

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 350**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)
A61B 5/1455 (2006.01)
C07D 257/10 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/536 (2006.01)
G01N 33/537 (2006.01)
G06F 21/62 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2019** **PCT/US2019/044068**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2021** **WO21021120**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2019** **E 19939568 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024** **EP 4003165**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de compuestos químicos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2024

73 Titular/es:

EMD MILLIPORE CORPORATION (50.0%)
400 Summit Drive
Burlington, MA 01803, US y
SIGMA-ALDRICH CO. LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

TRICE, SARAH;
KNEHANS, TIM y
WOJCIKOWSKI, MACIEJ

74 Agente/Representante:

MENDIGUTÍA GÓMEZ, María Manuela

ES 2 973 350 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

Procedimiento de síntesis de compuestos químicos

5 La presente divulgación describe sistemas y procedimientos para sintetizar vías para crear compuestos químicos, también conocidos como análisis retrosintético.

Antecedentes

10 La programación de un ordenador para planificar síntesis químicas de varias etapas que conduzcan a objetivos no triviales ha sido un objetivo difícil de alcanzar durante más de cinco décadas. Específicamente, una aplicación de software, denominada Synthia™, diseñó, con una mínima supervisión humana, vías completas que conducen a objetivos estructuralmente diversos y medicinalmente relevantes. Estas vías teóricas se ejecutaron posteriormente en el laboratorio, ofreciendo mejoras sustanciales con respecto a enfoques anteriores o proporcionando las primeras vías documentadas hacia un objetivo determinado.

15 Sabiendo que la retrosíntesis es asequible, se puede considerar ampliar el alcance de las modalidades de diseño retrosintético automatizado. Una de las posibilidades interesantes es permitir a los clientes suministrar su base de datos privada de compuestos y finalizar la retrosíntesis cuando se llegue a compuestos comúnmente disponibles o compuestos de esa base de datos privada.

20 Sin embargo, los clientes pueden mostrarse reacios a compartir su base de datos privada con otra entidad, tal como el propietario de esta aplicación de software. Por lo tanto, sería beneficioso si existiera un sistema y un procedimiento para que el cliente utilizara su base de datos privada sin permitir que otras entidades accedan a esa base de datos.

25 COLEY CONNOR W. ET AL: "Computer-Assisted Retrosynthesis Based on Molecular Similarity (*Retrosíntesis asistida por ordenador basada en similitud molecular*)", ACS CENTRAL SCIENCE, vol. 3, núm. 12, 16 de noviembre de 2017 (2017-11-16), páginas 1237-1245, ISSN: 2374-7943, DOI: 10.1021/acscentsci.7b00355 es parte de la técnica anterior.

30 Además, sería ventajoso si la aplicación de software pudiera operar utilizando bases de datos de múltiples clientes sin tener acceso a datos no cifrados en ninguna de esas bases de datos, así como identificar superposiciones dentro de estas bases de datos.

Sumario

35 Se divulga un sistema, aplicación de software y procedimiento que permite que un cliente pueda proteger su base de datos privada de compuestos y sustancias mientras utiliza una aplicación de software de retrosíntesis. La base de datos privada del cliente se cifra antes de proporcionarse al sistema de retrosíntesis. Este cifrado se realiza mediante una función hash y, opcionalmente, una sal. Posteriormente, el algoritmo de retrosíntesis crea sintones tal como se hace tradicionalmente. Sin embargo, después de su creación, los sintones se cifran con hash de modo que puedan ser comparados con las entradas en la base de datos privada del cliente. De esta manera, el contenido real de la base de datos del cliente nunca estará disponible en formato molecular para el sistema de retrosíntesis o la aplicación de software.

Breve descripción de los dibujos

40 Para una mejor comprensión de la presente divulgación, se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que se hace referencia a elementos similares con números iguales, y en los que:

La Figura 1 muestra un sistema representativo para realizar la retrosíntesis;

La Figura 2 muestra un sistema representativo para un usuario de la aplicación de software descrita en la presente memoria descriptiva;

55 La Figura 3 muestra una secuencia para crear la base de datos privada cifrada con hash;

La Figura 4 muestra la comparación de las entradas en la base de datos original con las entradas cifradas con sal y con hash;

La Figura 5 muestra una secuencia para realizar la retrosíntesis utilizando la base de datos privada cifrada con hash;

60 La Figura 6 muestra una mejora de la secuencia de la Figura 5 para utilizar un segundo almacén de datos; y

La Figura 7 muestra una variación del proceso mostrado en la Figura 6.

65

Descripción detallada

La presente divulgación representa un avance en la retrosíntesis de compuestos químicos. La presente divulgación describe un sistema, procedimiento y aplicación de software que permite un análisis de retrosíntesis que protege la confidencialidad de la biblioteca de un cliente. La aplicación de software puede estar escrita en cualquier lenguaje adecuado y puede ejecutarse en cualquier sistema. La aplicación de software comprende uno o más bloques de procesamiento. Cada uno de estos bloques de procesamiento puede ser un módulo de software o una aplicación que se ejecuta en un ordenador u otra unidad de procesamiento. En la Figura 1 se muestra un sistema de retrosíntesis representativo 10 que ejecuta la aplicación de software. La unidad de procesamiento 20 se puede implementar de numerosas maneras, como con hardware dedicado o con hardware de uso general, como ordenadores personales, que se programa usando microcódigo o software para realizar las funciones enumeradas en la presente memoria descriptiva. Un dispositivo de memoria local 25 puede contener la aplicación de software y las instrucciones que, cuando son ejecutadas por la unidad de procesamiento 20, permiten que el sistema de retrosíntesis 10 realice las funciones descritas en la presente memoria descriptiva. Este dispositivo de memoria local 25 puede ser una memoria no volátil, tal como una ROM FLASH, una ROM borrable eléctricamente u otros dispositivos adecuados. En otras realizaciones, el dispositivo de memoria local 25 puede ser una memoria volátil, tal como una RAM o DRAM. El sistema de retrosíntesis 10 también comprende un almacén de datos 50. El almacén de datos 50 puede usarse para almacenar grandes cantidades de datos, tales como listas de reglas de reacción, listas de compuestos comerciales y sus precios por gramo. Además, el sistema de retrosíntesis 10 puede incluir un dispositivo de entrada de usuario 30, tal como un teclado, ratón, pantalla táctil u otro dispositivo adecuado. El sistema de retrosíntesis 10 también puede incluir un dispositivo de visualización 40, tal como una pantalla de ordenador, una pantalla LED, una pantalla táctil o similar. El almacén de datos 50, el dispositivo de entrada de usuario 30 y el dispositivo de visualización 40 están todos en comunicación con la unidad de procesamiento 20. En algunas realizaciones, el sistema de retrosíntesis 10 también puede tener una interfaz de red 60, en comunicación con una red externa, tal como Internet, que permite a la unidad de procesamiento 20 acceder a información que se almacena de forma remota desde el sistema de retrosíntesis 10.

