CSA828122
Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 08-323304

54. TITULO **"INHIBIDORES DE FAP"**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE **FERRING B.V.**

DOMICILIO Hoofddorp, Holanda

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C. 01 ABR 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-032304- -00000-0000
Fecha: 2008-04-01 16:33:35 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTES II Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 299

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **FERRING B.V.** Dirección: Polarisavenue 144, NL-2132 JX Hoofddorp, Holanda. Nacionalidad o Domicilio: Hoofddorp, Holanda. Lugar de Constitución: Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83, Piso 5°, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: EVANS, David, Michael; HORTON, John y TRIM, Julie, Elizabeth. Dirección: 114 Adelaide Road, Southampton, S017 2HX; 47A Bedford Place, Southampton, SO15 2DG y 7 Taw Drive, Chandlers Ford, Southampton, SO53 4SL. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra	

(5) PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/003512 Fecha: 31/08/06
Publicación Internacional No. WO 2007/085895 A2 Fecha: 02/08/07

(6) (54) **Título** INHIBIDORES DE FAP

(7) Clasificación Internacional (51)

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

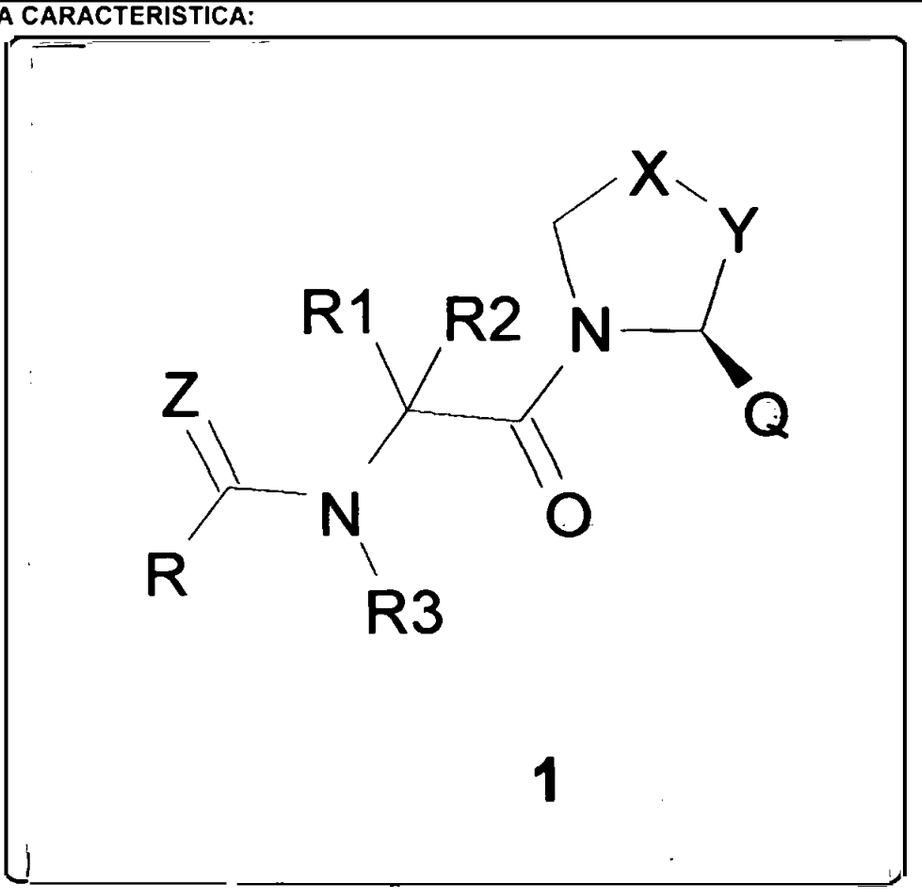
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	02.09.2005	05108049.7
US	02.09.2005	60/713,324

(9) Comprobante de Pago No. 08-20.641 **Fecha:** 10 de Marzo de 2008

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



1

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 860176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,641
FECHA : MARZO 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-032304- -00000-0000
Fecha: 2008-04-01 16:33:35 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE(YII Eve: 379 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 299

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1751416	10/03/2008	6,760,000.00

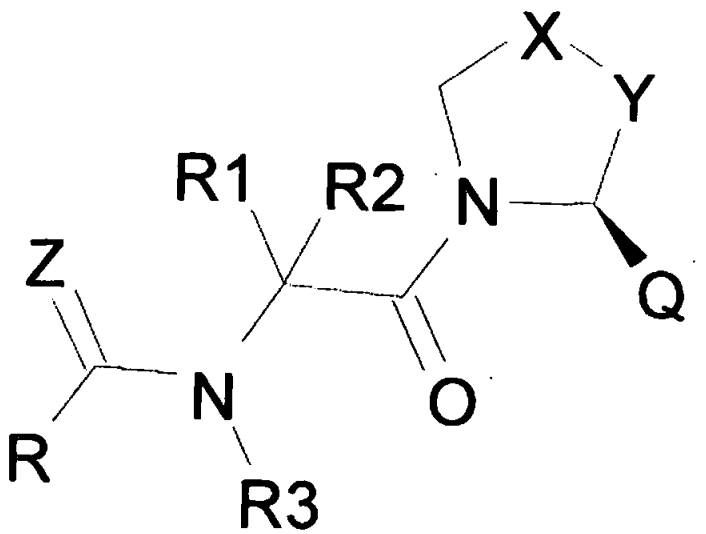
***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	I TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____



1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud: **01-04-08**

(30) Prioridad (31) *No. Prioridad* 32) *Fecha* (33) *País*
05108049.7 *02-09-05* *EP*
60/713,324 *02-09-05* *US*

(51) Int Cl:

(71)Solicitante(s) **FERRING B.V.**
(72) Inventor(es) EVANS, David, Michael; HORTON, John y TRIM, Julie, Elizabeth.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: *02-04-08*
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *31-08-06*
No. de solicitud *PCT/IB2006/003512*

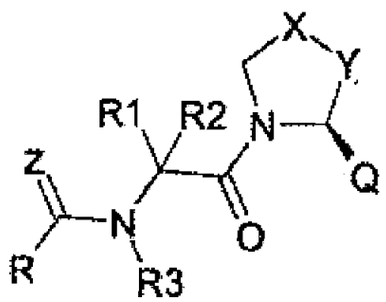
(87) Publicación internacional
Fecha: *02-08-07*
N° publicación: *WO2007/085895 A2*

(54) Título: INHIBIDORES DE FAP

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de acuerdo con la formula general 1, o un compuesto que es un tautómero o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,



1

en donde:

X se selecciona entre CH_2, S, CF_2, CHF, S(O), SO_2, CH_2CH_2 y un enlace covalente, y Y es CH_2, o X y Y son juntos CH=CH;

Q se selecciona entre CN, H, $B(OH)_2$ y COX^1;

X^1 se selecciona entre H, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), heteroaril alquilo (C_1-C_4), $CH_2NR^4R^5$ y CH_2OR^6;

Z se selecciona entre O y S; cuando Z es oxígeno, R se selecciona de H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), heteroaril alquilo (C_1-C_4), arilOalquilo(C_1-C_4), aril alquilo(C_1-C_4)Oalquilo(C_1-C_4), NR^4R^5, alquilo(C_1- C_4) $CONR^4R^5$ y alquilo(C_1-C_4)CO_2R^5; y cuando Z es azufre, R es NR^4R^5;

R^1 se selecciona entre H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), heteroaril alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_aNHW^1$, $(CH_2)_bCOW^2$, $(CH_2)_cCOW^3$, $CH(Me)OW^4$, $(CH_2)_d$-C_6H_4-W^5, $C(Me)_2S(CH_2)_eNHW^1$ y $(CH_2)_eSW^6$;

R^2 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_4);

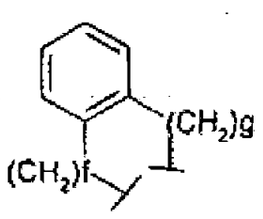
R^3 se selecciona entre H, alquilo, aril alquilo (C_1-C_4) y

-$(CH_2)_n$NH-C_5H_3N-W^7; o

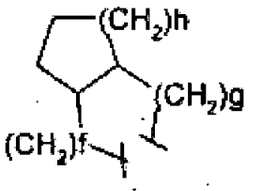
R^1 y R^3 son juntos -$(CH_2)_p$-; o

R^1 y R^2 son juntos -$(CH_2)_q$-; o

R^1 y R^3 forman juntos un grupo de acuerdo con la formula general 2 o formula general 3



2



3

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4) y heteroaril alquilo (C_1-C_4); o

R^4 y R^5 son juntos

$-(CH2)_m-$;

R^5 se selecciona entre H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), y heteroaril alquilo (C_1-C_4);

W^1 se selecciona entre H, COW^6, CO_2W^6 y SO_2W^6;

W^2 se selecciona entre OH, NH_2, OW^6 y NR^4R^5;

W^3 se selecciona entre H y W^6;

W^4 se selecciona entre H y W^6;

W^5 se selecciona entre H, OH, y OMe;

W^6 se selecciona entre alquilo, bencilo, arilo y heteroarilo;

W^7 se selecciona entre H, F, Cl, NO_2 y CN;

a se selecciona entre 2, 3, 4 y 5;

b se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

c se selecciona entre 1 y 2;

d se selecciona entre 1 y 2;

e se selecciona entre 1, 2 y 3;

f y g se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2 y 3, de forma que la suma de f y g se selecciona entre 1, 2 y 3;

h se selecciona entre 1 y 2;

m se selecciona entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7;

n se selecciona entre 2, 3 y 4;

p se selecciona entre 3 y 4; y

q se selecciona entre 3, 4, 5 y 6.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 01-04-08
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) FERRING B.V.

(72) Inventor(es) EVANS, David, Michael; HORTON, John y TRIM, Julie, Elizabeth.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	05108049.7	*02-09-05*	*EP*
	60/713,324	*02-09-05*	*US*

(85) Fecha inicio fase nacional: 02-04-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: ***31-08-06***
No. de solicitud ***PCT/IB2006/003512***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***02-08-07***
N° publicación: ***WO2007/085895 A2***

Titulo: INHIBIDORES DE FAP

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 6069702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

FERRING B.V.
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/IB2006/003512
ARTE FINAL (1)

U

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 01-04-08
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) FERRING B.V.

(72) Inventor(es) EVANS, David, Michael; HORTON, John y TRIM, Julie, Elizabeth.

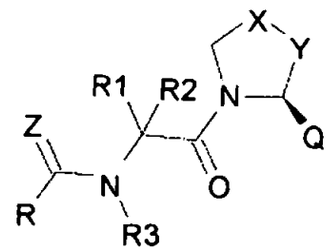
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
05108049.7	*02-09-05*	*EP*
60/713,324	*02-09-05*	*US*

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-04-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 31-08-2006
No. de solicitud ***PCT/IB2006/003512***

(87) Publicación internacional:
Fecha: 02-08-2007
No. Publicación: **WO2007/085895 A2**



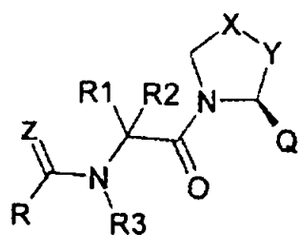
1

(54) Titulo: INHIBIDORES DEFAP

(57) Resumen:

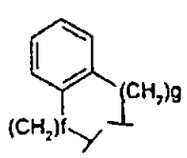
Reivindicación número 1.-

Un compuesto de acuerdo con la formula general 1, o un compuesto que es un tautómero o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

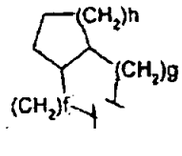


1

en donde:
X se selecciona entre CH_2, S, CF_2, CHF, S(O), SO_2, CH_2CH_2 y un enlace covalente, y Y es CH_2; o X y Y son juntos CH=CH;
Q se selecciona entre CN, H, $B(OH)_2$ y COX^1;
X^1 se selecciona entre H, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), heteroaril alquilo (C_1-C_4), $CH_2NR^4R^5$ y CH_2OR^6;
Z se selecciona entre O y S; cuando Z es oxígeno, R se selecciona de H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), heteroaril alquilo (C_1-C_4), arilOalquilo(C_1-C_4), aril alquilo(C_1-C_4)Oalquilo(C_1-C_4), NR^4R^5, alquilo(C_1- C_4) $CONR^4R^5$ y alquilo(C_1-C_4)CO_2R^6; y cuando Z es azufre, R es NR^4R^5;
R^1 se selecciona entre H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), heteroaril alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_aNHW^1$, $(CH_2)_bCOW^2$, $(CH_2)_cCOW^3$, $CH(Me)OW^4$, $(CH_2)_d$-C_6H_4-W^5, $C(Me)_2S(CH_2)_eNHW^1$ y $(CH_2)_eSW^6$;
R^2 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_4);
R^3 se selecciona entre H, alquilo, aril alquilo (C_1-C_4) y
$-(CH_2)_nNH$-C_5H_3N-W^7; o
R^1 y R^3 son juntos $-(CH_2)_p-$; o
R^1 y R^2 son juntos $-(CH_2)_q-$; o
R^1 y R^3 forman juntos un grupo de acuerdo con la formula general **2** o formula general **3**



2



3

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4) y heteroaril alquilo (C_1-C_4); o R^4 y R^5 son juntos
$-(CH2)_r-$;
R^6 se selecciona entre H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), y heteroaril alquilo (C_1-C_4);
W^1 se selecciona entre H, COW^6, CO_2W^8 y SO_2W^8;
W^2 se selecciona entre OH, NH_2, OW^5 y NR^4R^5;
W^3 se selecciona entre H y W^5;
W^4 se selecciona entre H y W^6;
W^5 se selecciona entre H, OH, y OMe;
W^6 se selecciona entre alquilo, bencilo, arilo y heteroarilo;
W^7 se selecciona entre H, F, Cl, NO_2 y CN;
a se selecciona entre 2, 3, 4 y 5;
b se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;
c se selecciona entre 1 y 2;
d se selecciona entre 1 y 2;
e se selecciona entre 1, 2 y 3;
f y g se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2 y 3, de forma que la suma de f y g se selecciona entre 1, 2 y 3;
h se selecciona entre 1 y 2;
m se selecciona entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7;
n se selecciona entre 2, 3 y 4;
p se selecciona entre 3 y 4; y
q se selecciona entre 3, 4, 5 y 6.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el item 5 a continuación.	
052209-0156		
Solicitud internacional No.	Fecha de registro internacional *(dia/mes/año)*	Fecha de Prioridad (Primera) *(dia/mes/año)*
PCT/IB2006/003512	31/08/2006	02/09/2005

Solicitante

FERRING B.V.

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 16 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ la traducción de la solicitud internacional en_____ , el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para el propósito de la búsqueda internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver casilla I.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Recuadro II).

3. ☒ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III).

4. Respecto al **título**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al **resumen**,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los **dibujos**.

a. la figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

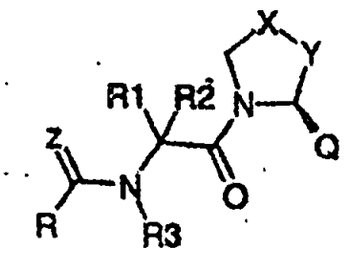
☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicara en el resumen.

7

Casilla No. IV Texto del resumen (Continuación del Item 5 de la primera hoja)

La presente invención se refiere a compuestos, de acuerdo a la fórmula general I, el cual encuentra utilidad, preferiblemente para el tratamiento del cáncer.



