** i les proteases cruzaïna, rodesaïna i catepsina L. Les superfícies d'energia potencial van confirmar el mecanisme d'inhibició mitjançant la formació d'un enllaç covalent entre l'enzim i l'inhibidor [14].

Més recentment, càlculs computacionals van indicar que al lloc S₂ es podien establir interaccions si l'inhibidor de tipus nitroalquè tenia un aminoàcid polar al lloc P₂ amb un augment conseqüent de l'activitat inhibidòria respecte als preparats prèviament, que contenen un residu hidrofòbic. Es van preparar dos inhibidors de tipus nitroalquè: un d'ells contenia un triptòfan al lloc P₂ i l'altre, una 4-nitrofenilalanina. Els dos inhibidors van donar valors de la constant d'inhibició d'unitats de nanomolar contra cruzaïna i catepsina L (figura 13). Aquest estudi va demostrar que quan hi ha un triptòfan al lloc P₂ s'estableixen noves interaccions amb quatre residus del lloc S₂ de la catepsina L [15].

Conclusions

S'han dissenyat i sintetitzat quatre famílies d'inhibidors de cisteïna-proteases relacionades amb malalties tropicals. Els inhibidors tenen una estructura general amb una part peptídica complementària amb els llocs del centre actiu de l'enzim i un grup a l'extrem carboxi del pèptid que reacciona covalentment amb el tiol de la cisteïna. Entre els tipus d'inhibidors preparats, els dipeptidil epoxièsters, els cetoenoats i les epoxi-sulfones actuen com a inhibidors irreversibles, mentre que els dipeptidil nitroalquens són inhibidors covalents reversibles.

Agraïments

Aquest treball ha estat possible gràcies a la dedicació i la feina dels investigadors Javier Izquierdo, Antonio Latorre, Santiago Royo, Lledó Bou Iserte i Santiago Rodríguez. Gràcies també a James H. McKerrow, Tanja Schirmeister i Vicent Moliner per les profitoses col·laboracions.

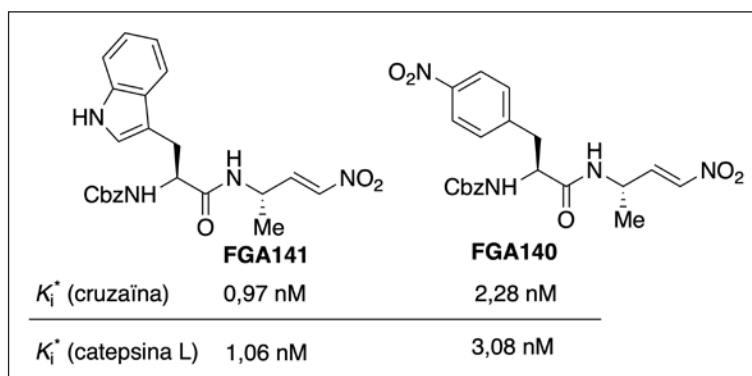


FIGURA 13. Estructura dels nitroalquens amb residus polars al lloc P₂. Elaboració pròpia.