El almacén de datos 50 puede almacenar una amplia base de conocimientos de metodologías que describen reacciones conocidas. En una realización, el almacén de datos 50 puede incluir más de 70.000 reglas de reacción. Además, el sistema de retrosíntesis 10 puede tener acceso a diversas colecciones de materiales de partida. Esta información puede almacenarse en el almacén de datos 50 u otro elemento de almacenamiento. Alternativamente, esta información puede ser accesible para la unidad de procesamiento 20 a través de la interfaz de red 60. En una realización, la unidad de procesamiento 20 tiene disponible información sobre más de 7 millones de sustancias conocidas en la bibliografía. Esta información también puede incluir el precio por gramo de al menos algunas de estas sustancias. Cada una de estas sustancias puede almacenarse en formato de texto, a diferencia de un formato gráfico. Por ejemplo, las sustancias se pueden representar utilizando cadenas del Sistema Molecular Simplificado de Entrada de Líneas de Entrada (SMILES). SMILES es una notación que describe la estructura de especies químicas utilizando cadenas ASCII. Otras notaciones incluyen el Identificador Químico Internacional (InChI) de la IUPAC y las claves InChI. Comúnmente, independientemente de la notación que se utilice, el mismo compuesto puede expresarse utilizando diferentes cadenas. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, todas las cadenas se reescriben utilizando representación canónica.

Además, la unidad de procesamiento 20 tiene acceso a una base de datos privada 80, que está cifrada. Esta base de datos privada 80 contiene la biblioteca de compuestos y sustancias que están disponibles para un cliente particular de la aplicación de software. Esta base de datos privada 80 contiene una serie de representaciones canónicas, correspondiendo cada representación a una sustancia específica que está disponible para ese usuario en particular. Luego, cada representación canónica se cifra mediante una función hash. La función hash puede ser SHA-1, SHA-2, SHA-3, MD5 u otro algoritmo. El algoritmo hash particular no está limitado por la presente divulgación. En ciertas realizaciones, cada entrada en la base de datos privada 80 se cifra con una sal antes de ser cifrada con función hash. Una "sal" es una cadena arbitraria que se antepone o añade a cada representación canónica. Esta entrada adicional protege aún más la confidencialidad de la base de datos privada 80.

Mediante el cifrado con sal y con hash de la base de datos privada 80, un tercero no podría determinar el contenido de la base de datos privada 80. De esta manera, un cliente puede utilizar el sistema de retrosíntesis y la aplicación de software divulgados sin proporcionar acceso a su biblioteca confidencial de compuestos y sustancias.

En la Figura 2 se muestra un sistema 100 de un cliente representativo. La unidad de procesamiento 120 se puede implementar de numerosas maneras, como con hardware dedicado o con hardware de uso general, como ordenadores personales, que se programa usando microcódigo o software para realizar las funciones enumeradas en la presente memoria descriptiva. Un dispositivo de memoria local 125 puede contener instrucciones que, cuando son ejecutadas por la unidad de procesamiento 120, permiten que el sistema del cliente 100 realice las funciones descritas en la presente memoria descriptiva. Este dispositivo de memoria local

125 puede ser una memoria no volátil, tal como una ROM FLASH, una ROM borrable eléctricamente u otros dispositivos adecuados. En otras realizaciones, el dispositivo de memoria local 125 puede ser una memoria volátil, tal como una RAM o DRAM. El sistema del cliente 100 puede incluir un dispositivo de entrada de usuario 130, tal como un teclado, ratón, pantalla táctil u otro dispositivo adecuado. El sistema del cliente 100 también puede incluir un dispositivo de visualización 140, tal como una pantalla de ordenador, una pantalla LED, una pantalla táctil o similar. El dispositivo de entrada de usuario 130 y el dispositivo de visualización 140 están todos en comunicación con la unidad de procesamiento 120. En algunas realizaciones, el sistema del cliente 100 también puede tener una interfaz de red 160, en comunicación con una red externa, tal como Internet, que permite la unidad de procesamiento 120 para proporcionar su base de datos privada al sistema de retrosíntesis 10.

El sistema del cliente 100 también puede tener un almacén de datos que contiene la base de datos del cliente 180 de compuestos y sustancias.