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D207/16 C07D401/12 C07D417/06 A61K31/40 A61K31/427
A61K31/428 A61K31/4439 A61K31/506 C07D403/06 C07D401/14
C07D409/12 A61P35/04 A61P31/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)
C07D A61P A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, BIOSIS, Dato CHEM ABS, Dato BEILSTEIN, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	KOHL A Y COL: "El papel de las células T positivas para dipeptidil peptidasa IV en la sanación de heridas y en la angiogénesis". AGENTS AND ACTIONS, BIRKHAEUSER VERLAG, BASEL, CH, vol. 32, no. 1/2, Enero 1991 (1991-01), páginas 125-127, XP002944505 ISSN: 0065-4299 página 127, columna mano derecha, parágrafo 1 ----	26,29
X	WO 03/002595 A (PROBIODRUG AG; DEMUTH, HANS-ULRICH; HOFFMANN, TORSTEN; VON HOERSTEN, S) 9 de enero de 2003 (2003-01-09) página 6, parágrafo 4; reivindicaciones 1-4,9 ----- --/---	26,27, 29,32, 34,37

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
23 de Enero de 2008	12/02/2008
Nombre y dirección de correo de ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax:(+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Härtinger, Stefan

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 2004/214762 A1 (DEMUTH HANS-ULRICH Y COL.) 28 de Octubre de 2004 (2004-10-28) parágrafo [0002]; reivindicaciones 1,4,9 parágrafo [0057]- parágrafo [0058] ----	1-14, 23-43
X	BASE DE DATOS WPI Sección Ch, semana 199529 Derwent Publications Ltd., Londres, GB; Clase B03, AN 1995-217850 XP002368297 -& JP 07 126229 A (JAPAN TOBACCO INC) 16 de mayo de 1995 (1995-05-16) resumen, reivindicaciones ---	26,27, 29,31,36
X	TANAKA Y COL: "NUEVOS Y POTENTES INHIBIDORES DE ENDOPEPTIDASA: SÍNTESIS Y RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE DERIVADOS Y ANÁLOGOS DE INDANO Y TETRALINA" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTYRY AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 37, no. 13, 1994, páginas 2071-2078, XP002022213 ISSN: 0022-2623 tablas 1, 2; compuestos 7, 8, 10, 12, 14, 16, 32, 34, 29, 27, 7, 8, 10, 12, 14, 1 6, 21-25 ---	1-17, 19, 20,23-43
X	WALLEN ERIK A A Y COL: "Nuevos inhibidores de prolil oligopeptidasa desarrollados a partir de amidas bis(1-prolil-pirrolidin) di ácido carboxílico" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 9 de Octubre 2003, vol. 46, no. 21, 9 de Octubre 2003(2003-10-09), páginas 4543-4551, XP002368281 ISSN: 0022-2623 página 4547, columna mano izquierda, último parágrafo; tabla 2; compuestos 3L-3P ----	1-17, 19, 20, 23-43
X	WILLAND N Y COL: "Sintesis en solución y fase sólida de 2-cianopirrolidinin DPP-IV inhibidores NVP-DPP728" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 28, 8 de Julio de 2002 (2002-07-08), páginas 5741-5746, XP004369423 ISSN: 0040-4020 compuestos 21, 1 ---- ----/----	1-17, 25-43

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	VENDEVILLE SANDRINE Y COL: "Comparación de la inhibición de tripanosoma humano y tripanosoma cruzi prolil endopeptidasas" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY. JUN 2002, vol. 10, no. 6, Junio 2002 (2002-06), páginas 1719-1729, XP002368282 ISSN: 0968-0896 página 1719, columna mano derecha, parágrafo 1; figuras 1,2; tablas 1-3; compuestos 1-9, 27, 31	1-17, 19, 20, 23-43

A	US 2003/225102 A1 (SANKARANARAYANAN ALANGUDI) 4 de diciembre 2003 (2003-12-04) parágrafo [0090]; tabla 1; compuestos 1,2 parágrafo [0109]	1-17, 25-43

A	EP 0 419 683 A (JAPAN TOBACCO INC; YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD) 3 de abril de 1991 (1991-04-03) página 4, línea 50-línea 55 página 8; compuestos I-G página 11, línea 30-línea 58; reivindicación 1; compuestos 19, 24	1-17, 19, 20, 25-43

X	US 2003/096857 A1 (EVANS DAVID MICHAEL) 22 de mayo de 2003 (2003-05-22) reivindicaciones 1, 22; ejemplos 15, 16	1-17, 25-43

X	EP 0 536 399 A (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 14 de abril de 1993 (1993-04-14) página 14; compuestos I-F página 15, línea 35-línea 40; reivindicación 1; ejemplos 26, 27; tabla 2	1-17, 19, 20, 25-43

A	WO 01/34594 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS, INC; JACKSON, PAUL; STEINER, JOSEPH) 17 de mayo de 2001 (2001-05-17) página 6, línea 16; reivindicaciones 4, 6, 25	1-17, 19, 20,23-43
	--	
A	WO 01/81337 A (FERRING B.V.; EVANS, DAVID, MICHAEL; PITT, GARY, ROBERT, WILLIAM) 1 de noviembre de 2001 (2001-11-01) citado en la solicitud reivindicaciones 1-6; ejemplos 1-3, 6, 10, 11; tablas	1-17, 23-43

X	BASE DE DATOS BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; citación número 5585605 BRN 4756745 1991, XP002465867 resumen	1-14, 23-43

	--/--	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	BASE DE DATOS BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; citación número 5854968 BRN 6657836 1993, XP002465868 resumen	1-14, 23-43

X	KAROLY K Y COL: "Inhibidores de prolil endopeptidasa <1>: derivados N-acilo de L-tioprolina-pirrolidina" BIOORGANIC & MEDICINNAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 13, 8 de julio de 1997 (1997-07-08), páginas 1701-1704, XP004136283 ISSN: 0960-894X tabla 2; compuestos 1, 2, 7	1-14, 23-43

X	US 5 286 732 A (VINCENT MICHEL [FR] Y COL) 15 de Febrero de 1994 (1994-02-15) reivindicaciones; ejemplo 5	1-14, 23-43

X	US 5 028 604 A (TORIZUKA MOTOKI [JP] Y COL) 2 de julio de 1991 (1991-07-02) reivindicaciones; ejemplos 14-21	1-14,19, 20,23-43

X	VENDEVILLE S Y COL: Síntesis paralela automática de una librería basada en tetrahidroisoquinolina: potenciales inhibidores de prolil endopeptidasa" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 3, 8 de Febrero de 1999 (1999-02-08), páginas 437-442, XP004157243 ISSN: 0960-894X tabla 1; compuestos 1B, 1C	1-14, 23-43

X	WALLEN E A AY COL: "N-acil-5-alquil-1-prolil-pirrolidinas conformacionalmente rígidas como inhibidores de prolil oligopeptidasa" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 11, no. 17, 15 de Agosto de 2003 (2003-08-15), páginas 3611-3619, XP002286663 ISSN: 0968-0896 tabla 1; compuesto 3	1-14, 23-43

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	HERMECZ I Y COL "Inhibidores de prolil endopeptidasa" FARMACO (SOCIETA CHIMICA ITALIANA: 1989) Marzo 2000, vol. 55, no. 3, Marzo 2000 (2000-03), páginas 188-190, XP002465847 ISSN: 0014-827X compuestos 1, 2	1-14, 23-43
X	PORTEVIN B Y COL: "NUEVOS INHIBIDORES DE PROLIL ENDOPEPTIDASA: ACTIVIDADES IN VIVO E IN VITRO DE AZABICICLO2.2.OCTANO, AZABICICLO2.2.1 HEPTANO , Y DERIVADOS DE PERHIDROINDOL" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 12, 7 Junio 1996 (1996-06-07), páginas 2379-2391, XP002036250 ISSN: 0022-2623 tabla 2; compuestos 3, 4, 6	1-14, 23-43
X	EP 1 522 540 A (EISAI CO LTD [JP]) 13 de abril de 2005 (2005-04-13) página 135, línea 30-línea 35; reivindicaciones; ejemplos 18-21; tabla 10	1-14, 23-43
X	BARLOW J J Y COL: "Estudios estructura/actividad relacionados con 2-(3,4-diclorofenil)N-metilN-[2-(1-pirrolidinil)-1-sustituido-etil] acetamidas: una nueva seria de potentes y selectivos agonistas opioides. JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, no. 11, Noviembre 1991 (1991-11), páginas 3149-3158, XP002249917 ISSN: 0022-2623 tabla 1; compuesto 6	1-14, 23-43
X	US 6 017 929 A (TANAKA YOSHIAKI [JP] Y COL) 25 de Enero de 2000 (2000-01-25) columna 5; reivindicaciones; compuesto 5	1-14, 23-43
X	OPACIC NINOSLAV Y COL: "Los nuevos derivados L- y D-amino ácido de hidroxi urea e hidantoinas: síntesis, estudios de estructuras cristalinas por rayos-X, y evaluaciones de actividad citostaticas y antivirales". JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 27 enero, 2005, vol. 48, no. 2, 27 de Enero de 2005 (2005-01-27), páginas 475-482, XP002465848 ISSN: 0022-2623 página 476; tabla 1; compuestos 4J, 4N	1-14, 23-43

--/---

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	BASE DE DATOS BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 6345302 1993, XP002465869 resumen ----	1-14, 23-43
X	BASE DE DATOS BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 339514 1959, XP002465870 resumen ---	1-14, 23-43
X	FREIFELDER M: "Hidroxiacetanilidas isoméricas por acilación reductiva de nitrofenoles". JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 27, no. 3, Marzo 1962 (1962-03), páginas 1092-1093, XP002993727 ISSN: 0022-3263 página 1093; tabla I ----	1-14, 23-43
X	BASE DE DATOS BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 4734423 1998, XP002465871 resumen ----	1-14, 23-43
X	GARCIA J Y COL: "NITROSACIÓN DE ENLACES PEPTÍDICOS CLIVAJE DE PÉPTIDOS NITROSADOS POR PIRROLIDINO Y ALFA AMINO ÉSTERES". TETRAHEDRON, vol. 40, no. 16, 1984, páginas 3121-3128, XP002465849 ISSN: 0040-4020 tabla I; compuesto 3 ----	1-14, 23-43
X	BASE DE DATOS BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 5340411 1992, XP002465872 resumen	1-14, 23-43
X	ROSSITER B E Y COL: "Adición conjugada enantioselectiva a enonas cíclicas con organo(amido)cupratos de litio escalémicos Parte IV. Relación entre la estructura del ligante y la enantioselectividad" TETRAHEDRON 1993 REINO UNIDO, vol. 49, no. 5, 1993, páginas 965-986, XP002465850 ISSN: 0040-4020 tabla I; compuestos 12A, 19A ----	1-14, 23-43
	---/--	

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	MAZURKIEWICZ R: "Una síntesis eficiente de N,N-disustituidos 5-amino oxazoles" SINTESIS 1992 ALEMANIA, no. 10, 1992, páginas 941-943, XP002465851 ISSN: 0039-7881 compuestos IC, 1D, 1G, 1H ----	1-14, 23-43
X	BASE DE DATOS BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 7885658 1998, XP002465873 resumen ---	1-14, 23-43
X	BASE DE DATOS BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 6335157 1993, XP002465874 resumen ----	1-14, 23-43
X	AMEDJKOUH M Y COL: "Síntesis de diaminas quirales usando nuevos precursores 2-triclorometiloxazolidin-4-ona derivados de 5-oxo-prolina y prolina". TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 13, no. 20, 18 de Octubre 2002 (2002-10-18) páginas 2229-2234, XP004390583 ISSN: 0957-4166 compuestos 9A, 9B ----	1-14, 23-43
X	EP 1 134 213 A (PFIZER [US]) 19 de Septiembre 2001 (2001-09-19) reivindicaciones; ejemplos 115 ----	1-14, 23-43
X	US 4 826 870 A (HIGUCHI NAOKI [JP] Y COL) 2 de mayo de 1989 (1989-05-02) reivindicaciones; ejemplos ---	1-14, 23-43
A	COUTTS S J Y COL: "RELACIONES ESTRUCTURA – ACTIVIDAD DE INHIBIDORES DE ÁCIDO BORÓNICO DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV. I. VARIACIÓN DE LA POSICIÓN P2 DE XAA-BOROPRODIPÉPTIDOS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 10, 1996, páginas 2087-2094, XP002074031 ISSN: 0022-2623 página 2088, columna mano derecha; tabla 1; compuestos 1A, 1B, 1Q, 1P ---- ---/--	1-14, 18-22, 25-43

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	MCINTYRE J A Y COL: "Talabostat. Agente oncolítico hematopoietico, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (CD26), inhibidor de la activación por proteínas de fibroblastos" DROGAS DEL FUTURO, vol. 29, no. 9, Septiembre 2004 (2004-09), páginas 882-886, XP002465852 ISSN: 0377-8282 documento completo	1-14, 18-22, 25-43
Y	WO 00/10549 A (POINT THERAPEUTICS INC [US]; WALLNER BARBARA [US]) 2 de Marzo 2000 (2000-03-02) página 4, último parágrafo; figura 1 página 2, parágrafo 1; reivindicaciones	1-14, 18-22, 25-43
Y	US 5 462 928 A (BACHOVCHIN WILLIAM W [US] Y COL) 31 de Octubre de 1995 (1995-10-31) reivindicaciones; figuras	1-14, 18-22, 25-43
X	US 4 873 342 A (TANAKA TAKAHARU [JP] Y COL) 10 de Octubre de 1989 (1989-10-10) reivindicaciones; ejemplos	1-14, 19-22, 25-43
X	TOIDE K Y COL: "NUEVOS INHIBIDORES DE PROLIL ENDOPEPTIDASAS, JTP-4819, PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: RECOPILACIÓN DE LA FARMACOLOGÍA PRECLÍNICA" CNS DRUG REVIEWS, BRANFORD, CT, US, vol. 2, no. 3, 1996 , páginas 343-362, XP009012974 ISSN: 1080-563X páginas 358-páginas 359; figura 1	1-14, 19-22, 25-43
X	BASE DE DATOS BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 8444882 1996, XP002465875 resumen	1-14, 19-22, 25-43
X	US 5 536 737 A (KOBAYASHI KOJI [JP] Y COL) 16 de Julio 1996 (1996-07-16) reivindicaciones; ejemplo 12; tabla 1	1-14, 19-22, 25-43
X	US 5 547 978 A (CHRISTENSEN BURTON G [US] Y COL) 20 de Agosto de 1996 (1996-08-20) reivindicaciones; ejemplo 1	1-14, 19-22, 25-43

---/--

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	TSUTSUMI S Y COL: "Síntesis y relaciones estructura – actividad de peptidil alfa-ceto heterociclos como nuevos inhibidores de prolil endopeptidasas" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, no. 21, 1994, páginas 3492-3502, XP002265524 ISSN: 0022-2623 tablas 1, 2	1-14, 19-22, 25-43

X	BASTOS IZABELA M D Y COL: "propiedades Moleculares, estructurales y funcionales de la prolil oligopeptidasa de Tripanosoma cruzi "POP Tc80), el cual es requerido para la entrada del parásito alas células de mamíferos". THE BIOCHEMICAL JOURNAL 15 de mayo 2005, vol. 388, no. Pt 1, 15 de mayo de 2005 (2005-05-15), páginas 29-38, XP002465866 ISSN: 1470-8728 tabla 2	1-14, 19-22, 25-43

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/IB2006/003512

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 39-43 están dirigidas al método del tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido basada y llevada a cabo en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta.

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.

☒ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210

La autoridad de la Búsqueda internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. Reivindicaciones: 1-14 (en parte), 15, 16-17 (en parte), 25-43 (en parte)

   pirrolidina con Q=CN

---

2. Reivindicaciones: 1-14 (en parte), 23-24, 25-43 (en parte)

   pirrolidina con Q=H

3. Reivindicaciones: 1-14 (en parte), 18-22, 25-43 (en parte)

   pirrolidina con Q=B(OH)2

4. Reivindicaciones: 1-14 (en parte), 19-20 (en parte), 25-43 (en parte)

   pirrolidina con Q=COH

5. Reivindicaciones: 1-14 (en parte), 19-22 (en parte), 25-43 (en parte)

   pirrolidina con Q=CO-alquilo

6. Reivindicaciones: 1-14 (en parte), 19-22 (en parte), 25-43 (en parte)

   pirrolidina con Q=CO-arilo o CO-heteroarilo

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 03002595	A	09-01-2003	CA	2418543 A1	09-01-2003
			CA	2424645 A1	09-01-2003
			CN	1464881 A	31-12-2003
			WO	03072556 A1	04-09-2003
			WO	03002596 A2	09-01-2003
			JP	2004521149 T	15-07-2004
			JP	2004534836 T	18-11-2004
			NO	20030895 A	26-02-2003
			NO	20030896 A	16-04-2003
US 2004214762	A1	28-10-2004	NINGUNA		
JP 7126229	A	16-05-1995	NINGUNA		
US 2003225102	A1	04-12-2003	US	2004106802 A1	03-06-2004
EP 0419683	A	03-04-1991	WO	9012005 A1	18-10-1990
			US	5118811 A	02-06-1992
US 2003096857	A1	22-05-2003	AU	781060 B2	05-05-2005
			AU	1538401 A	12-06-2001
			BR	0015788 A	16-07-2002
			CA	2392713 A1	07-06-2001
			CN	1402706 A	12-03-2003
			CZ	20021520 A3	16-10-2002
			EE	200200273 A	16-06-2003
			EP	1351932 A2	15-10-2003
			WO	0140180 A2	07-06-2001
			HR	20020421 A2	29-02-2004
			HU	0203700 A2	28-03-2003
			JP	2003515585 T	07-05-2003
			MX	PA02005253 A	07-11-2002
			NO	20022502 A	27-05-2002
			PL	355333 A1	19-04-2004
			SK	7212002 A3	03-12-2002
			UA	75341 C2	15-08-2002
			ZA	200204283 A	03-09-2003
EP 0536399	A	14-04-1993	AT	133407 T	15-02-1996
			AU	643300 B2	11-11-1993
			AU	7986691 A	31-12-1991
			CA	2084204 A1	08-12-1991
			DE	69116692 D1	07-03-1996
			DE	69116692 T2	05-09-1996
			DK	536399 T3	03-06-1996
			WO	9118877 A1	12-12-1991
			US	5407950 A	18-04-1995
WO 0134594	A	17-05-2001	AU	1916401 A	06-06-2001
			CA	2390231 A1	17-05-2001
			EP	1228061 A1	07-08-2002
			JP	2003535034 T	25-11-2003
WO 0181337	A	01-11-2001	AT	279408 T	15-10-2004
			AU	784007 B2	12-01-2006
			AU	5053701 A	07-11-2001
			BR	0110021 A	21-01-2003
			CA	2407662 A1	01-11-2001