Referències

- [1] SCHECHTER, I.; BERGER, A. «On the active site of proteases». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 20 (1967), p. 157-162.
- [2] EAKIN, A. E.; MCGRATH, M. E.; MCKERROW, J. H.; FLETTERICK, R. J.; CRAIK, C. S. M. «The crystal structure of cruzain: A therapeutic target for Chagas' disease». *J. Mol. Biol.*, 247 (1995), p. 251-259.
- [3] KERR, L. D.; WU, P.; MARION-TSUKAMAKI, R.; MACKAY, Z. B.; BRINEN, L. S. «Crystal structures of TbCatB and rhodesain, potential chemotherapeutic targets and major cysteine proteases of *Trypanosoma brucei*». *PLoS Neglected Trop. Dis.*, 4 (2010), p. e701.
- [4] PANDEY, K. C.; WANG, S. X.; SIJWALI, P. S.; LAU, A. L.; MCKERROW, J. H.; ROSENTHAL, P. J. «The *Plasmodium falciparum* cysteine protease falcipain-2 captures its substrate, hemoglobin, via a unique motif». *PNAS*, 26 (2005), p. 9138-9143.
- [5] SIQUEIRA-NETO, J. L.; DEBNATH, A.; MCCALL, L.; BERNATCHEZ, J. A.; NDAO, N.; REED, S. L.; ROSENTHAL, P. J. «Cysteine proteases in protozoan parasites». *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 12 (2018), p. e0006512.
- [6] GONZÁLEZ, F. V.; IZQUIERDO, J.; RODRÍGUEZ, S.; MCKERROW, J. H.; HANSELL, E. «Dipeptidyl- α,β -epoxyesters as potent irreversible inhibitors of the cysteine proteases cruzain and rhodesain». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17 (2007), p. 6697-6700.
- [7] SCHUEMACHER, A. C.; HOFFMANN, R. W. «Condensation between isocyanates and carboxylic acids in the presence of 4-dimethylaminopyridine (DMAP), a mild and efficient synthesis of amides». *Synthesis*, 2 (2001), p. 243-246.
- [8] ROYO, S.; RODRÍGUEZ, S.; SCHIRMEISTER, T.; KESSELRING, J.; KAISER, M.; GONZÁLEZ, F. V. «Dipeptidyl enoates as potent rhodesain inhibitors that display a dual mode of action». *Chem. Med. Chem.*, 10 (2015), p. 1484-1487.
- [9] ROYO, S.; SCHIRMEISTER, T.; KAISER, M.; JUNG, S.; RODRÍGUEZ, S.; BAUTISTA, J. M.; GONZÁLEZ, F. V. «Antiprotozoal and cysteine proteases inhibitory activity of dipeptidyl enoates». *Bioorg. Med. Chem.*, 26 (2018), p. 4624-4634.
- [10] ARAFET, K.; GONZÁLEZ, F. V.; MOLINER, V. «Elucidating the dual mode of action of dipeptidyl enoates in the inhibition of rhodesain cysteine proteases». *Chem. Eur. J.*, 27 (2021), p. 10142-10150.
- [11] GÖTZ, M. G.; CAFFREY, C. R.; HANSELL, E.; MCKERROW, J. H.; POWERS, J. C. «Peptidyl allyl sulfones: a new class of inhibitors for clan CA cysteine proteases». *Bioorg. Med. Chem.*, 12 (2004), p. 5203-5211.
- [12] LATORRE, A.; RODRÍGUEZ, S.; GONZÁLEZ, F. V.; FLOREA, B. I.; OVERKLEEF, H. S. «Synthetic studies on the preparation of alanyl epoxysulfones as cathepsins cysteine protease electrophilic traps». *J. Org. Chem.*, 80 (2015), p. 7752-7756.
- [13] LATORRE, A.; SCHIRMEISTER, T.; KESSELRING, J.; JUNG, S.; JOHÉ, P.; HELLMICH, U. A.; HEILOS, A.; ENGELS, B.; KRAUTH-SIEGEL, R. L.; DIRDJAJA, N.; BOU-ISERTE, L.; RODRÍGUEZ, S.; GONZÁLEZ, F. V. «Dipeptidyl nitroalkenes as potent reversible inhibitors of cysteine proteases rhodesain and cruzain». *ACS Med. Chem. Lett.*, 12 (2016), p. 1073-1076.
- [14] ARAFET, K.; GONZÁLEZ, F. V.; MOLINER, V. «Quantum mechanics/molecular mechanics studies of the mechanism of cysteine proteases inhibition by dipeptidyl nitroalkenes». *Chem. Eur. J.*, 26 (2020), p. 2002-2012.
- [15] ARAFET, K.; ROYO, S.; SCHIRMEISTER, T.; BARTHEL, F.; GONZÁLEZ, F. V.; MOLINER, V. «Impact of the recognition part of dipeptidyl nitroalkene compounds on the inhibition mechanism of cysteine proteases cruzain and cathepsin L». *ACS Catal.*, 13 (2023), p. 6289-6300.



Florenci V. González

Florenci V. González és doctor en química per la Universitat Jaume I (UJI) des del 1995. Els anys 1997-1998 va fer una estada postdoctoral a la Universitat d'Indiana amb el professor William R. Roush, i el 1999, a la Universitat Estatal de Colorado amb el professor Robert M. Williams. El 2001 va ser professor titular de l'UJI i des d'enguany és catedràtic de química orgànica d'aquesta mateixa universitat. Els seus camps d'investigació són el descobriment de fàrmacs i el desenvolupament de noves reaccions químiques. Ha publicat més de seixanta articles d'investigació i ha estat professor visitant a la Universitat de Bath i a la Northwestern University.