La Figura 3 muestra un procedimiento que puede usarse para crear la base de datos privada cifrada con hash 80 que se proporciona al sistema de retrosíntesis 10. Este procedimiento puede ejecutarse proporcionando un archivo ejecutable al sistema del cliente 100. El archivo ejecutable contiene instrucciones, que cuando se ejecutan por la unidad de procesamiento 120 en el sistema del cliente 100 realiza las funciones descritas en la presente memoria descriptiva. En otras palabras, los procesos mostrados en la Figura 3 se puede realizar en el sistema del cliente 100. De esta manera, la base de datos del cliente 180 no cifrada nunca se pone a disposición del sistema de retrosíntesis 10 o de la aplicación de software. Este archivo ejecutable puede ser creado por el sistema de retrosíntesis 10 y transmitido al sistema del cliente 100, por ejemplo, mediante descarga a través de Internet.

Cada uno de los siguientes procesos es realizado por el archivo ejecutable. Primero, como se muestra en el Proceso 300, cada entrada en la base de datos del cliente 180 se revisa para garantizar que esté en forma canónica. Esto es necesario, ya que la comparación de sintones cifrados con hash solo puede tener éxito si cada compuesto se denota utilizando una sola representación. Después de que cada entrada haya sido revisada y convertida a forma canónica, se puede añadir una sal a cada entrada, como se muestra en el Proceso 310. Esta sal puede ser única para el cliente en particular y puede mantenerse confidencial. Por ejemplo, en una realización, el archivo ejecutable contiene la sal única, que no se hace visible para el cliente. El archivo ejecutable y la aplicación de software utilizan la misma sal para un cliente en particular. En otras realizaciones, no se puede utilizar una sal. En estas realizaciones, se puede omitir el Proceso 310. A continuación, como se muestra en el Proceso 320, cada entrada es cifrada con una función hash, que es una representación canónica con una sal. Como se señaló anteriormente, el algoritmo de cifrado con hash particular no está limitado por la presente divulgación. Cada una de estas entradas cifradas con sal y con hash se compila luego en la base de datos privada 80. Una vez que esto se completa, la base de datos privada 80 puede ponerse a disposición de la aplicación de software, ya que los contenidos no cifrados ya no son accesibles para el sistema de retrosíntesis 10 o la aplicación de software.

La Figura 4 muestra varias cadenas SMILES canónicas representativas y los valores cifrados con hash resultantes. Nótese que no hay forma de recrear las cadenas SMILES canónicas a partir de los valores cifrados con hash. Además, nótese que los valores cifrados con hash no proporcionan ninguna información sobre las cadenas SMILES originales.

Como una mejora operativa de la Figura 3, en ciertas realizaciones, las representaciones canónicas cifradas con sal y con hash se pueden clasificar, tal como en orden alfabético, como se muestra en el Proceso 330. Esta mejora puede reducir el tiempo requerido para que la aplicación de software busque en la base de datos privada 80 una coincidencia.

Habiendo descrito cómo se crea la base de datos privada 80, ahora se describirá la secuencia utilizada para realizar la retrosíntesis para el cliente. En la Figura 5 se muestra un diagrama de flujo representativo de esta secuencia. En primer lugar, como se muestra en el Proceso 400, la base de datos privada 80 se pone a disposición de la unidad de procesamiento 20 del sistema de retrosíntesis 10. Esto se puede lograr cargando la base de datos privada 80 en el sistema de retrosíntesis 10, o permitiendo que el sistema de retrosíntesis 10 acceder a la base de datos privada 80 de forma remota.

A continuación, como se muestra en el Proceso 410, comienza la búsqueda retrosintética. Específicamente, se aplican las plantillas de reacción coincidentes y se crea la primera generación de conjuntos de sintones. Para la búsqueda inicial, el retrón se establece en el compuesto objetivo. Para cada transformación candidata de retrón a sintón(es), $r \rightarrow s_1, s_2, \dots, s_N$ (donde $r = t$ en la primera generación), se identifican los sintones, como se muestra en el Proceso 420. Como es bien sabido por los expertos en la técnica, un retrón es una subestructura molecular mínima que permite ciertas transformaciones. Además, como es bien sabido, un sintón es un fragmento de un compuesto que ayuda en la formación de una síntesis, derivado de esa molécula objetivo.

Dado que la base de datos privada 80 está cifrada con hash, a fin de determinar si alguno de los sintones está en la base de datos privada 80, es necesario realizar las mismas operaciones en los sintones que se realizaron previamente en la base de datos del cliente, como se muestra en el Proceso 430. En otras palabras, cada sintón debe estar en forma canónica. Luego cada sintón se cifra con una sal (si esto se realizó en la base de datos
 5 privada 80) usando la misma sal que fue utilizada en el Proceso 310 en la Figura 3. Finalmente, la representación canónica cifrada con sal de cada sintón se cifra con hash usando el mismo algoritmo hash que fue utilizado en el Proceso 320 de la Figura 3.

Dado que se realizó exactamente la misma transformación en los sintones que se realizó en la base de datos del
 10 cliente 180, los sintones cifrados con hash solo coincidirán exactamente con el mismo compuesto en la base de datos del cliente. Por lo tanto, como se muestra en el Proceso 440, los sintones cifrados con hash se comparan con las entradas en la base de datos privada 80. Si se encuentra una coincidencia, el sintón se registra y/o se muestra, como se muestra en el Proceso 450. Esta vía de retrosíntesis ahora está completa, y este sintón no necesita someterse a análisis adicionales. La secuencia continúa comprobando si hay otros sintones que no han
 15 coincido con la base de datos privada 80, como se muestra en el Proceso 460. Si hay otros sintones que aún no se han identificado, el proceso de retrosíntesis continúa. Por ejemplo, los sintones restantes ahora se tratan como la molécula objetivo, como se muestra en el Proceso 480. Luego, el proceso de retrosíntesis continúa utilizando estos sintones restantes como objetivos.