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0181337	A		CN	1426409 A	25-06-2003
			CZ	20023512 A3	12-03-2003
			DE	60106422 D1	18-11-2004
			DE	60106422 T2	09-02-2006
			EE	200200603 A	15-04-2004
			EP	1280797 A1	05-02-2003
			ES	2231474 T3	16-05-2005
			HK	1051043 A1	13-05-2005
			HR	20020813 A2	31-12-2004
			HU	0300563 A2	28-07-2003
			JP	2003531204 T	21-10-2003
			MX	PA02010490 A	10-03-2003
			NO	20025118 A	24-10-2002
			NZ	522436 A	26-09-2003
			PL	357724 A1	26-07-2004
			PT	1280797 T	31-01-2005
			RU	2280035 C2	20-07-2006
			SK	15292002 A3	01-04-2003
			UA	73166 C2	15-01-2003
			US	2004082497 A1	29-04-2004
			ZA	200208523 A	25-08-2003
US 5286732	A	15-02-1994	AT	149165 T	15-03-1997
			AU	651495 B2	21-07-1994
			AU	2533492 A	01-04-1993
			CA	2079185 A1	28-03-1993
			DE	69217613 D1	03-04-1997
			DE	69217613 T2	25-09-1997
			DK	541407 T3	25-08-1997
			EP	0541407 A1	12-05-1993
			ES	2101059 T3	01-07-1997
			FR	2681864 A1	02-04-1993
			GR	3023444 T3	29-08-1997
			HK	113597 A	29-08-1997
			JP	2082871 C	23-08-1996
			JP	5262730 A	12-10-1993
			JP	7119212 B	20-12-1995
			ZA	9207381 A	26-04-1993
US 5028604	A	02-07-1991	AT	113279 T	15-11-1994
			AU	616824 B2	07-11-1991
			AU	4591489 A	14-06-1990
			CA	2004028 A1	08-06-1990
			DE	68919054 D1	01-12-1994
			DE	68919054 T2	11-05-1995
			DK	616189 A	11-06-1990
			EP	0372484 A2	13-06-1990
			ES	2065975 T3	01-03-1995
EP 1522540	A	13-04-2005	AU	2003261807 A1	19-03-2004
			BR	0313871 A	19-07-2005
			CA	2488739 A1	11-03-2004
			CN	1678607 A	05-10-2005
			WO	2004020434 A1	11-03-2004
			KR	20050059151 A	17-06-2005
			MX	PA05001536 A	19-04-2005
			NZ	538617 A	23-12-2005

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/003512

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 6017929	A	25-01-2000	AU	681251 B2	21-08-1997
			AU	1718195 A	04-09-1995
			CA	2182882 A1	24-08-1995
			EP	0754454 A1	22-01-1997
			JP	7228529 A	29-08-1995
			WO	9522326 A1	24-08-1995
EP 1134213	A	19-09-2001	ES	2164151 T3	16-02-2002
			PT	832065 T	28-02-2002
US 4826870	A	02-05-1989	AU	588968 B2	28-09-1989
			AU	6822887 A	06-08-1987
			CA	1320734 C	27-07-1993
			DE	3785684 D1	09-06-1993
			DE	3785684 T2	21-10-1993
			EP	0232849 A2	19-08-1987
			ES	2056791 T3	16-10-1994
			GR	3007789 T3	31-08-1993
WO 0010549	A	02-03-2000	AU	5480199 A	14-03-2000
			BR	9913153 A	15-05-2001
			CA	2339537 A1	02-03-2000
			EP	1104293 A1	06-06-2001
			JP	2002523365 T	30-07-2002
			NO	20010844 A	23-04-2001
US 5462928	A	31-10-1995	NINGUNA		
US 4873342	A	10-10-1989	CA	1309805 C	03-11-1992
			DE	3680578 D1	05-09-1991
			EP	0201741 A2	20-11-1986
US 5536737	A	16-07-1996	CA	2149892 A1	09-06-1994
			EP	0670309 A1	06-09-1995
			WO	9412474 A1	09-06-1994
US 5547978	A	20-08-1996	JP	3810097 B2	16-08-2006
			JP	6227980 A	16-08-1994

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
052209-0156		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2006/003512	31/08/2006	02/09/2005
Applicant		
FERRING B.V.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 16 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [X] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

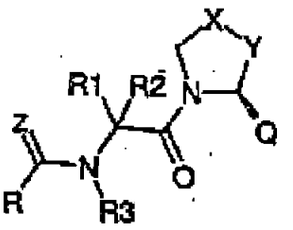
4. With regard to the **title**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention concerns compounds, according to general formula 1, which find utility, preferably for the treatment of cancer.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/003512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/16 C07D401/12 C07D417/06 A61K31/40 A61K31/427
A61K31/428 A61K31/4439 A61K31/506 C07D403/06 C07D401/14
C07D409/12 A61P35/04 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOHL A ET AL: "THE ROLE OF DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV POSITIVE T CELLS IN WOUND HEALING AND ANGIOGENESIS" AGENTS AND ACTIONS, BIRKHAEUSER VERLAG, BASEL, CH, vol. 32, no. 1/2, January 1991 (1991-01), pages 125-127, XP002944505 ISSN: 0065-4299 page 127, right-hand column, paragraph 1	26,29
X	WO 03/002595 A (PROBIODRUG AG; DEMUTH, HANS-ULRICH; HOFFMANN, TORSTEN; VON HOERSTEN, S) 9 January 2003 (2003-01-09) page 6, paragraph 4; claims 1-4,9	26,27, 29,32, 34,37

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 January 2008	12/02/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Härtinger, Stefan

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/214762 A1 (DEMUTH HANS-ULRICH ET AL) 28 October 2004 (2004-10-28) paragraph [0002]; claims 1,4,9 paragraph [0057] - paragraph [0058]	1-14, 23-43
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199529 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1995-217850 XP002368297 -& JP 07 126229 A (JAPAN TOBACCO INC) 16 May 1995 (1995-05-16) abstract; claims	26,27, 29,31,36
X	TANAKA Y ET AL: "NEW POTENT PROLYL ENDOPEPTIDASE INHIBITORS: SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF INDAN AND TETRALIN DERIVATIVES AND THEIRANALOGUES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 37, no. 13, 1994, pages 2071-2078, XP002022213 ISSN: 0022-2623 tables 1,2; compounds 7,8,10,12,14,16,32,34,29,27,7,8,10,12,14,16,21-25	1-17,19, 20,23-43
X	WALLÉN ERIK A A ET AL: "New prolyl oligopeptidase inhibitors developed from dicarboxylic acid bis(1-prolyl-pyrrolidine) amides." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 9 OCT 2003, vol. 46, no. 21, 9 October 2003 (2003-10-09), pages 4543-4551, XP002368281 ISSN: 0022-2623 page 4547, left-hand column, last paragraph; table 2; compounds 3L-3P	1-17,19, 20,23-43
X	WILLAND N ET AL: "Solid and solution phase syntheses of the 2-cyanopyrrolidide DPP-IV inhibitor NVP-DPP728" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 28, 8 July 2002 (2002-07-08), pages 5741-5746, XP004369423 ISSN: 0040-4020 compounds 21,1	1-17, 25-43

-/--

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VENDEVILLE SANDRINE ET AL: "Comparison of the inhibition of human and Trypanosoma cruzi prolyl endopeptidases." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY. JUN 2002, vol. 10, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 1719-1729, XP002368282 ISSN: 0968-0896 page 1719, right-hand column, paragraph 1; figures 1,2; tables 1-3; compounds 1-9,27,31	1-17,19, 20,23-43
A	US 2003/225102 A1 (SANKARANARAYANAN ALANGUDI) 4 December 2003 (2003-12-04) paragraph [0090]; table 1; compounds 1,2 paragraph [0109]	1-17, 25-43
A	EP 0 419 683 A (JAPAN TOBACCO INC; YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD) 3 April 1991 (1991-04-03) page 4, line 50 - line 55 page 8; compounds I-6 page 11, line 30 - line 58; claim 1; compounds 19,24	1-17,19, 20,25-43
X	US 2003/096857 A1 (EVANS DAVID MICHAEL) 22 May 2003 (2003-05-22) claims 1,22; examples 15,16	1-17, 25-43
X	EP 0 536 399 A (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 14 April 1993 (1993-04-14) page 14; compounds I-F page 15, line 35 - line 40; claim 1; examples 26,27; table 2	1-17,19, 20,25-43
A	WO 01/34594 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS, INC; JACKSON, PAUL; STEINER, JOSEPH) 17 May 2001 (2001-05-17) page 6, line 16; claims 4,6,25	1-17,19, 20,23-43
A	WO 01/81337 A (FERRING B.V; EVANS, DAVID, MICHAEL; PITT, GARY, ROBERT, WILLIAM) 1 November 2001 (2001-11-01) cited in the application claims 1-6; examples 1-3,6,10,11; tables	1-17, 23-43
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; Citation Number 5585605 BRN 4756745 1991, XP002465867 abstract	1-14, 23-43

-/-

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; Citation Number 5854968 BRN 6657836 1993, XP002465868 abstract	1-14, 23-43
X	KAROLY K ET AL: "Prolyl endopeptidase inhibitors<1> : N-acyl derivatives of L-thioproline-pyrrolidine" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 13, 8 July 1997 (1997-07-08), pages 1701-1704, XP004136283 ISSN: 0960-894X table 2; compounds 1,2,7	1-14, 23-43
X	US 5 286 732 A (VINCENT MICHEL [FR] ET AL) 15 February 1994 (1994-02-15) claims; example 5	1-14, 23-43
X	US 5 028 604 A (TORIZUKA MOTOKI [JP] ET AL) 2 July 1991 (1991-07-02) claims; examples 14,21	1-14,19, 20,23-43
X	VENDEVILLE S ET AL: "Automated parallel synthesis of a tetrahydroisoquinolin-based library: potential prolyl endopeptidase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 3, 8 February 1999 (1999-02-08), pages 437-442, XP004157243 ISSN: 0960-894X table 1; compounds 1B,1C	1-14, 23-43
X	WALLEN E A A ET AL: "Conformationally rigid N-acyl-5-alkyl-l-prolyl-pyrrolidines as prolyl oligopeptidase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 11, no. 17, 15 August 2003 (2003-08-15), pages 3611-3619, XP002286663 ISSN: 0968-0896 table 1; compound 3	1-14, 23-43

-/--

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HERMECZ I ET AL: "Prolyl endopeptidase inhibitors." FARMACO (SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA : 1989) MAR 2000, vol. 55, no. 3, March 2000 (2000-03), pages 188-190, XP002465847 ISSN: 0014-827X compounds 1,2	1-14, 23-43
X	PORTEVIN B ET AL: "NEW PROLYL ENDOPEPTIDASE INHIBITORS: IN VITRO AND IN VIVO ACTIVITIES OF AZABICYCLOÚ2.2.2OCTANE, AZABICYLCOÚ2.2.1HEPTANE, AND PERHYDROINDOLE DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 12, 7 June 1996 (1996-06-07), pages 2379-2391, XP002036250 ISSN: 0022-2623 table 2; compounds 3,4,6	1-14, 23-43
X	EP 1 522 540 A (EISAI CO LTD [JP]) 13 April 2005 (2005-04-13) page 135, line 30 - line 35; claims; examples 18-21; table 10	1-14, 23-43
X	BARLOW J J ET AL: "Structure/activity studies related to 2-(3,4-dichlorophenyl)-N-methyl N-[2-(1-pyrrolidinyl)-1-substituted-ethyl] acetamides: a novel series of potent and selective opioid agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, no. 11, November 1991 (1991-11), pages 3149-3158, XP002249917 ISSN: 0022-2623 table 1; compound 6	1-14, 23-43
X	US 6 017 929 A (TANAKA YOSHIAKI [JP] ET AL) 25 January 2000 (2000-01-25) column 5; claims; compound 5	1-14, 23-43
X	OPACIC NINOSLAV ET AL: "The novel L- and D-amino acid derivatives of hydroxyurea and hydantoins: synthesis, X-ray crystal structure study, and cytostatic and antiviral activity evaluations." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 27 JAN 2005, vol. 48, no. 2, 27 January 2005 (2005-01-27), pages 475-482, XP002465848 ISSN: 0022-2623 page 476; table 1; compounds 4J,4N	1-14, 23-43

-/--

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 6345302 1993, XP002465869 abstract	1-14, 23-43
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 339514 1959, XP002465870 abstract	1-14, 23-43
X	FREIFELDER M: "Isomeric Hydroxyacetanilides by Reductive Acylation of Nitrophenols" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 27, no. 3, March 1962 (1962-03), pages 1092-1093, XP002993727 ISSN: 0022-3263 page 1093; table I	1-14, 23-43
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 4734423 1998, XP002465871 abstract	1-14, 23-43
X	GARCIA J ET AL: "NITROSATION OF PEPTIDE BONDS CLEAVAGE OF NITROSATED PEPTIDES BY PYRROLIDINE AND ALPHA AMINO ESTERS" TETRAHEDRON, vol. 40, no. 16, 1984, pages 3121-3128, XP002465849 ISSN: 0040-4020 table I; compound 3	1-14, 23-43
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 5340411 1992, XP002465872 abstract	1-14, 23-43
X	ROSSITER B E ET AL: "Enantioselective conjugate addition to cyclic enones with scalemic lithium organo(amido)cuprates. Part IV. Relationship between ligand structure and enantioselectivity" TETRAHEDRON 1993 UNITED KINGDOM, vol. 49, no. 5, 1993, pages 965-986, XP002465850 ISSN: 0040-4020 table I; compounds 12A,19A	1-14, 23-43

-/--

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAZURKIEWICZ R: "An efficient synthesis of N,N-disubstituted 5-aminooxazoles" SYNTHESIS 1992 GERMANY, no. 10, 1992, pages 941-943, XP002465851 ISSN: 0039-7881 compounds 1C,1D,1G,1H	1-14, 23-43
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 7885658 1998, XP002465873 abstract	1-14, 23-43
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 6335157 1993, XP002465874 abstract	1-14, 23-43
X	AMEDJKOUH M ET AL: "Synthesis of chiral diamines using novel 2-trichloromethyloxazolidin- 4-one precursors derived from 5-oxo-proline and proline" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 13, no. 20, 18 October 2002 (2002-10-18), pages 2229-2234, XP004390583 ISSN: 0957-4166 compounds 9A,9B	1-14, 23-43
X	EP 1 134 213 A (PFIZER [US]) 19 September 2001 (2001-09-19) claims; example 115	1-14, 23-43
X	US 4 826 870 A (HIGUCHI NAOKI [JP] ET AL) 2 May 1989 (1989-05-02) claims; examples	1-14, 23-43
A	COUTTS S J ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF BORONIC ACID INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV. 1. VARIATION OF THE P2 POSITION OF XAA-BOROPRO DIPEPTIDES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 10, 1996, pages 2087-2094, XP002074031 ISSN: 0022-2623 page 2088, right-hand column; table 1; compounds 1A,1B,1Q,1P	1-14, 18-22, 25-43

-/--

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MCINTYRE J A ET AL: "Talabostat. Oncolytic, hematopoietic agent, dipeptidyl-peptidase IV (CD26) inhibitor, fibroblast activation protein inhibitor" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 29, no. 9, September 2004 (2004-09), pages 882-886, XP002465852 ISSN: 0377-8282 the whole document	1-14, 18-22, 25-43
Y	WO 00/10549 A (POINT THERAPEUTICS INC [US]; WALLNER BARBARA [US]) 2 March 2000 (2000-03-02) page 4, last paragraph; figure 1 page 2, paragraph 1; claims	1-14, 18-22, 25-43
Y	US 5 462 928 A (BACHOVCHIN WILLIAM W [US] ET AL) 31 October 1995 (1995-10-31) claims; figures	1-14, 18-22, 25-43
X	US 4 873 342 A (TANAKA TAKAHARU [JP] ET AL) 10 October 1989 (1989-10-10) claims; examples	1-14, 19-22, 25-43
X	TOIDE K ET AL: "A NOVEL PROLYL ENDOPEPTIDASE INHIBITOR, JTP-4819, FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: REVIEW OF PRECLINICAL PHARMACOLOGY" CNS DRUG REVIEWS, BRANFORD, CT, US, vol. 2, no. 3, 1996, pages 343-362, XP009012974 ISSN: 1080-563X page 358 - page 359; figure 1	1-14, 19-22, 25-43
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; BRN 8444882 1996, XP002465875 abstract	1-14, 19-22, 25-43
X	US 5 536 737 A (KOBAYASHI KOJI [JP] ET AL) 16 July 1996 (1996-07-16) claims; example 12; table 1	1-14, 19-22, 25-43
X	US 5 547 978 A (CHRISTENSEN BURTON G [US] ET AL) 20 August 1996 (1996-08-20) claims; example 1	1-14, 19-22, 25-43