Este proceso continúa hasta que se hayan encontrado todos los sintones en la base de datos privada 80, como se muestra en el Proceso 470. Las vías de síntesis resultantes luego se proporcionan al cliente, por ejemplo, mostrando un resultado en el dispositivo de visualización 140 asociado con el sistema del cliente 100. Alternativamente, las vías de síntesis resultantes pueden proporcionarse al cliente a través de un archivo de
 20 texto, correo electrónico u otros medios.

La Figura 6 muestra una mejora de la secuencia de la Figura 5. Específicamente, en ciertas realizaciones, el sistema de retrosíntesis 10 puede incluir tanto la base de datos privada 80 como un almacén de datos 50 de compuestos y sustancias disponibles comercialmente. Mientras que la base de datos privada 80 está cifrada con sal y con hash, el almacén de datos 50 podría no estarlo. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la secuencia
 25 incluye los Procesos 421 y 422, que siguen al Proceso 420. Como se muestra en el Proceso 421, los sintones pueden compararse con las entradas en el almacén de datos 50. Estas comparaciones se realizan antes de que los sintones sean cifrados con hash. Si alguno de los sintones coincide con una entrada en el almacén de datos 50, ese sintón se muestra y/o registra, como se muestra en el Proceso 422. La secuencia luego continúa con el Proceso 460. Si el sintón no coincide con ninguna de las entradas en el almacén de datos 50, la secuencia continúa con el Proceso 430. De esta manera, tanto sustancias disponibles comercialmente como sustancias patentadas pueden incluirse en el algoritmo de búsqueda.

En una variación de la Figura 6, como se muestra en la Figura 7, el almacén de datos 50 también se cifra con sal y con hash usando los mismos parámetros que la base de datos privada 80. Por lo tanto, después de que los sintones han sido cifrados con sal y con hash, como se muestra en el Proceso 430, los sintones cifrados con sal y con hash posteriormente se comparan con las entradas en la base de datos pública cifrada con hash, como se muestra en el Proceso 431. Si se encuentra una coincidencia, el sintón se muestra y/o registra, como se muestra en el Proceso 432. La secuencia luego continuaría con el Proceso 460. Si no se encuentra una coincidencia, la secuencia luego procede al Proceso 440, en el que el sintón cifrado con hash se compara con las entradas en la
 40 base de datos privada 80.

Si bien la descripción anterior divulga que el archivo ejecutable proporciona la sal única al cliente, también son posibles otras realizaciones. Por ejemplo, en otra realización, el archivo ejecutable puede permitir al cliente ingresar una contraseña que servirá como la sal. Esta contraseña luego es utilizada por el archivo ejecutable para cifrar con la sal la base de datos del cliente 180 para crear la base de datos privada 80, como se muestra en el Proceso 310. Además, esta contraseña se transmite al sistema de retrosíntesis 10 para que se use la misma contraseña para realizar el proceso de cifrado con sal que se muestra en el Proceso 430.

Por lo tanto, la presente divulgación describe un sistema, procedimiento y aplicación de software que permite al usuario utilizar una base de datos privada sin permitir que la aplicación de software acceda al contenido de esa base de datos privada. Esto puede reducir la inquietud del cliente al proporcionar su información confidencial a otra parte y, al mismo tiempo, permitirle hacer uso de esta aplicación de software.

Además, el uso de una sal única para cada cliente también aumenta la seguridad de la base de datos del cliente. Específicamente, si no se utiliza una sal, es posible comparar las bases de datos privadas de varios clientes para determinar los puntos en común. Sin embargo, el uso de una sal implica que el mismo compuesto, en dos bases de datos privadas de diferentes clientes, no tendrá el mismo hash final, lo que imposibilita hacer comparaciones entre bases de datos.

La presente divulgación no debe estar limitada en alcance por las realizaciones específicas descritas en la

5 presente memoria descriptiva. De hecho, otras diversas realizaciones y modificaciones de la presente divulgación, además de las descritas en la presente memoria descriptiva, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y los dibujos adjuntos. Por lo tanto, se pretende que dichas otras realizaciones y modificaciones caigan dentro del alcance de la presente divulgación. Además, aunque la presente divulgación ha sido descrita en la presente memoria descriptiva en el contexto de una implementación particular en un entorno particular para un propósito particular, los expertos en la técnica reconocerán que su utilidad no se limita a ello y que la presente divulgación puede ser implementada de manera beneficiosa en cualquier número de entornos para cualquier número de propósitos. Por consiguiente, las reivindicaciones establecidas a continuación deben interpretarse en vista del alcance de la presente divulgación como se describe en la presente memoria descriptiva.

10

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para realizar retrosíntesis en un compuesto objetivo, que comprende:
 - 5 establecer el compuesto objetivo en un retrón;
realizar una primera búsqueda de retrosíntesis en el retrón para encontrar un conjunto de sintones;
que además comprende:
 - 10 cifrar con hash cada sintón del conjunto de sintones;
comparar cada sintón cifrado con hash con entradas en una base de datos privada, en la que
las entradas en la base de datos privada se cifran con hash utilizando el mismo algoritmo hash;
si la comparación es exitosa, registrar y/o visualizar el sintón; y
si la comparación es fallida, configurar el conjunto de sintones en el retrón y repetir las etapas
de realización, cifrado con hash y comparación.
- 15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el conjunto de sintones se cifran con sal antes de cifrarse
con hash y las entradas en la base de datos privada sintones se cifran con sal usando la misma sal.
- 20 3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la sal es única para cada cliente.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el conjunto de sintones también se comparan con
entradas en una base de datos pública.
- 25 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que las entradas en la base de datos pública no están cifradas
con hash.
6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que las entradas en la base de datos pública se cifran con
hash usando el mismo algoritmo hash que la base de datos privada.
- 30 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se utiliza un archivo ejecutable para crear la base de
datos privada.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el archivo ejecutable comprende instrucciones que,
cuando son ejecutadas por una unidad de procesamiento, permiten a la unidad de procesamiento:
 - 35 convertir todas las entradas en una base de datos de un cliente a forma canónica;
cifrar con hash cada entrada después de la conversión a forma canónica; y
almacenar las entradas cifradas con hash en la base de datos privada.
- 40 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el archivo ejecutable además incluye una sal única y
comprende instrucciones que, cuando son ejecutadas por la unidad de procesamiento, permiten a la unidad
de procesamiento:
 - 45 cifrar con sal cada entrada en formato canónico antes del cifrado con hash.
10. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el archivo ejecutable además comprende instrucciones
que, cuando son ejecutadas por la unidad de procesamiento, permiten a la unidad de procesamiento:
 - 50 solicitar una contraseña a un cliente;
utilizar la contraseña como una sal; y
cifrar con sal cada entrada en formato canónico antes del cifrado con hash.
- 55 11. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que cada entrada en la base de datos del cliente está en
notación SMILES.
12. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que cada entrada en la base de datos del cliente está en
notación InChI.
- 60 13. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que cada entrada en la base de datos del cliente está en
notación InChI-Keys.
14. Un programa de software, dispuesto en un medio de almacenamiento no transitorio, comprendiendo el
programa de software instrucciones que, cuando son ejecutadas por una unidad de procesamiento, realizan
la retrosíntesis de un compuesto objetivo, mediante:
 - 65