-/--

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TSUTSUMI S ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of peptidyl alpha-keto heterocycles as novel inhibitors of prolyl endopeptidase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 37, no. 21, 1994, pages 3492-3502, XP002265524 ISSN: 0022-2623 tables 1,2	1-14, 19-22, 25-43
X	BASTOS IZABELA M D ET AL: "Molecular, functional and structural properties of the prolyl oligopeptidase of Trypanosoma cruzi (POP Tc80), which is required for parasite entry into mammalian cells." THE BIOCHEMICAL JOURNAL 15 MAY 2005, vol. 388, no. Pt 1, 15 May 2005 (2005-05-15), pages 29-38, XP002465866 ISSN: 1470-8728 table 2	1-14, 19-22, 25-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/003512

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 39-43 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third santences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-14(part),15,16-17(part),25-43(part)

   pyrrolidine with Q = CN

2. claims: 1-14(part),23-24,25-43(part)

   pyrrolidine with Q = H

3. claims: 1-14(part),18-22,25-43(part)

   pyrrolidine with Q = B(OH)2

4. claims: 1-14(part),19-20(part),25-43(part)

   pyrrolidine with Q = COH

5. claims: 1-14(part),19-22(part),25-43(part)

   pyrrolidine with Q = CO-alkyl

6. claims: 1-14(part),19-22(part),25-43(part)

   pyrrolidine with Q = CO-aryl or CO-heteroaryl

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2006/003512

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03002595 A	09-01-2003	CA 2418543 A1	09-01-2003
		CA 2424645 A1	09-01-2003
		CN 1464881 A	31-12-2003
		WO 03072556 A1	04-09-2003
		WO 03002596 A2	09-01-2003
		JP 2004521149 T	15-07-2004
		JP 2004534836 T	18-11-2004
		NO 20030895 A	26-02-2003
		NO 20030896 A	16-04-2003
US 2004214762 A1	28-10-2004	NONE	
JP 7126229 A	16-05-1995	NONE	
US 2003225102 A1	04-12-2003	US 2004106802 A1	03-06-2004
EP 0419683 A	03-04-1991	WO 9012005 A1	18-10-1990
		US 5118811 A	02-06-1992
US 2003096857 A1	22-05-2003	AU 781060 B2	05-05-2005
		AU 1538401 A	12-06-2001
		BR 0015788 A	16-07-2002
		CA 2392713 A1	07-06-2001
		CN 1402706 A	12-03-2003
		CZ 20021520 A3	16-10-2002
		EE 200200273 A	16-06-2003
		EP 1351932 A2	15-10-2003
		WO 0140180 A2	07-06-2001
		HR 20020421 A2	29-02-2004
		HU 0203700 A2	28-03-2003
		JP 2003515585 T	07-05-2003
		MX PA02005253 A	07-11-2002
		NO 20022502 A	27-05-2002
		PL 355333 A1	19-04-2004
		SK 7212002 A3	03-12-2002
		UA 75341 C2	15-08-2002
		ZA 200204283 A	03-09-2003
EP 0536399 A	14-04-1993	AT 133407 T	15-02-1996
		AU 643300 B2	11-11-1993
		AU 7986691 A	31-12-1991
		CA 2084204 A1	08-12-1991
		DE 69116692 D1	07-03-1996
		DE 69116692 T2	05-09-1996
		DK 536399 T3	03-06-1996
		WO 9118877 A1	12-12-1991
		US 5407950 A	18-04-1995
WO 0134694 A	17-05-2001	AU 1916401 A	06-06-2001
		CA 2390231 A1	17-05-2001
		EP 1228061 A1	07-08-2002
		JP 2003535034 T	25-11-2003
WO 0181337 A	01-11-2001	AT 279408 T	15-10-2004
		AU 784007 B2	12-01-2006
		AU 5053701 A	07-11-2001
		BR 0110021 A	21-01-2003
		CA 2407662 A1	01-11-2001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0181337	A	CN	1426409 A	25-06-2003
		CZ	20023512 A3	12-03-2003
		DE	60106422 D1	18-11-2004
		DE	60106422 T2	09-02-2006
		EE	200200603 A	15-04-2004
		EP	1280797 A1	05-02-2003
		ES	2231474 T3	16-05-2005
		HK	1051043 A1	13-05-2005
		HR	20020813 A2	31-12-2004
		HU	0300563 A2	28-07-2003
		JP	2003531204 T	21-10-2003
		MX	PA02010490 A	10-03-2003
		NO	20025118 A	24-10-2002
		NZ	522436 A	26-09-2003
		PL	357724 A1	26-07-2004
		PT	1280797 T	31-01-2005
		RU	2280035 C2	20-07-2006
		SK	15292002 A3	01-04-2003
		UA	73166 C2	15-01-2003
		US	2004082497 A1	29-04-2004
		ZA	200208523 A	25-08-2003
US 5286732	A	15-02-1994	AT	149165 T	15-03-1997
		AU	651495 B2	21-07-1994
		AU	2533492 A	01-04-1993
		CA	2079185 A1	28-03-1993
		DE	69217613 D1	03-04-1997
		DE	69217613 T2	25-09-1997
		DK	541407 T3	25-08-1997
		EP	0541407 A1	12-05-1993
		ES	2101059 T3	01-07-1997
		FR	2681864 A1	02-04-1993
		GR	3023444 T3	29-08-1997
		HK	113597 A	29-08-1997
		JP	2082871 C	23-08-1996
		JP	5262730 A	12-10-1993
		JP	7119212 B	20-12-1995
		ZA	9207381 A	26-04-1993
US 5028604	A	02-07-1991	AT	113279 T	15-11-1994
		AU	616824 B2	07-11-1991
		AU	4591489 A	14-06-1990
		CA	2004028 A1	08-06-1990
		DE	68919054 D1	01-12-1994
		DE	68919054 T2	11-05-1995
		DK	616189 A	11-06-1990
		EP	0372484 A2	13-06-1990
		ES	2065975 T3	01-03-1995
EP 1522540	A	13-04-2005	AU	2003261807 A1	19-03-2004
		BR	0313871 A	19-07-2005
		CA	2488739 A1	11-03-2004
		CN	1678607 A	05-10-2005
		WO	2004020434 A1	11-03-2004
		KR	20050059151 A	17-06-2005
		MX	PA05001536 A	19-04-2005
		NZ	538617 A	23-12-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2006/003512

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 6017929	A	25-01-2000	AU	681251 B2	21-08-1997
			AU	1718195 A	04-09-1995
			CA	2182882 A1	24-08-1995
			EP	0754454 A1	22-01-1997
			JP	7228529 A	29-08-1995
			WO	9522326 A1	24-08-1995
EP 1134213	A	19-09-2001	ES	2164151 T3	16-02-2002
			PT	832065 T	28-02-2002
US 4826870	A	02-05-1989	AU	588968 B2	28-09-1989
			AU	6822887 A	06-08-1987
			CA	1320734 C	27-07-1993
			DE	3785684 D1	09-06-1993
			DE	3785684 T2	21-10-1993
			EP	0232849 A2	19-08-1987
			ES	2056791 T3	16-10-1994
			GR	3007789 T3	31-08-1993
WO 0010549	A	02-03-2000	AU	5480199 A	14-03-2000
			BR	9913153 A	15-05-2001
			CA	2339537 A1	02-03-2000
			EP	1104293 A1	06-06-2001
			JP	2002523365 T	30-07-2002
			NO	20010844 A	23-04-2001
US 5462928	A	31-10-1995	NONE		
US 4873342	A	10-10-1989	CA	1309805 C	03-11-1992
			DE	3680578 D1	05-09-1991
			EP	0201741 A2	20-11-1986
US 5536737	A	16-07-1996	CA	2149892 A1	09-06-1994
			EP	0670309 A1	06-09-1995
			WO	9412474 A1	09-06-1994
US 5547978	A	20-08-1996	JP	3810097 B2	16-08-2006
			JP	6227980 A	16-08-1994

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
2 de Agosto de 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/085895 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes: Ninguna clasificación

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/IB2006/003512

(22) Fecha de Registro Internacional: 31 de Agosto de 2006 (31.08.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
05108049.7 2 de Septiembre de 2005 (02.09.2005) EP
60/713,324 2 de Septiembre de 2005 (02.09.2005) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): **FERRING B.V.** [NL/NL]; Polarisavenue 144, NL-2132 JX Hoofddorp (NL).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **EVANS, David, Michael** [GB/GB]; 114 Adelaide Road, Southampton, S017 2HX (GB); **HORTON, John** [GB/GB]; 47A Bedford Place, Southampton, S015 2DG (GB). **TRIM, Julie, Elizabeth** [GB/GB]; 7 Taw Drive, Chandlers Ford, Southampton, S053 4SL (GB).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- sin *reporte de búsqueda internacional y para ser republicado al recibo de ese reporte*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) **Título:** INHIBIDORES DE FAP

(57) **Resumen:** La presente invención se relaciona con compuestos que encuentran utilidad, preferiblemente para el tratamiento del cáncer.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/085895 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/IB2006/003512

(22) International Filing Date: 31 August 2006 (31.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05108049.7 2 September 2005 (02.09.2005) EP
60/713,324 2 September 2005 (02.09.2005) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: FERRING B.V. [NL/NL]; Polarisavenue 144, NL-2132 JX Hoofddorp (NL).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: EVANS, David, Michael [GB/GB]; 114 Adelaide Road, Southampton, SO17 2HX (GB). HORTON, John [GB/GB]; 47A Bedford Place, Southampton, SO15 2DG (GB). TRIM, Julie, Elizabeth [GB/GB]; 7 Taw Drive, Chandlers Ford, Southampton, SO53 4SL (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2007/085895 A2

(54) Title: FAP INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention concerns compounds, which find utility, preferably for the treatment of cancer.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220	**PCT** **OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL** (PCT Regla 43*bis*.1)

	Fecha de correo (*día/mes/año*) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (*día/mes/año*)	Fecha de prioridad (*día/mes/año*)
PCT/IB2006/003512	31.08.2006	02.09.2005

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

INV. C07D207/16 C07D401/12 C07D417/06 A61K31/40 A61K31/427 A61K31/428 A61K31/4439 A61K31/506 C07D403/06 C07D401/14 C07D409/12 A61P35/04 A61P31/00

Solicitante
FERRING B.V.

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases de la opinión
☐	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA	Fecha de finalización de esta opinión	Funcionario Autorizado
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	ver forma PCT/ISA/210	Härtinger, Stefan Teléfono No.+49 89 2399-8289

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/003512

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido con base en:
   ☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
   ☐ Una traducción de la solicitud internacional al, que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

2. ☐ Esta opinión ha sido establecida teniendo en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43bis.1(a))

3. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☐ un listado de secuencia
   ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☐ en formato escrito
   ☐ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
   ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

4. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

5. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/003512

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ reivindicación Nos. 39-43

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones N. 39-43 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*).

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para la solicitud completa o para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

- ☐ presentó una lista de secuencias en papel cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.
- ☐ presentó una lista de secuencias en formato electrónico cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.
- ☐ pagó los derechos de presentación tardía requeridos para la presentación de una lista de secuencias en respuesta a una invitación bajo las Reglas 13ter.1(a) o (b).

☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no presentó dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estaban disponibles a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.

☐ las tablas relacionadas con la lista de secuencias nucleótidas y/o amino ácidas, si están en formato electrónico únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☒ Ver la Casilla Suplementaria para más detalles

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDA DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/003512

Casilla No. IV Falta de Unidad en la invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar tazas adicionales, el solicitante en el límite de tiempo solicitado ha:

☒ Pagado tazas adicionales

☐ Pagado tazas adicionales bajo protesta y, donde aplique la taza de protesta

☐ Pagado tazas adicionales bajo protesta, pero la taza de protesta aplicable no se pagó

☐ Ni pagado tazas adicionales

2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se cumple y decidió, no invitar al solicitante a pagar tazas adicionales.

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es:

☐ Cumplido

☒ No cumplido por las siguientes razones:

ver hoja separada

4. En consecuencia, este reporte ha sido establecido con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:

☒ todas las partes
☐ las partes relacionadas a las reivindicaciones Nos. 1-29, 33-39

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43*bis*.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	18-22
	No: Reivindicaciones	1-17, 23-43
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-43
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-38
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

CASILLA No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas:

ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las reivindicaciones 39-43 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 39.1 (IV) 67.1(iv) del PCT.

Re Item IV

Falta de unidad en la invención

1. La solicitud se relaciona con inhibidores de la activación de fibroblastos de la proteína alfa (FAP), que es una proteasa serina que posee actividad dipeptidil-peptidasa. Los inhibidores de FAP tienen utilidad para tratar cáncer, cirrosis del hígado, condiciones en las cuales ocurre remodelación de tejidos, tal como curación de heridas, tumores, metástasis.
Contrario a la afirmación hecha en la descripción, otros inhibidores de la peptidasa relacionados, en particular inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV (DPIV) y propil-endopeptidasa (PEP) han sido descritos en la técnica anterior para compartir la utilidad médica con los compuestos de la solicitud. Los documentos citados, XP002944505 (= D1) y WO-A-03002595 (= D2), no dejan duda de que los inhibidores de DPIV son agentes para tratar el crecimiento de tumores. Igualmente, US-A-20040214762 (= D3) y JP-A-07126229 (= D4) demuestran la utilidad de los inhibidores PEP para tratar tumores y sanar heridas. Dado el vasto número de DPIV de la técnica anterior y los inhibidores PEP, que caen dentro de las presentes reivindicaciones, no hay ninguna característica estructural que sea común a todas las variantes reivindicadas y que sea novedosa. Como tal, falta una "característica técnica especial" en el sentido de la Regla 13.2 PCT, y no se cumplen los requerimientos de unidad de invención (Regla 13.1 PCT).

2. Los siguientes grupos de invenciones no están tan ligados como para formar un concepto inventivo único.

Grupo A: 1-14 (parte), 15, 16-17 (parte), 25-43 (parte)
pirrolidina con Q = CN

Grupo B: 1-14 (parte), 23-24, 25-43 (parte)
pirrolidina con Q = H

Grupo C: 1-14 (parte), 18-22, 25-43 (parte)
pirrolidina con Q = B(OH)2

Grupo D: 1-14 (parte), 19-20 (parte), 25-43 (parte)

pirrolidina con Q = COH

Grupo E: 1-14 (parte), 19-22 (parte), 25-43 (parte)

pirrolidina con Q = CO-alquilo

Grupo F: 1-14 (parte), 19-22 (parte), 25-43 (parte)

pirrolidina con Q = CO-(het)arilo

3. Particularmente, el solicitante parece estar al tanto de la existencia de un vasto número de familias de productos que caen dentro de la materia objeto de la reivindicación 1 (cf. las diferentes renuncias en la reivindicación 2). Como tal, el alcance propuesto del compuesto reivindicado es completamente irracional. El agrupamiento se ha hecho en lo que el solicitante mismo considera sub-grupos de la invención, y también a la luz del conocimiento de la técnica anterior de proteasas relacionadas, donde la variación de conformidad con el presente grupo Q fue considerada como "H, COOH, o isosteres de ácidos carboxílicos, tales como ... CN" (ver D13; página 16 de WO-A-0134594).

Cada uno de los grupos separados de invenciones se relaciona con el problema técnico de proporcionar además agentes, posiblemente mejorados, con utilidad para tratar cáncer, cirrosis del hígado, condiciones en las cuales ocurre remodelación de tejidos, tales como curación de heridas, tumores, metástasis. La solución de cada grupo comprende distintas características estructurales, que no pueden hacer una sola contribución sobre la técnica anterior. Como tal, no sólo la solución al problema técnico es distinta, pero también hay que considerar una técnica anterior diferente en el análisis de nivel inventivo de conformidad con el enfoque problema y solución.

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Las reivindicaciones 39-43 se relacionan con una materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. La patentabilidad puede depender de la formulación de estas reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentable reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir reivindicaciones a un producto, en particular sustancias o composiciones para un primer tratamiento médico o uno adicional.

2. Invención Grupo A:

Se ha indicado un gran número de enseñanzas de la técnica anterior que destruyen la novedad tal como documentos, que han sido citados bajo la categoría "X" en el reporte de

categoría "X" en el reporte de búsqueda. Los textos en el mismo eliminan la novedad de las reivindicaciones. Las presentes reivindicaciones de las invenciones del Grupo A no satisfacen el requerimiento del Art. 33(2) PCT sobre estos documentos, que con fines de claridad están indicados en el presente a continuación.

D1: KOHL A ET AL: "EL PAPEL DE LAS CELULAS DEPEPTIDILPEPTIDASA IV POSITIVO T EN CURACION DE HERIDAS Y ANGIOGENESIS" AGENTES Y ACCIONES, BIRKHAEUSER VERLAG, BASILEA, CH, vol. 32, no. ½, enero de 1991 (1991-01), páginas 125-127, XP002944505 ISSN: 0065-4299

D2: WO 03/002595 A (PROBIOFARMACO AG; DEMUTH, HANS-ULRICH; HOFFMANN, TORSTEN; VON HOERSTEN, S) 9 de enero de 2003 (2003-01-09)

D3: US 2004/214762 A1 (DEMUTH HANS-ULRICH ET AL) 28 de octubre de 2004 (2004-10-28)

D4: BASE DE DATOS WPI Sección Ch, Semana 199529 Derwent Publications Ltd., Londres, GB; Clase B03, AN 1995-217850 & JP 07 126229 A (JAPAN TOBACCO INC) 16 de mayo de 1995 (1995-05-16)

D5: TANAKA Y ET AL: "NUEVOS INHIBIDORES DE ENDOPEPTIDASA PROPIL POTENTES: SÍNTESIS Y ESTRUCTURA-RELACIONES DE ACTIVIDAD DE DERIVADOS DE INDAN Y TETRALIN Y SUS ANALOGOS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, no. 13, 1994, páginas 2071-2078, XP002022213 ISSN: 0022-2623

D6: WALLEN ERIC A ET AL: "Nuevos inhibidores de oligopeptidasa propil desarrollados de ácido dicarboxílico bis(l-propil-pirrolidina) amidas." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 9 de octubre de 2003, vol. 46, no. 21, 9 de octubre de 2003 (2003-10-09), páginas 4543-4551, XP002368281 ISSN: 0022-2623

D7: WILLAND N ET AL: "Síntesis de fase sólida y solución en el inhibidor 2-cianopirrolidida DPP-IV NVP-DPP728" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, ÁMSTERDAM, NL. vol. 58, no. 28, 8 de julio de 2002 (2002-07-08) páginas 5741-5746, XP004369423 ISSN: 0040-4020

D8: VENDEVILLE SANDRINE ET AL: Comparación de la inhibición de endopeptidasas humanas y Tripanosoma cruzi propil." BIORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, junio de 2002, vol. 10, no. 6, junio de 2002 (2002-06) páginas 1719-1729, XP002368282 ISSN: 0968-0896

D9: US 2003/225102 A1 (SANKARANARAYANAN ALANGUDI) 4 de diciembre de 2003 (2003-12-04)

D10: EP-A-0 419 683 (JAPAN TOBACCO INC; YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD) 3 de abril de 1991 (1991-04-03)

D11: US 2003/096857 A1 (EVANS DAVID MICHAEL) 22 de mayo de 2003 (2003-05-22)

D12: EP-A-0 536 399 (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 14 de abril de 1993 (1993-04-14)

D13: WO 01/34594 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS, INC; JACKSON, PAUL; STEINER, JOSEPH) 17 de marzo de 2001 (2001-05-17)

D14: WO 01/81337 A (FERRING B.V; EVANS, DAVID, MICHAEL; PITT, GARY, ROBERT, WILLIAM) 1 de noviembre de 2001 (2001-11-01)

Dada la utilidad de los numerosos compuestos que destruyen la novedad en el mismo campo, en particular para tratar cáncer y soportar la curación de heridas, pareceria que en el presente el motivo estructural de un "1-(acil-amino)acetilpirrolidina" [RC(=Z)NC(C=O) fragmento de pirrolidina] define el centro activo común, siendo causativo del efecto técnico ya conocido. Como tal, se considera que el hallazgo de compuestos novedosos adicionales de este tipo que también comparte la actividad es obvio. Un compuesto novedoso de la invención del Grupo A por lo tanto soluciona de manera obvia el problema técnico de proporcionar agentes adicionales con utilidad para tratar cáncer, cirrosis del hígado, condiciones en las cuales ocurre remodelación de tejidos, tal como curación de heridas, tumores, metástasis. Un problema técnico más elaborado sería el suministro de dichos compuestos, que adicionalmente tienen propiedades inesperadas. No hay datos disponibles que hagan creíble que este problema ha sido solucionado. Por consiguiente, la materia reivindicada no cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

3. En la búsqueda de la materia objeto que pertenece a las invenciones del Grupo B a F, de nuevo un número numeroso de enseñanzas de la técnica anterior que destruyen la novedad ha sido encontrado en los numerosos documentos citados bajo la categoría "X" en el reporte de búsqueda.

Los documentos adicionales están numerados en el orden de ocurrencia en el reporte de búsqueda. Comienzan desde el documento 15 y van hasta el documento 51.

D15: DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; Número de Citación 5585605 BRN 4756745 1001, XP002465867

D16: DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; Número de Citación 5854968 BRN 6657836 1993, XP002465868

D17: KAROLY K ETA AL: "Inhibidores de prolil endopeptidasa<1> : derivados de N-acil de L-tioprolina-pirrolidina" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 13, 8 de julio de 1997 (1997-07-08), páginas 1701-1704, XP004136283 ISSN: 0960-894X

. . . .

D51: BASTOS IZABELA M D ET AL: "Propiedades moleculares funcionales y estructurales de la oligopeptidasa propil de ..." THE BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 388, no. Pt 1, 15 de mayo de 2005 (2005-05-15), páginas 29-38, XP002465866 ISSN: 1470-8728

4. Invenciones de los Grupos B, D-F:

La técnica anterior relevante para el Grupo B de las invenciones es D3, D5, D6, D8, D13-D40; para el Grupo D de las invenciones es D5-D6, D8, D10, D12-13, D19, D45, D50; para el Grupo E de las invenciones es D46-D48; y para el Grupo F de invenciones es D2, D49-D51. Los textos de las diferentes revelaciones que destruyen la novedad han sido indicados en el reporte de búsqueda. Por razones análogas a las del Grupo A, cualquier materia objeto novedosa que permanezca parece que le falta nivel inventivo dado el hecho de que la técnica anterior citada también se relaciona al menos en parte con el mismo campo técnico.

5. Invenciones del Grupos C:

La técnica anterior relevante para este grupo de invenciones es D41-D44. La materia objeto que pertenece a este grupo difiere de D41-D44 a través del grupo amino acilado RC(=Z) de los presentes compuestos I. En concordancia, la materia objeto de las reivindicaciones 18-22 parece ser novedosa en el sentido del Art. 33(2) PCT.

Los presentes compuestos que contienen boro representan modificaciones estructurales de Talabostat, que se sabe que comparten la utilidad médica con los presentes compuestos (cf. por ejemplo, D42. El problema técnico por lo tanto es visto como proporcionar agentes adicionales con utilidad para tratar cáncer, tumores y metástasis. La solución comprende el suministro de formas aciladas de Talabostat. A la luz de las modificaciones estructurales ya

hechas en este lugar molecular, por ejemplo en los péptidos funcionarizados de amida de D43 y D44, era obvia para la persona versada en la técnica que una modificación del grupo acil no modifica las propiedades cualitativas de los productos. La solución por lo tanto parece no comprender un paso inventivo en el sentido del Art. 33(3) PCT.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

1. Las reivindicaciones no cumplen con el requerimiento de claridad del Art. 6 PCT porque las definiciones están en conflicto con los ejemplos individualizados. Por ejemplo, los grupos "alquilo", "arilo" y "heteroarilo" aparentemente comprenden variantes sustituidas opcionalmente (ver también las páginas 4 y 5 de la descripción). Estas definiciones no permiten definir el alcance de la reivindicación con certeza. También hacen que la reivindicación sea especulativa puesto que no es creíble que virtualmente ningún sustituyente sea capaz de provocar la utilidad farmacéutica deseada (Art. 33(3) PCT).

Otra inconsistencia se relaciona con la definición de "X-Y" que contiene un anillo, que aparentemente también comprenderá anillos de 4 miembros (ver v.g. la página 84).

Asimismo, un grupo cicloalquilo, por ejemplo, que ocurre en el residuo R no es entendido por la persona versada que comprenda un grupo "alquilo" ordinario.

2. La pluralidad de renuncias en las reivindicaciones 2 y 3 llevan a confusión porque la multitud de definiciones negativas le impiden a la persona versada evaluar la materia objeto para la cual se busca protección (Art. 6 PCT). Igualmente subraya una violación severa de la Regla 5.1(ii) PCT para nombrar la técnica anterior relevante de la descripción.

Posibles pasos después del recibo del reporte de búsqueda internacional (ISR) y opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional (WO-ISA)

Información general	Para todas las solicitudes internacionales presentadas en o después de 01/01/2004 la ISA competente establecerá un ISR. Va acompañado por WO/ISA. A diferencia de la opinión escrita anterior del IPEA (Regla 66.2 PCT), la WO-ISA no respondería por, pero para ser tomado en cuenta para pasos de procedimientos adicionales. Este documento explica las posibilidades.
Reivindicaciones modificadas bajo el Art. 19 PCT	Dentro de los 2 meses posteriores a la fecha de envío del ISR y WO-ISA el solicitante puede presentar reivindicaciones modificadas bajo el Art. 19 PCT directamente ante la Oficina Internacional de la OMPI. La reforma del PCT del 2004 no cambió este procedimiento. Para información adicional ver por favor la Regla 46 PCT así como la forma PCT/ISA/220 y las Notas correspondientes para formar PCT/ISA/220.
Presentación de una demanda para examen preliminar internacional	En principio, WO-ISA será considerado como la opinión escrita de IPEA. Esto debe, en muchos casos, hacer innecesario presentar una demanda para el examen preliminar internacional. Si el solicitante sin embargo desea presentar una demanda ésta debe hacerse antes de la expiración de los 3 meses posteriores a la fecha de envío de ISR/ WO-ISA o 22 meses después de la fecha de prioridad, el que expire más tarde (Regla 54bis PCTY). Las modificaciones bajo el Art. 34 PCT pueden presentarse ante IPEA como anteriormente, normalmente al mismo tiempo en que se presenta la demanda (Regla 66.1(b) PCT). Si se presenta una demanda para examen preliminar internacional y no se han recibido comentarios/modificaciones IPEA transformará a WO-ISA en un IPRP (Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad) que simplemente reflejaría el contenido de WO-ISA. La demanda todavía puede retirarse (Art. 37 PCT).
Presentación de comentarios informales	Después del recibo de ISR/ WO-ISA el solicitante puede presentar comentarios informales sobre WO-ISA directamente ante la Oficina Internacional de la OMPI. Estos serán comunicados a las Oficinas designadas junto con el IPRP (Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad) al menos 30 meses después de la fecha de prioridad. Por favor refiérase a la siguiente casilla.
Fin de la fase internacional	Al final de la fase internacional la Oficina Internacional de la OMPI transformará el WO-ISA o, si se presentó una demanda, la opinión escrita de IPEA en IPRP, que se transmitirá luego junto con los posibles comentarios informales a las Oficinas designadas. El IPRP remplaza el IPER anterior (reporte de examen preliminar internacional).
Reglas del PCT relevantes y más información	Regla 43 PCT, Regla 43bis PCT, Regla 44 PCT, Regla 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Se informa que los trabajos citados de la literatura que no es de patentes tal como documentos cientificos o técnicos o semejantes pueden estar sujetos a protección de propiedad intelectual y/o otra protección de trabajos escritos según sea apropiado con base en las leyes pertinentes. Los textos de propiedad intelectual no pueden ser copiados o usados en otras publicaciones electrónicas o impresas o redistribuidos sin el permiso expreso del propietario de la propiedad intelectual.

XS CPRTENFRDE

BNSDOCID:<XS_____2006100103CF_1_>

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2006/003512	31.08.2006	02.09.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D207/16 C07D401/12 C07D417/06 A61K31/40 A61K31/427 A61K31/428 A61K31/4439 A61K31/506 C07D403/06 C07D401/14 C07D409/12 A61P35/04 A61P31/00

Applicant
FERRING B.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Härtinger, Stefan Telephone No. +49 89 2399-8289

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 39-43

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 39-43 relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☒ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☒ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☐ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	18-22
	No:	Claims	1-17,23-43
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-43
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1--38
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claims 39-43 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

Re Item IV

Lack of unity of invention

1. The application relates to inhibitors of the fibroblast activation protein alpha (FAP), which is a serine protease that possesses dipeptidyl-peptidase activity. Inhibitors of FAP have utility to treat cancer, liver cirrhosis, conditions in which tissue remodelling occurs, such as wound healing, tumours, metastasis.
Contrary to the assertion made in the description, other related peptidase inhibitors, in particular inhibitors of dipeptidyl-peptidase IV (DPIV) and prolyl-endopeptidase (PEP) have been described in the prior art to share the medical utility with the compounds of the application. The cited documents, XP002944505 (= D1) and WO-A-03002595 (= D2), leave no doubt that DPIV inhibitors are agents to treat tumour growth. Likewise, cited US-A-20040214762 (= D3) and JP-A-07126229 (= D4) prove the utility of PEP inhibitors in treating tumour and wound healing. Given the vast number of prior art DPIV and PEP inhibitors, falling within the present claims, there is no structural feature left which is common to all variants claimed and which is novel. As such, a "special technical feature" in the sense of Rule 13.2 PCT is missing, and the requirements of unity of invention (Rule 13.1 PCT) are not met.

2. The following groups of inventions are not so linked as to form a single inventive concept.

Group A: 1-14(part),15,16-17(part),25-43(part)
pyrrolidine with Q = CN
Group B: 1-14(part),23-24,25-43(part)
pyrrolidine with Q = H
Group C: 1-14(part),18-22,25-43(part)
pyrrolidine with Q = B(OH)2
Group D: 1-14(part),19-20(part),25-43(part)

pyrrolidine with Q = COH
Group E: 1-14(part),19-22(part),25-43(part)
pyrrolidine with Q = CO-alkyl
Group F: 1-14(part),19-22(part),25-43(part)
pyrrolidine with Q = CO-(het)aryl

3. Notably, the applicant appears to be well aware of the existence of a vast number of families of products falling within the subject-matter of claim 1 (cf. the many disclaimers in claim 2). As such, the proposed scope of the compound claim is totally unreasonable. The grouping has been done in what the applicant himself considered sub-groups of the invention, and also in the light of the prior art knowledge of related proteases, where the variation according to the present group Q was considered to be "H, COOH, or isosters of carboxylic acids, such as ... CN" (see D13: page 16 of WO-A-0134594).

Each of the separate groups of inventions relate to the technical problem of providing further, possibly improved, agents with utility to treat cancer, liver cirrhosis, conditions in which tissue remodelling occurs, such as wound healing, tumours, metastasis. The solution of each group involves distinct structural features, which cannot make a single contribution over the prior art. As such, not only the solution to the technical problem is distinct, but also different prior art has to be considered in the analysis of inventive step according to the problem-and-solution approach.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Claims 39-43 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of these claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable - claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for a first or further medical treatment.

2. Group A invention:
A vast number of novelty destroying prior art teaching has been indicated as documents, which have been cited under the category "X" in the search report. The passages therein

take away the novelty of the claims. The present claims of the Group A inventions do not meet the requirement of Art. 33(2) PCT over these documents, which for the sake of clarity are indicated herein below.