establecer el compuesto objetivo en un retrón;
realizar una primera búsqueda de retrosíntesis en el retrón para encontrar un conjunto de sintones;
que además comprende:

cifrar con hash cada sintón del conjunto de sintones;

comparar cada sintón cifrado con hash con entradas en una base de datos privada, en la que las
entradas en la base de datos privada se cifran con hash utilizando el mismo algoritmo hash;

si la comparación es exitosa, registrar y/o visualizar el sintón; y

si la comparación es fallida, configurar el conjunto de sintones en el retrón y repetir las etapas de
realización, cifrado con hash y comparación.

15. El programa de software de la reivindicación 14, en el que el programa de software además comprende instrucciones para:

cifrar con sal el conjunto de sintones antes de ser cifrados con hash; en el que

las entradas en la base de datos privada sintones se cifran con sal utilizando la misma sal.

16. El programa de software de la reivindicación 14, en el que el programa de software además comprende instrucciones para:

comparar el conjunto de sintones con las entradas de una base de datos pública.

17. El programa de software de la reivindicación 16, en el que la base de datos pública no está cifrada con hash.

18. El programa de software de la reivindicación 16, en el que las entradas en la base de datos pública se cifran con hash usando el mismo algoritmo hash que la base de datos privada.

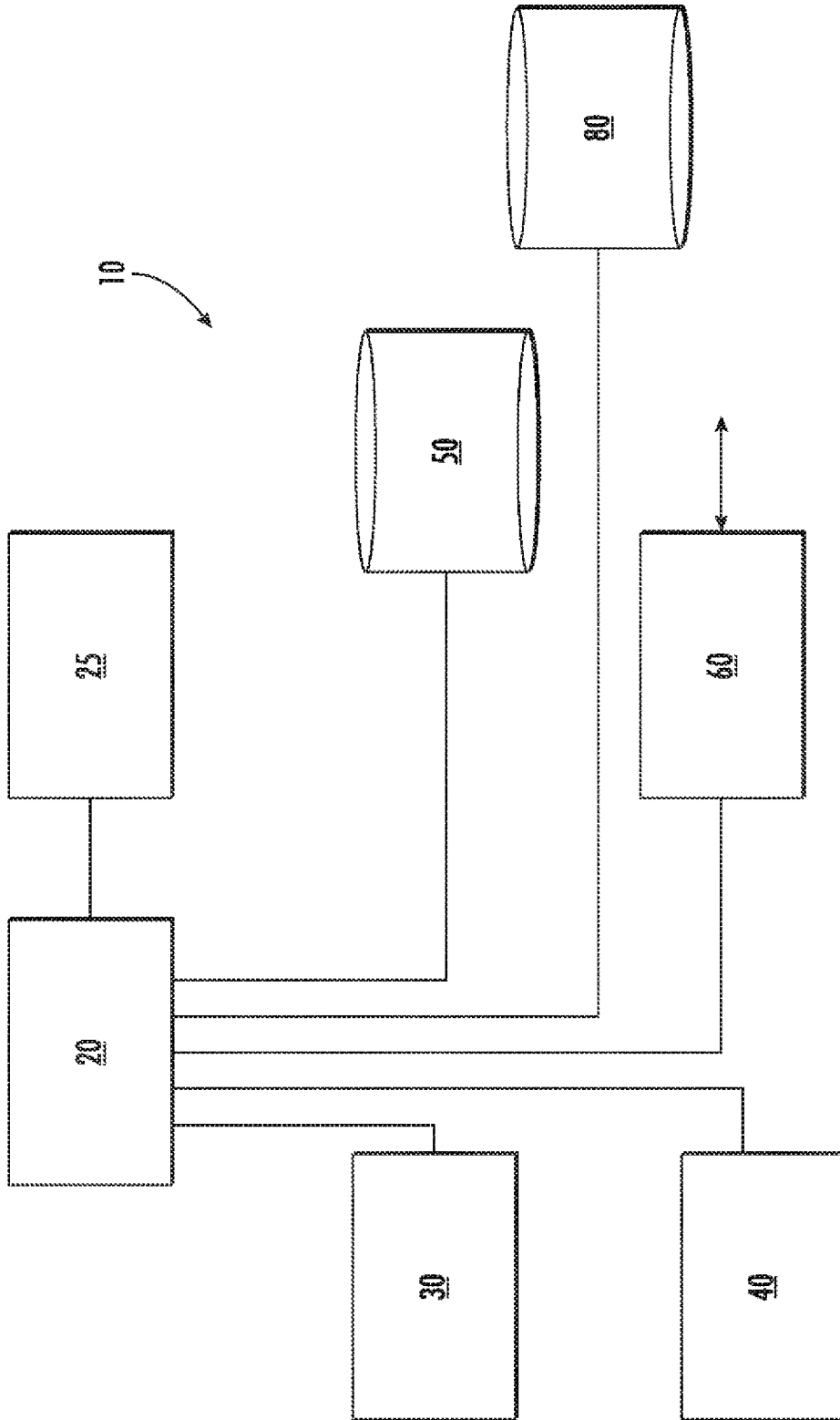


FIG. 1

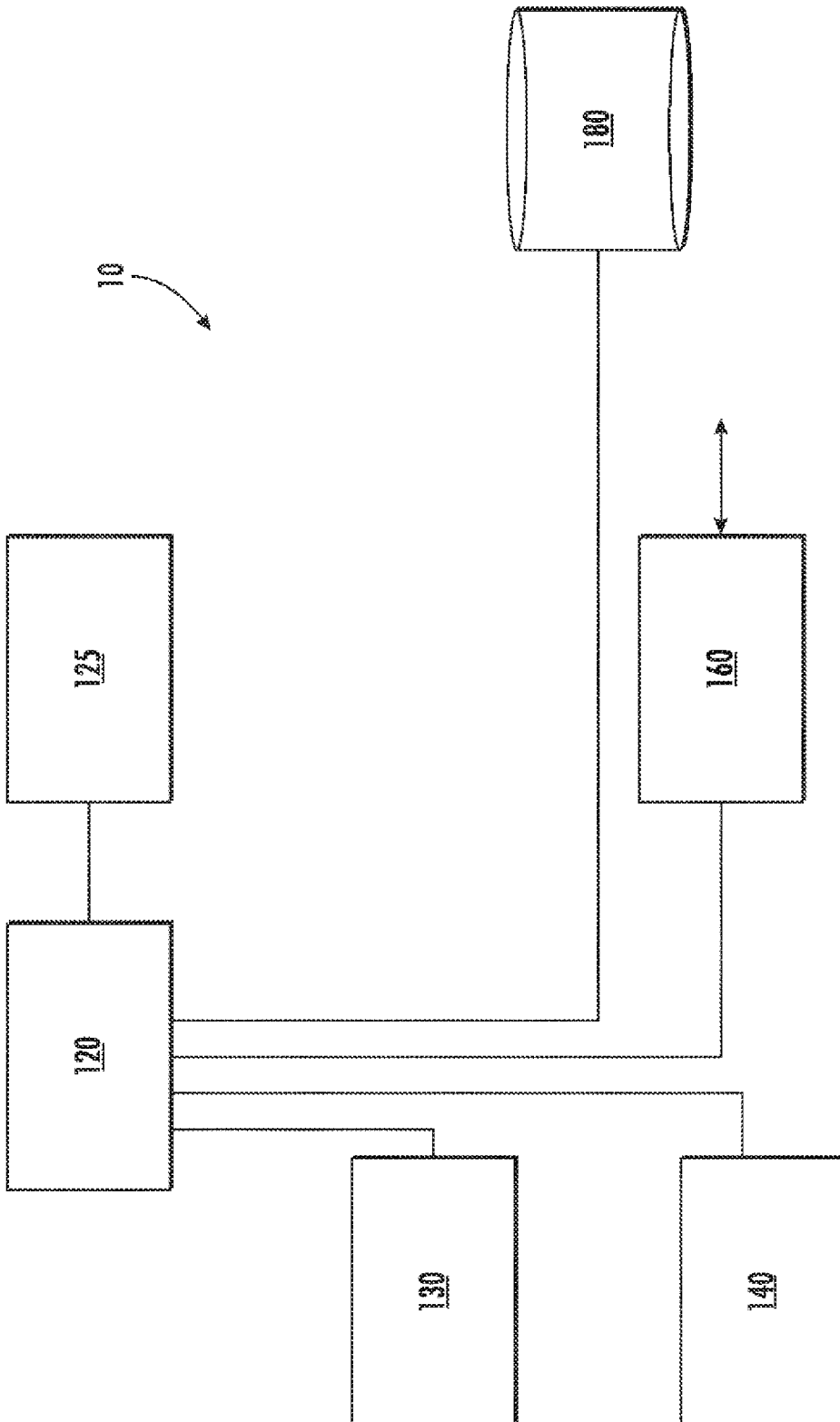


FIG. 2

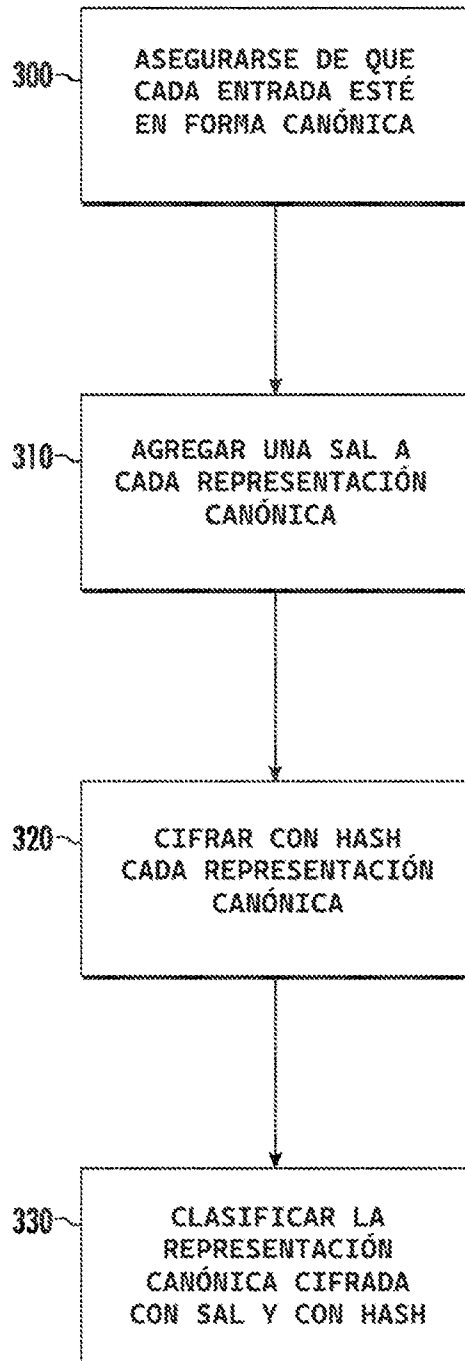


FIG. 3

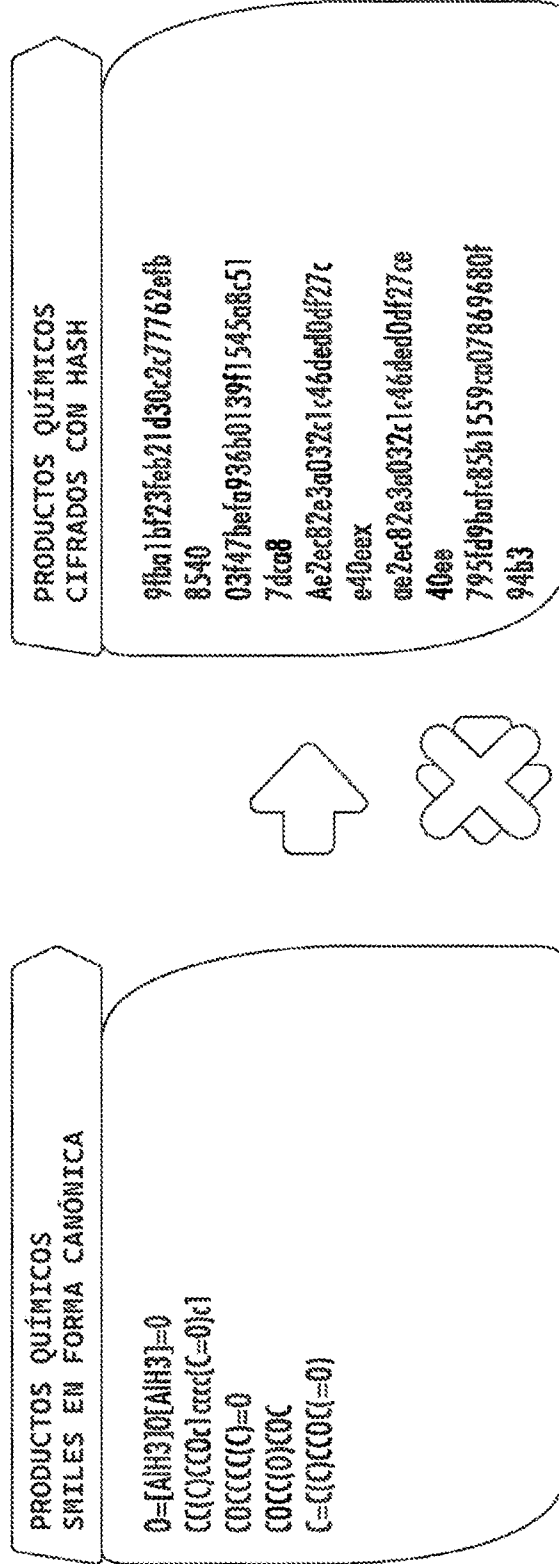


FIG. 4

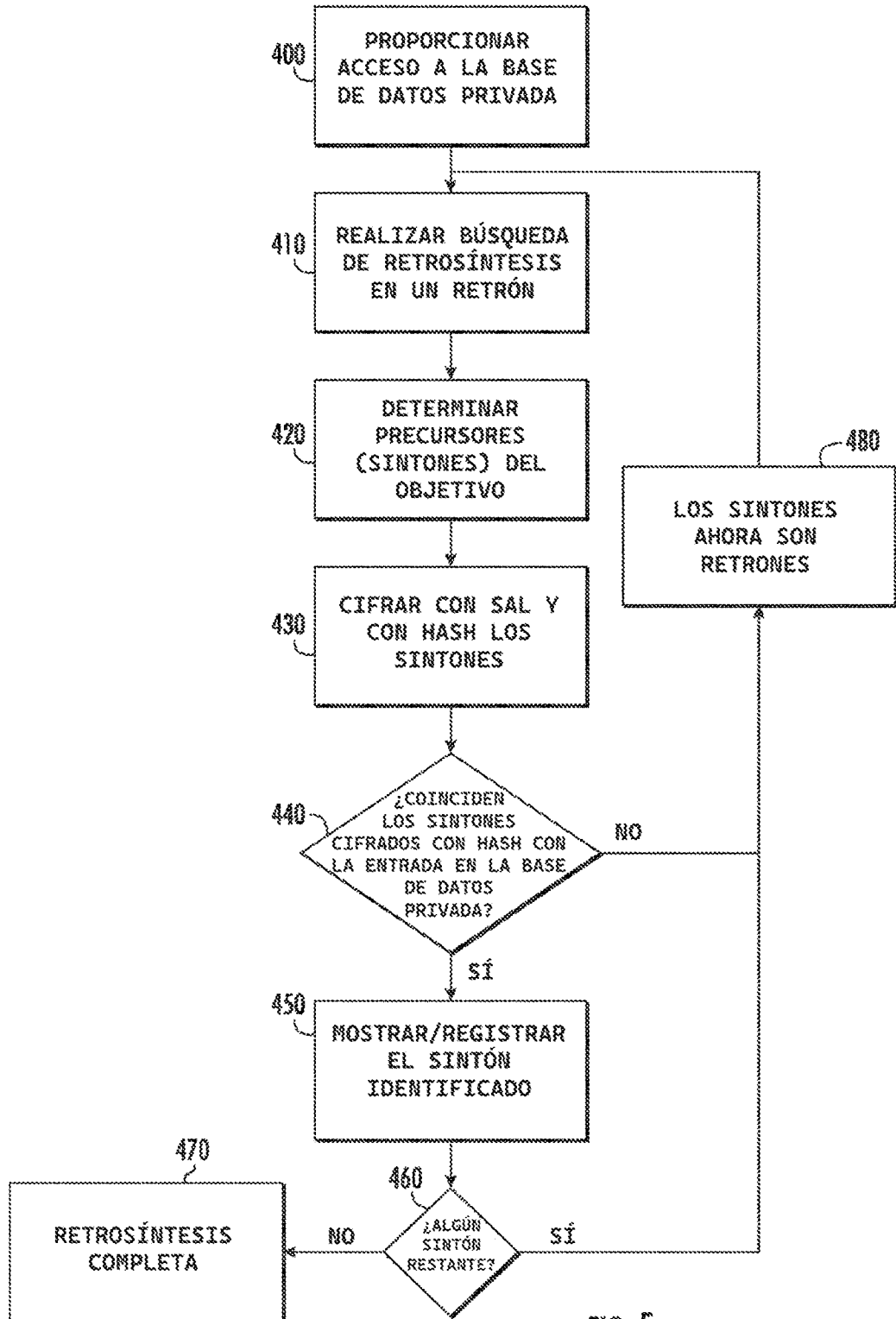


FIG. 5

ES 2 973 350 T3

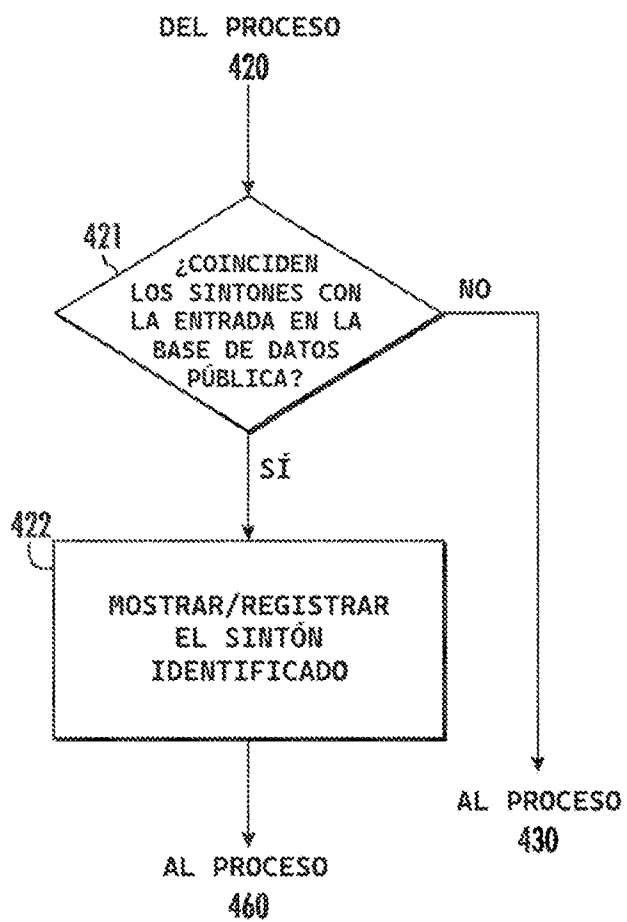


FIG. 6

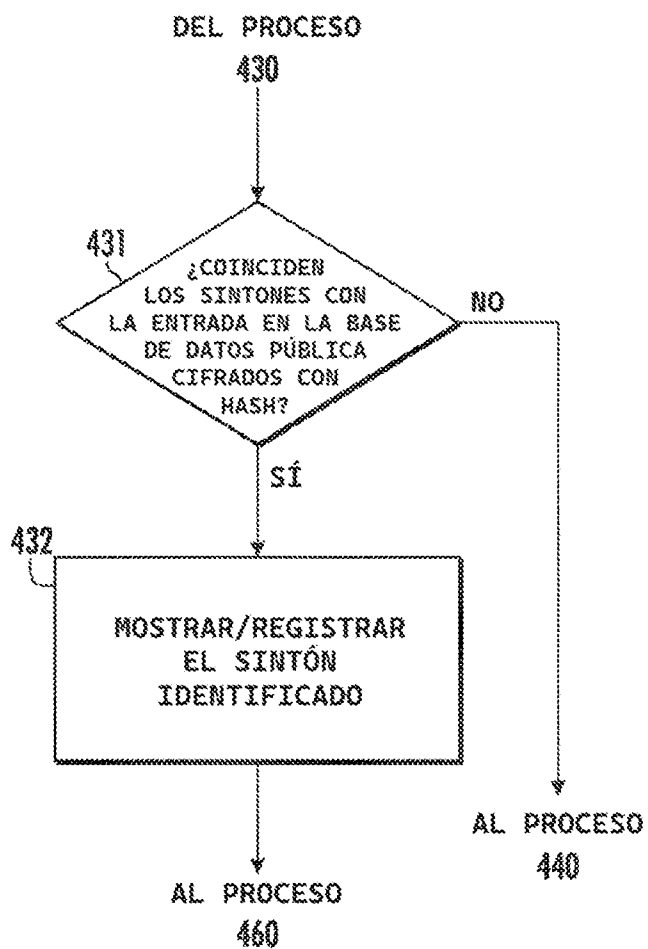


FIG. 7