D1: KOHL A ET AL: "THE ROLE OF DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV POSITIVE T CELLS IN WOUND HEALING AND ANGIOGENESIS" AGENTS AND ACTIONS, BIRKHAEUSER VERLAG, BASEL, CH, vol. 32, no. ½, January 1991 (1991-01), pages 125-127, XP002944505 ISSN: 0065-4299

D2: WO 03/002595 A (PROBIODRUG AG; DEMUTH, HANS-ULRICH; HOFFMANN, TORSTEN; VON HOERSTEN, S) 9 January 2003 (2003-01-09)

D3: US 2004/214762 A1 (DEMUTH HANS-ULRICH ET AL) 28 October 2004 (2004-10-28)

D4: DATABASE WPI Section Ch, Week 199529 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1995-217850 -& JP 07 126229 A (JAPAN TOBACCO INC) 16 May 1995 (1995-05-16)

D5: TANAKA Y ET AL: "NEW POTENT PROLYL ENDOPEPTIDASE INHIBITORS: SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF INDAN AND TETRALIN DERIVATIVES AND THEIR ANALOGUES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 37, no. 13, 1994, pages 2071-2078, XP002022213 ISSN: 0022-2623

D6: WALLÉN ERIK A A ET AL: "New prolyl oligopeptidase inhibitors developed from dicarboxylic acid bis(l-prolyl-pyrrolidine) amides." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 9 OCT 2003, vol. 46, no. 21, 9 October 2003 (2003-10-09), pages 4543-4551, XP002368281 ISSN: 0022-2623

D7: WILLAND N ET AL: "Solid and solution phase syntheses of the 2-cyanopyrrolidide DPP-IV inhibitor NVP-DPP728" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 28, 8 July 2002 (2002-07-08), pages 5741-5746, XP004369423 ISSN: 0040-4020

D8: VENDEVILLE SANDRINE ET AL: "Comparison of the inhibition of human and Trypanosoma cruzi prolyl endopeptidases." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY. JUN 2002, vol. 10, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 1719-1729, XP002368282 ISSN: 0968-0896

D9: US 2003/225102 A1 (SANKARANARAYANAN ALANGUDI) 4 December 2003 (2003-12-04)

D10: EP-A-0 419 683 (JAPAN TOBACCO INC; YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD) 3 April 1991 (1991-04-03)

D11: US 2003/096857 A1 (EVANS DAVID MICHAEL) 22 May 2003 (2003-05-22)

D12: EP-A-0 536 399 (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 14 April 1993 (1993-04-14)

D13: WO 01/34594 A (GUILFORD PHARMACEUTICALS, INC; JACKSON, PAUL; STEINER, JOSEPH) 17 May 2001 (2001-05-17)

D14: WO 01/81337 A (FERRING B.V; EVANS, DAVID, MICHAEL; PITT, GARY, ROBERT, WILLIAM) 1 November 2001 (2001-11-01)

Given the utility of the many novelty destroying compounds is in the same field, in particular to treat cancer and support wound healing, it would at present appear that the structural motive of an "1-(acyl-amino)acetylpyrrolidine" [RC(=Z)NC(C=O) pyrrolidine fragment] defines the common active core, being causative for the already known technical effect. As such, the finding that further novel compounds of this type also share the activity is considered to be obvious. A novel compound of the Group A invention thus solves in an obvious manner the technical problem of providing further agents with utility to treat cancer, liver cirrhosis, conditions in which tissue remodelling occurs, such as wound healing, tumours, metastasis. A more elaborated technical problem would be the provision of such compounds, which additionally have unexpected properties. No data are available which make credible that this problem has been solved. By consequence, the claimed matter does not meet the requirements of Art. 33(3) PCT.

3. In the search for the subject-matter belonging to Group B to F inventions, again a vast number of novelty destroying prior art teachings has been found in the many documents cited under the category "X" in the search report.

The additional documents are numbered in the order of occurrence in the search report. They start from the 15th document and go to document 51.

D15: DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; Citation Number 5585605 BRN 4756745 1991, XP002465867

D16: DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; Citation Number 5854968 BRN 6657836 1993, XP002465868

D17: KAROLY K ET AL: "Prolyl endopeptidase inhibitors<1> : N-acyl derivatives of L-thioproline-pyrrolidine" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 13, 8 July 1997 (1997-07-08), pages 1701-1704, XP004136283 ISSN: 0960-894X

.....

D51: BASTOS IZABELA M D ET AL: "Molecular functioal and structural properties of the prolyl oligopeptidase of ..." THE BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 388, no. Pt 1, 15 May 2005 (2005-05-15), pages 29-38, XP002465866 ISSN: 1470-8728

4. Group B, D-F inventions:
The prior art relevant for Group B of inventions is D3, D5, D6, D8, D13-D40; for Group D of inventions is D5-D6, D8, D10, D12-D13, D19, D45, D50; for Group E of inventions is D46-D48; and for Group F of inventions is D2, D49-D51. The passages of the many novelty destroying disclosures have been indicated in the search report. For reasons analogous to that of Group A, any novely subject-matter remaining appears to lack inventive step given the fact that the cited prior art also relates at least in part to the same technical field.

5. Group C invention:
The prior art relevant for this group of inventions is D41-D44. The subject-matter belonging to this group differs from D41-D44 through the acylated amino group RC(=Z) of present compounds I. Accordingly, the subject-matter of claims 18-22 appears to novel in the sense of Art. 33(2) PCT.

The present boron containing compounds represent structural modifications of Talabostat, which is known to share the medical utility with the present compounds (cf. for instance, D42. The technical problem is therefore seen in providing further agents with utility to treat cancer, tumours and metastasis. The solution consists in the provision of acylated forms of Talabostat. In the light of the strctural modifications already done at this molecular locus,

for instance in the amide functionalised peptides of D43 and D44, it was obvious for the person skilled in the art that a similar acyl group modification does not modify the qualitative properties of the products. The solution does therefore not appear to have involved an inventive step in the sense of Art. 33(3) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the International application

1. The claims do not meet the clarity requirement of Art. 6 PCT, because the definitions are in conflict with individualised examples. For instance, "alkyl", "aryl" and "heteroaryl" groups apparently comprise optionally substituted variants (see also pages 4 and 5 of the description). Theses definitions do not allow to define the scope of the claim with certainty. They also make the claim speculative in that it is not credible that virtually any substituent is capable to provoke the desired pharmaceutical utility (Art. 33(3) PCT).

Other inconsistency relates to the definition of the "X-Y" containing ring, which apparently also shall embrace 4-membered rings (see e.g. page 84).

Likewise, a cycloalkyl group, for instance as occurring in residue R, is not understood by the skilled person to be comprised by an ordinary "alkyl" group.

2. The plurality of disclaimers in claims 2 and 3 lead to unclarity, because the multitude of negative definitions prevents the skilled person from assessing the subject-matter for which protection is sought (Art. 6 PCT). It also underlines a severe violation of Rule 5.1(ii) PCT to name relevant prior art in the description.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

BNSDOCID: <XS_____20070401CCK_1_>

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

BNSDOCID: <XS____20001001030CF_L>

INHIBIDORES DE FAP

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos que encuentran utilidad, preferiblemente para el tratamiento del cáncer.

INHIBIDORES DE FAP

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con compuestos, que actúan como inhibidores de FAP, productos farmacéuticos que comprenden los compuestos, y métodos de tratamiento que usan los compuestos.

Antecedentes

La proteína alfa de activación de fibroblasto por enzima (FAPα), de aquí en adelante abreviada FAP, es una serina proteasa que posee actividad específica de dipeptidil-peptidasa para las secuencias Xaa-Pro N-terminales. Además de la actividad de dipeptidil peptidasa, la FAP también posee actividad colagenolítica capaz de degradar la gelatina y el colágeno tipo I. La FAP es una serina proteasa de transmembrana de tipo II que está expresada como un homodímero. La proteína de 95-kDa exhibe 48% de identidad de amino ácido con DPIV y muestra similitud estructural con otros miembros de la familia dipeptidil peptidasa incluyendo DP8 y DP9. A diferencia de la DPIV, también se ha reportado que la FAP posee actividad endopeptidasa (Aertgeerts, J. Biol. Chem, 2005, 280, 19441). Se ha mostrado que la sobreexpresión de FAP potencia el crecimiento de tumor (Cheng, Mol. Cancer Ther., 2005, 4, 351), y esta potenciación depende de su actividad enzimática. Los sustratos naturales para FAP no han sido identificados aún. La FAP no es expresada por tejidos somáticos maduros normales y tumores epiteliales benignos, pero está expresada en fibroblastos estromales en más del 90% de carcinomas incluyendo de seno, colon, ovario, vejiga y páncreas (Garin-Chesa et al., Proc. Natl. Acad. Sci.,1990, 87: 7235) determinada por inmunohistoquímica, haciendola un objetivo muy específico para agentes anti-tumor potenciales. La

expresión de FAP también ha sido correlacionada con el potencial invasivo de las células de melanoma (Aoyama et al., Proc. Natl. Acad. Sci.,1990, 87: 8296) y su presencia ha sido asociada con la metástasis de tumores colorrectales (Iwasa et al., Cancer Letts., 2003, 199: 91). Se ha mostrado que su presencia aumenta la formación de tumor en modelos animales (Cheng et al., Cancer Res., 2002, 62: 4767). La acción catalítica de la FAP expresada en fibroblastos estromales en carcinomas, se ha utilizado en la conversión de profármacos de fármacos citotóxicos o citostáticos a fármacos activos como un tratamiento potencial para el cáncer (EP 1333033).

Además de su actividad en el tejido de tumor, la FAP también está expresada en órganos que sufren de remodelamiento no maligno, por ejemplo fibrosis del hígado (Levy et al., Hepatol., 1999, 29: 1768). En pacientes con fibrosis como resultado del abuso de alcohol o estimulación viral, las células responsables de la cicatrización excesiva y opresión del hígado expresan grandes cantidades de FAP. Hay evidencia que sugiere que la FAP juega un papel importante en la formación de la cicatriz fibrótica.

El tejido normal es normalmente negativo de FAP, sin embargo, se encuentra temporalmente el heridas en curación (Ramirez-Montagut et al., Oncogene, 2004, 23, 5435) y es posible que la FAP juegue in papel el el remodelamiento de tejido y reparación. Otras indicaciones potenciales para los inhibidores de FAP incluyen trastornos de las células sanguíneas tales como anemia y neutopenia inducida por quimioterapia (Rosenblum et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, 7, 496).

El único inhibidor de FAP reportado a la fecha es ValboroPro (PT-100, Talobostat) que se ha reportado que muestra actividad anti-tumor potente en ratones, haciendo más lento el crecimiento de tumores singenéicos y produciendo la regresión y rechazo de tumores después de la administración

oral (Adams et al., Cancer Res., 2004, 64: 5471). Este compuesto está actualmente sometido a ensayos clínicos como un tratamiento para el cáncer (McIntyre, Drugs of the Future, 2004, 29, 882). Sin embargo, este compuesto, que es in inhibidor no específico de dipeptidil peptidasas, ha mostrado ser un inhibidor potente de DPIV (Coutts et. al., J. Med. Chem., 1996, 39, 2087). Se ha demostrado (Cheng, Mol. Cancer Ther., 2005, 4, 351) que el crecimiento de tumor activado por FAP puede ser atenuado usando ValboroPro; es improbable que este efecto se deba a la inhibición de DPIV sugiriendo que la FAP juega un papel importante en la promoción del crecimiento del tumor. También se ha mostrado que ValboroPro estimula el crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas y acelera la regeneración de neutrófilo y eritrocito, esta regeneración fue observada en ratones con DPIV eliminada (Jones, Blood, 2003, 102, 150).

Los inhibidores de DPIV están actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de la diabetes tipo II. De los muchos inhibidores de DPIV reportados, una clase de compuesto reportado son los pirrolidin nitrilos (Evans, IDrugs, 2002, 5, 577). Sin embargo, estos se encuentran en dos clases distintas; aquellos con un grupo amino sustituido en el N-terminal (WO 9515309, WO 0181337, WO 0181304), y los derivados de N-alquilglicina (WO 0196295). No se han reportado datos para la actividad de estos compuestos como inhibidores de FAP. No hay reportes de inhibidores de DPIV con un N-acilo o N-carbamoilo N-terminal.

Aunque se conocen inhibidores de prolil oligopeptidasas (que tienen actividad de endopepidasa), no parecen haber sido reportados como poseedores de ninguna actividad contra el cáncer en las pruebas clínicas.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se dirige a proveer inhibidores de FAP selectivos, activos, preferiblemente sin inhibición de DPIV.

Preferiblemente, los compuestos son fáciles de sintetizar. Más preferiblemente, están disponibles oralmente.

Revelación de la Invención

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se relaciona con los compuestos de la reivindicación 1.

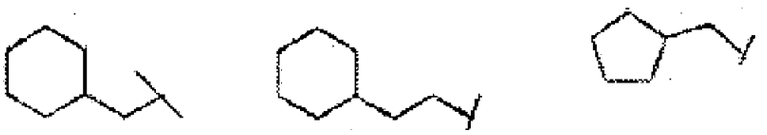
El término "alquilo" incluye residuos de hidrocarburo saturados que incluyen:

- grupos lineales de hasta 10 átomos (C_1-C_{10}). Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, C_1 - metilo, C_2 - etilo, C_3 - propilo y C_4 - n-butilo;

- grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos (C_3-C_{10}) . Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, C_3 - iso-propilo, C_4 - sec-butilo, C_4 - iso- butilo, C_4 - ter-butilo y C_5 - neo-pentilo;

- grupos cíclicos de entre 3 y 8 átomos (C_3-C_8) . Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, C_3 - ciclopropilo, C_4 - ciclobutilo, C_5 - ciclopentilo y C_6 - ciclohexilo;

- combinaciones de grupos lineales, ramificados y cíclicos. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a,



El término "alquenilo" incluye residuos de hidrocarburo monoinsaturados que incluyen:

- grupos lineales de entre 2 y 6 átomos (C_2-C_6). Ejemplos de tales grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, C_2 - vinilo, C_3 - 1-propenilo, C_3 - alilo y C_4 - 2-butenilo;

- grupos ramificados de entre 3 y 8 átomos (C_3-C_8). Ejemplos de tales grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, C_4 - 2-metil-2-propenilo y C_6 - 2,3-dimetil-2-butenilo;

- grupos cíclicos de entre 3 y 8 átomos (C_3-C_8) . Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, C_5 - 3-ciclopentenilo y C_6 - 1-ciclohexenilo.

El término "arilo" incluye fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 2-tolilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

El término "heteroarilo" incluye heterociclos opcionalmente sustituidos. Tales grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, 2-cloropiridilo, 4-metilpiridilo, tienilo, 3-clorotienilo, 2,3-dimetiltiofenilo, furilo y 2-metilfurilo.

Aspectos adicionales de la invención de proveen de acuerdo con las reivindicaciones.

De acuerdo con un aspecto, los compuestos de la invención son inhibidores de FAP. De acuerdo con un aspecto, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del cáncer *y/o* cirrosis del hígado. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se contempla que al menos un inhibidor de

FAP pueda ser co-administrado con al menos un agente contra el cáncer conocido. Tales agentes anti-cáncer incluyen los compuestos mencionados en la reivindicación 12 de WO2004045593.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se relaciona con los compuestos particularmente preferidos de la reivindicación 25. Los compuestos particularmente preferidos son inhibidores de FAP de alta actividad.

De acuerdo con un aspecto, la invención se relaciona además con composiciones farmacéuticas que incorporan un compuesto de acuerdo con la invención, usado como un inhibidor de FAP; estas composiciones son particularmente útiles para indicaciones médicas tales como el tratamiento del cáncer y cirrosis de hígado.

De acuerdo con un aspecto, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición seleccionada entre cáncer, cirrosis del hígado, tumores malignos y benignos, crecimiento de tejido ectópico, curación de heridas, fibrosis de órgano, cirrosis, metástasis, trastornos de células sanguíneas, anemia, y neutropenia inducida por quimioterapia.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento de varias enfermedades, trastornos o condiciones. El término "tratamiento" usado aquí se relaciona con el tratamiento tanto para curar o aliviar una enfermedad, trastorno o una condición, como para el tratamiento con el fin de prevenir el desarrollo de una enfermedad, trastorno o una condición. El tratamiento puede realizarse en una forma aguda o en una forma crónica. El humano o animal a ser tratado, p.e. el paciente, puede ser cualquier humano o mamífero no humano en necesidad del tratamiento de acuerdo con la invención.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se relaciona con una cantidad que conllevará al efecto terapéutico deseado. La cantidad terapéuticamente efectiva será determinada por el médico tratante teniendo en cuenta todos los factores apropiados. Generalmente, una sola dosis comprenderá entre 0.1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 1 mg y 250 mg, del compuesto activo de acuerdo con la invención. La dosis puede ser dada una sola vez o repetidamente. Cuando se da repetidamente, puede darse en intervalos regulares, tales como una vez, dos veces o tres veces al día, o a la demanda, de acuerdo con la condición que se está tratando.

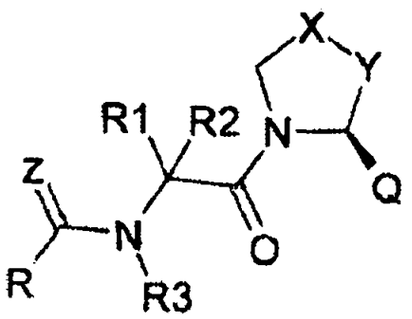
De acuerdo con un aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como un agente activo. Cualquier excipiente usado dependerá de la naturaleza destinada de la formulación, que a su vez, depende de la ruta de administración destinada. La administración puede ser oral, transmucosa (tal como sublingual, bucal, intranasal, vaginal y rectal), transdérmica o mediante inyección (tal como subcutánea, intramuscular e intravenosa). Se prefiere generalmente la administración oral. Para administración oral, la formulación puede ser una tableta, una cápsula o un sobre.

La composición farmacéutica de acuerdo con un aspecto de la presente invención puede estar presentada de cualquier forma conocida en la técnica. Por ejemplo, la formulación puede estar presentada como una tableta, cápsula, polvo, supositorio, crema, solución o suspensión, o en una forma más compleja tal como un parche adhesivo. La formulación incluirá generalmente uno o más excipientes, tales como diluyentes, agentes de carga, agentes aglutinantes, dispersantes, solventes, preservantes, agentes saborizantes y similares.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender opcionalmente al menos un aditivo adicional tal como un agente de desintegración, aglutinante, lubricante, agente saborizante, preservante, colorante y una mezcla de los mismos. Ejemplos representativos se pueden encontrar en "*Handbook of Pharmaceutical Excipients*" ; Ed. A. H. Kibbe, 3ª Ed., American Pharmaceutical Association, USA and Pharmaceutical Press UK, 2000.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos generalmente en la técnica, e ilustrados en los siguientes ejemplos no limitantes.

Los compuestos de acuerdo con la formula general 1 se pueden preparar usando métodos sintéticos convencionales.

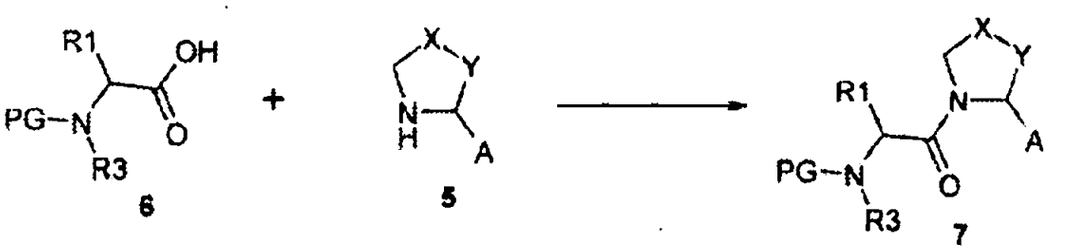


1

En un primer paso (Esquema 1) un heterociclo que contiene nitrógeno (**5**) es acoplado usando condiciones de acoplamiento de péptido estándar a un alfa amino ácido (**6**) convenientemente amino-protegido con un grupo protector tal como ter-butiloxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). El uso de tales grupos es bien conocido en la técnica. Cuando R1 tiene un grupo functional reactivo tal como una amina o un ácido carboxílico, este grupo también será protegido. Los principios de

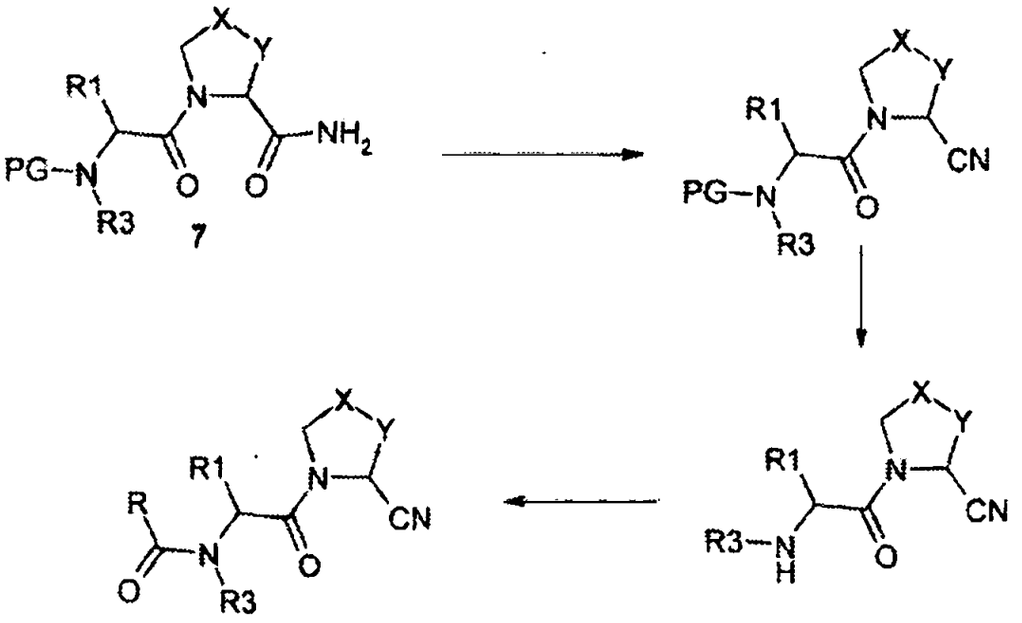
protección de grupos funcionales son bien conocidos en la técnica y se describen en, por ejemplo, J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª adición, John Wiley, 1999; y P.J. Ko- cienski, "Protecting groups", Georg Thieme Verlag, 1994.

Esquema 1



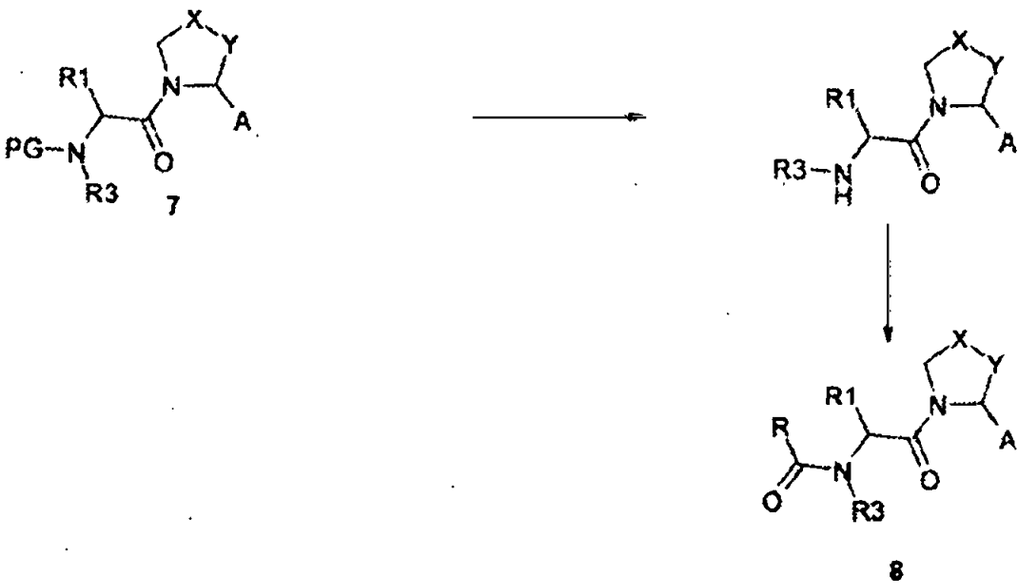
En un segundo paso, cuando el grupo A de **7** es un grupo carbamoilo, este es deshidratado al nitrilo correspondiente usando condiciones de deshidratación estándar tales como anhídrido trifluoroacético, u oxicloruro de fósforo en piridina o DMF (Esquema 2). La desprotección usando métodos estándar, seguida por la reacción con un cloruro ácido o isocianato en la presencia de base, produce los compuestos de la invención. Alternativamente, tales compuestos pueden ser preparador a partir del compuesto desprotegido, acoplando la amina con un ácido carboxílico usando condiciones de acoplamiento estándar o haciendo reaccionar la amina con una amina adicional en la presencia de CDI o fosgeno o difosgeno.

Esquema 2



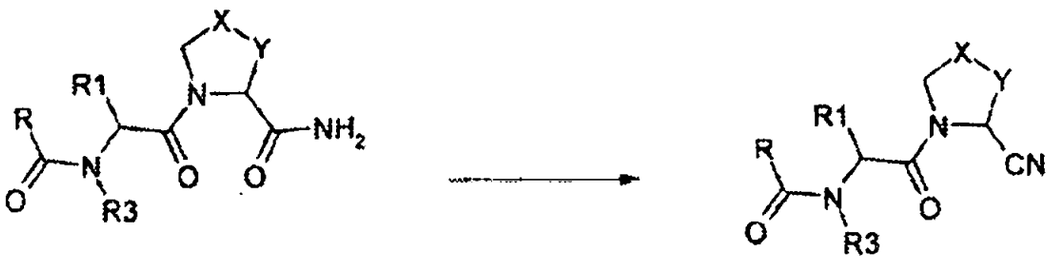
Alternativamente, en un segundo paso, el intermediario **7** puede ser desprotegido usando métodos estándar y haciendolo reaccionar con un cloruro ácido o isocianato en la presencia de base (Esquema 3). Alternativamente, tales compuestos se pueden preparar a partir del compuesto desprotegido acoplando la amina con un ácido carboxílico usando condiciones de acoplamiento estándar o haciendo reaccionar la amina con una amina adicional en la presencia de CDI o fosgeno o difosgeno.

Esquema 3



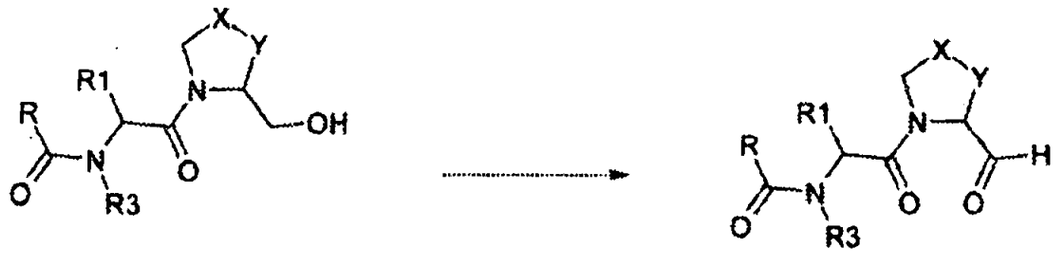
Cuando el grupo A de **8** es un grupo carbamoilo, este es deshidratado a un nitrilo usando condiciones de deshidratación estándar tales como anhídrido trifluoroacético, u oxicloruro de fósforo en piridina o DMF proporcionando los compuestos de la invención (Esquema 4).

Esquema 4



Cuando el grupo A de **8** es un grupo hidroximetilo, este es oxidado a un aldehído **9**, usando un agente oxidante tal como Peryodinano de Dess Martin proporcionando los compuestos de la invención (Esquema 5).

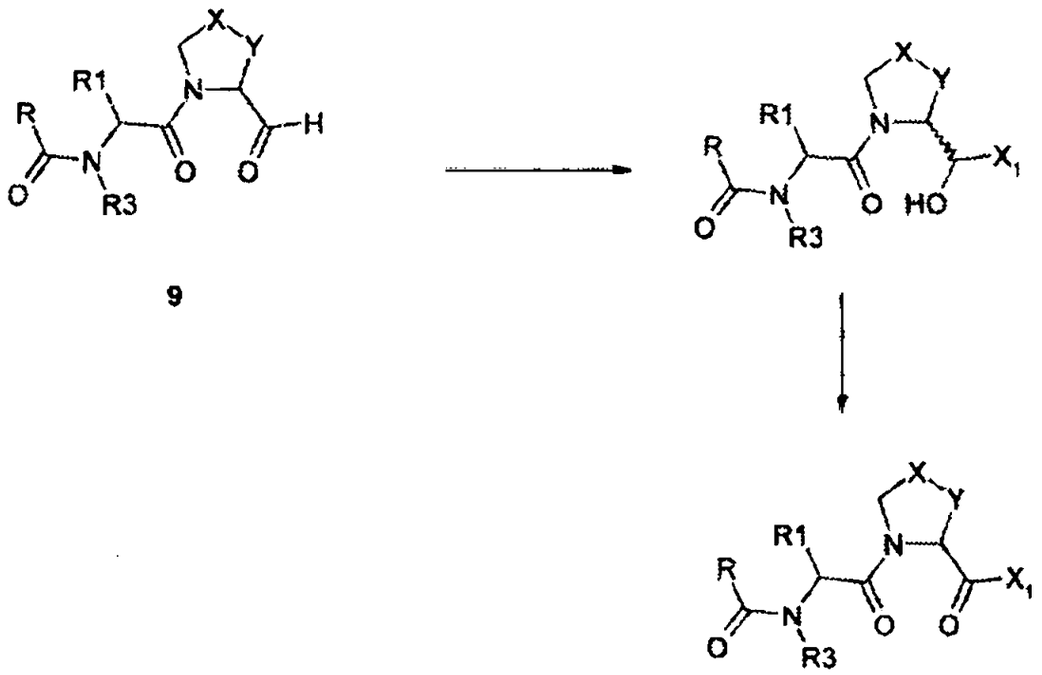
Esquema 5



9

El aldehído **9** puede además ser manipulado para proporcionar cetonas (Esquema 6). Esto involucra la reacción del aldehído con reactivos organometálicos tales como reactivos de Grignard o aromáticos o heteroaromáticos litiados, y la posterior oxidación del alcohol resultante usando un agente oxidante tal como Peryodinano de Dess Martin proporcionando los compuestos de la invención.

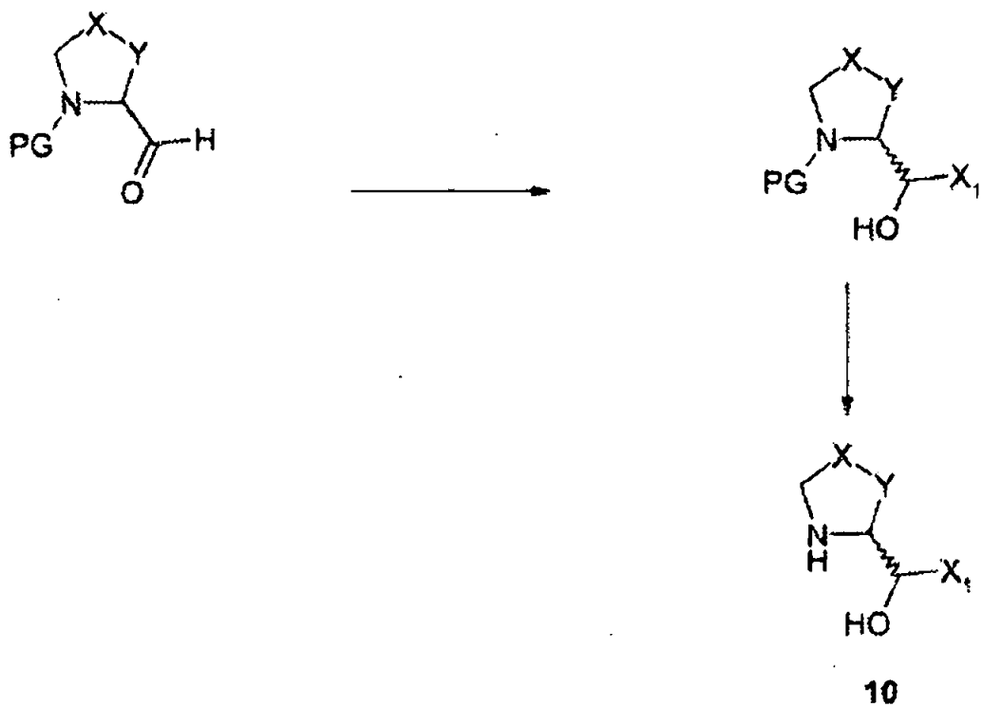
Esquema 6



9

Una ruta alternativa a las cetonas parte de un heterociclo-2-carboxaldehído que contiene nitrógeno, convenientemente amino-protegido con un grupo protector estándar tal como ter-butiloxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). El uso de tales grupos es bien conocido en la técnica. En un primer paso, el aldehído reacciona con reactivos organometálicos tales como reactivos de Grignard o aromáticos o heteroaromáticos litiados (Esquema 7). El grupo protector es removido por métodos estándar proporcionando el compuesto **10**.

Esquema 7

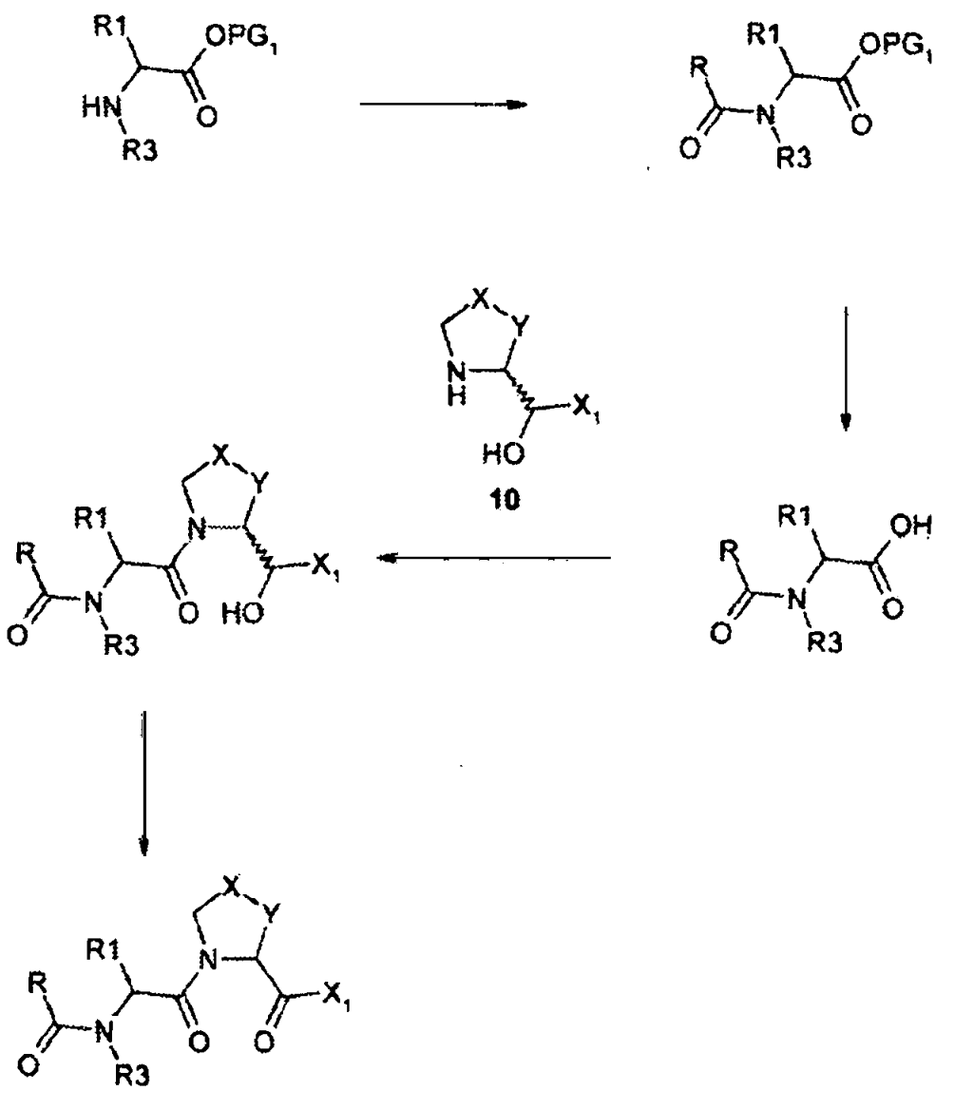


10

Un alfa amino ácido convenientemente carboxilo-protegido con un grupo protector estándar reacciona con un cloruro ácido o isocianato en la presencia de base (Esquema 8). Alternativamente, tales compuestos se pueden preparar

a partir del compuesto desprotegido mediante acoplamiento de la amina con un ácido carboxílico usando condiciones de acoplamiento estándar o haciendo reaccionar la amina con una amina adicional en la presencia de CDI o fosgeno o difosgeno. El ácido carboxílico es protegido como un éster tal como metilo, bencilo o ter-butilo. El uso de tales grupos es bien conocido en la técnica. Cuando R1 tiene un grupo funcional reactivo tal como una amina o un ácido carboxílico, este grupo también será protegido. Después de la desprotección usando metodología estándar, el ácido resultante es acoplado con la amina **10** usando metodología de acoplamiento estándar. La posterior oxidación del alcohol resultante usando un agente de oxidación tal como Peryodinano de Dess Martin proporciona los compuestos de la invención.

Esquema 8



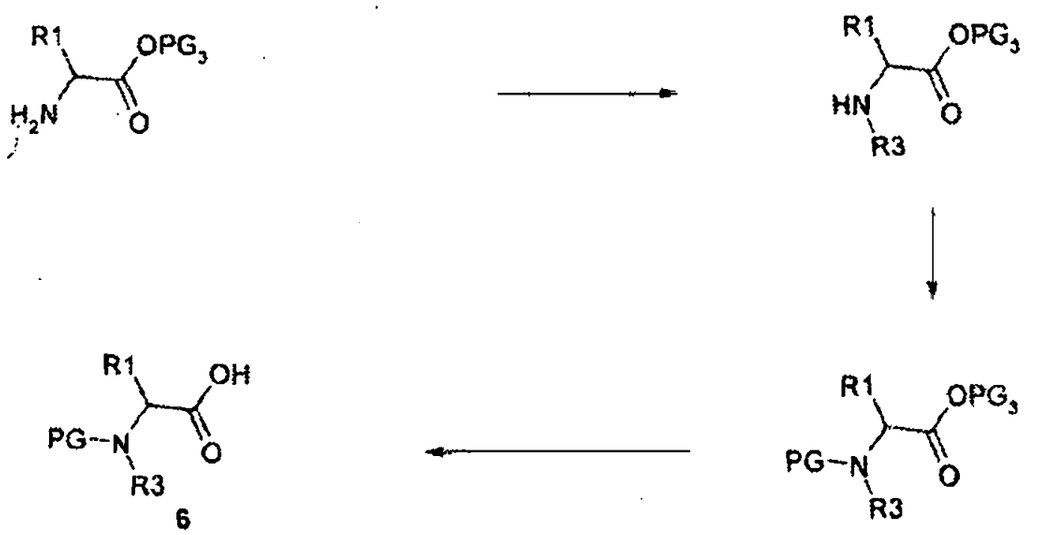
Cuando el grupo A de **8** es un ácido borónico, este es protegido como un éster por grupos protectores descritos en la literatura tales como ésteres de pinanodiol. Este grupo protector es removido por métodos descritos en la literatura tales como metaperyodato de sodio/acetato de amonio o ácido fenilborónico proporcionando los compuestos de la invención (Esquema 9).

Esquema 9



Cuando el grupo R3 del alfa amino ácido **6** no es hidrógeno, el amino ácido requerido se prepara a partir del amino ácido carboxilo protegido mediante aminación reductora del grupo amino libre con un aldehído y ya sea, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio o reactivo similar (Esquema 10). Esto es seguido por la desprotección de la función amino y desprotección de la función carboxilo usando métodos es´tandar para dar los amino ácidos requeridos. El ácido carboxílico es protegido como un ester tal como metilo, bencilo o ter-butilo. La amina es protegida con un grupo protector estándar tal como ter-butiloxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). El uso de tales grupos es bien conocido en la técnica. Cuando R1 tiene un grupo funcional reactivo tal como una amina o un ácido carboxílico, este grupo también será protegido

Esquema 10



Los derivados de heterociclo que contienen nitrógeno son compuestos conocidos o se pueden preparar por modificación simple de rutas sintéticas publicadas.

Los métodos generales son ilustrados adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitantes. Estos ejemplos no deberán interpretarse como una limitación de cómo se puede practicar la invención.

Ejemplos de Q siendo CN se proporcionan en los Ejemplos E1 - E24, E34 - E61 y Tablas 1 - 23. Ejemplos de Q siendo $B(OH)_2$ se proporcionan en los Ejemplos E29 - E30. Ejemplos de Q siendo $C(=O)X^1$ se proporcionan en los Ejemplos E31 - E33 y E62 - E66. Ejemplos de Q siendo H se proporcionan en los Ejemplos E25 - E28 y las Tablas 24 - 25.

Todas las citaciones están incorporadas por referencia.

Los compuestos fueron ensayados para actividad inhibidora de proteasa (FAP, DPIV, DP8 y DP9) usando un ensayo fluorogénico utilizando sustratos de

dipéptido-AFC. Por ejemplo, la actividad inhibidora de DPIV se midió usando H-Ala-Pro-AFC como un sustrato, usando un método descrito en WO 9515309. Los compuestos particularmente preferidos eran inhibidores competitivos con IC_{50} de <1μM para FAP e IC_{50}>1μM para DPIV, DP8 y DP9.

Se han usado las siguientes abreviaturas:

Bu	Butilo
Ch	Ciclohexilo
DMF	N,N-dimetilformamida
Fmoc	9-fluorenilmetiloxicarbonilo
H	horas
Hex	Hexilo
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
iBu	Iso-butilo
iPr	Iso-propilo
min	Minutos
MS	Espectro de masa
RMN	Espectro de Resonancia magnética nuclear – los espectros de RMN se registraron a una frecuencia de 270MHz a menos que se indique de otra forma
Oic	Octahidroindol-2-carboxilo
Éter de Pet.	Fracción de éster de petróleo que ebulle a 60-80 °C
Pic	Pipecolinilo
Pr	Propilo
PyBOP®	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
PyBroP®	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio
THF	Tetrahidrofurano

Tic 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilo

EJEMPLO E1

(2S)-1-((2' S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A. (2S)-1-((2'S)-2'-(ter-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carboxamida

Se disolvió N^{α}-(ter-butiloxicarbonilo)-L-isoleucina (4.2g, 18.2mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregaron L-prolinamida (2.5g, 21.7mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4.9g, 36.2 mmol) y carbodiimida soluble en agua (4.4g, 22.0mmol) y después de 15 min el pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (200ml). La solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se lavó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 2% de metanol, 98% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (4.8g, 14.58mmol, 80%).

B. (2S)-1-((2'S)-2'-(ter-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se disolvió (2S)-1-((2 S)-2-(ter-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carboxamida (4.8g, 14.58mmol) en THF seco (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (2.8g, 28mmol) seguida por la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (6.8g, 32.4mmol). el pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 30min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml). La solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$

sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éster de pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (3.4g, 11.0mmol, 75%).

C. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-2-(ter-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo (1.51g, 4.88mmol) se trató con ácido trifluoroacético (50ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (980mg, 9.8mmol) seguida por cloruro de 2-anisoilo (920mg, 5.4mmol). Después de 18 h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éter de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (1.53g, 4.46mmol, 91%).

EJEMPLO E2

(2S)-1-((2'S)-2'-(etilcarbamoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2S)-2-(ter-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo (3.28g, 10.2mmol) se trató con ácido trifluoroacético (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (2.5g, 25mmol) seguida por etilisocianato (810mg,

11.4mmol). Después de 18 h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue recristalizado de éter de Pet. y acetato de etilo para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (2.58g, 9.21mmol, 87%).

EJEMPLO E3

(2S)-1-((2'S)-2'-(3-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se disolvió clorhidrato de (2S)-1-((2S)-2-amino-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo (50mg, 0.2mmol) en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (50mg, 0.5mmol) seguida por cloruro de 3-anisoilo (38mg, 0.22mmol). Después de 18 h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavón con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éter de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (59mg, 0.17mmol, 86%).

EJEMPLO E4

(2S)-1-((2'S)-2'-(4-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El clorhidrado de (2S)-1-((2 S)-2-amino-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo (50mg, 0.2mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (50mg, 0.5mmol) seguida por cloruro de 4-anisoilo (38mg, 0.22mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el

solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporated *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éter de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (46mg, 0.13mmol, 67%).

EJEMPLO E5

(2S)-1-((2' S)-2'-(pivaloilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El clorhidrato de (2S)-1-((2 S)-2-amino-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo (50mg, 0.2mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml) . La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (50mg, 0.5mmol) seguida por cloruro de pivaloilo (24mg, 0.20mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éter de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (37mg, 0.13mmol, 63%).

EJEMPLO E6

(2S)-1-((2'S)-1'-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2'-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A. (2S)-1-((2'S)-1'-(ter-butiloxicarbonilamino)pirrolidin-2'-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida

Se disolvió N^{α}-(ter-butiloxicarbonil)-L-prolina (5.0g, 23.26mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregaron L-prolinamida

(2.9g, 25.2mmol) hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (6.3g, 46.7mmol) y carbodiimida soluble en agua (5.6g, 28.0mmol) y después de 15 min el pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 9% de metanol, 91% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (5.36g, 17.2mmol, 74%).

B. (2S)-1-((2'S)-1'-(ter-butiloxicarbonilamino)pirrolidin-2'-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se disolvió (2S)-1-((2 S)-1-(ter-butiloxicarbonilamino)pirrolidin-2-carbonil) pirrolidin-2-carboxamida (5.26g, 16.4mmol) en THF seco (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (3.3g, 33mmol) seguida por la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (7.8g, 37.1mmol). El pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 30min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 4% de metanol, 96% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (3.9g, 13.3mmol, 79%).

C. (2S)-1-((2' S)-1'-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carbonil)pirrolidin-2'-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-1-(ter-butiloxicarbonilamino)pirrolidin-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo (3.8g, 12.9mmol) se trató con ácido trifluoroacético (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó

trietilamina (2.7, 27mmol) seguida por cloruro de 3-anisoilo (2.51g, 14.7mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 3% de metanol, 97% de cloroformo) para dar un aceite naranja identificado como el compuesto del título (3.6g, 11.6mmol, 85%).

EJEMPLO E7

(2S)-1-((2'S)-1'-(isopropilocarbamoil)pirrolidin-2'-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-1-(ter-butiloxicarbonilamino)pirrolidin-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo (1.43g, 4.88mmol) se trató con ácido trifluoroacético (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (980mg, 9.8mmol) seguida por isopropilisocianato (515mg, 6.65mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución fue lavada con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 4% de metanol, 96% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (1.29g, 4.65mmol, 95%).

EJEMPLO E8

(2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3',3'-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El clorhidrato de (2S)-1-((2 S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo (150mg, 0.61mmol; preparado de acuerdo con Jenkins *et al.*, WO 9515309) se disolvió en CH_2Cl_2 (40ml) . La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (120mg, 1.2mmol) seguida por cloruro de 2-anisoilo (120mg, 0.7mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éter de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (172mg, 0.5mmol, 82%).

EJEMPLO E9

(2S)-1-((2'S)-1'-(3-clorobenzoil)pirrolidin-2'-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A. Síntesis de resina Fmoc-Pro-Sieber

La resina Fmoc-Sieber (1g, sustitución de 0.6mmol/g) fue hinchada con CH_2Cl_2 por 10min. La resina fue lavada adicionalmente con DMF tres veces. El Fmoc-grupo fue removido con 20% de piperidina en DMF por 30min. Se hicieron lavados repetidos adicionales con DMF (3x2min), CH_2Cl_2 (3x2min), y DMF (1x1min). Luego se agregaron a la resina Fmoc-L-prolina (1.5mmol, 2.5 equivalentes con respecto a la carga de la resina), PiBop® (1.5mmol) y diisopropiletilamina (3.0mmol) juntos en DMF (10ml). La resina se agitó a temperatura ambiente por 60min. Una pequeña muestra de la resina se sometió a la prueba de Kaiser para terminación de la reacción. La resina fue filtrada y lavada con DMF (3x2min), CH_2Cl_2 (2x2min), MeOH (2x2min), CH_2Cl_2 (2x2min) y MeOH (3x2min).

B. Síntesis de resina Fmoc-Pro-Pro-Sieber.

La resina del paso A fue hinchada con CH_2Cl_2 (1x10min) luego se lavó adicionalmente con DMF tres veces. El grupo Fmoc fue removido con 20% de piperidina en DMF por 30min. Se hicieron lavados de resina adicionales con DMF (3x2min), CH_2Cl_2 (3x2min) y DMF (1x1min). Luego se agregaron a la resina Fmoc-L-Prolina (1.5mmol, 2.5 equivalentes con respecto a la carga de resina inicial), PiBop® (1.5mmol) y diisopropiletilamina (3mmol) juntos en DMF (10ml). La resina se agitó a temperatura ambiente por 60min. Una pequeña muestra de resina se sometió a la prueba de isatina para terminación de la reacción. La resina fue filtrada y lavada con DMF (3x2min), CH_2Cl_2 (2x2min), MeOH (2x2min), CH_2Cl_2 (2x2min) y MeOH (3x2min).

C. Síntesis de resina de 3-clororobenzoil-Pro-Pro-Sieber

La resina del paso B fue hinchada con CH_2Cl_2 (1x10min). La resina fue lavada adicionalmente con DMF tres veces. El grupo Fmoc fue removido con 20% de piperidina en DMF por 30min. Se hicieron lavados de resina adicionales con DMF (3x2min) y CH_2Cl_2 (3x2min). Entonces se agregaron a la resina cloruro de 3-clorobenzoilo (1.5mmol, 2.5 equivalentes con respecto a la carga de la resina original) y diisopropiletilamina (3mmol) agregados en CH_2Cl_2 (10ml). La resina se agitó a temperatura ambiente por 18h. Una pequeña muestra fue sometida a la prueba de isatina para terminación de la reacción. La resina fue filtrada y lavada con CH_2Cl_2 (3x2min), MeOH (2x2min), CH_2Cl_2 (2x2min), y MeOH (2x2min).

D. (2S)-1-((2'S)-1'-(3-clorobenzoil)pirrolidin-2'-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

La resina del paso C fue hinchada con CH_2Cl_2 (12ml). Luego se agregaron a la

resina anhídrido trifluoroacético (3mmol, 5 equivalentes con respecto a la resina inicial) y piridina (6mmol). La resina se agitó a temperatura ambiente por 18h. La resina fue filtrada, lavada con CH_2Cl_2. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, agua, $NaHCO_3$ 1M, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*, el residuo fue liofilizado de acetonitrilo/agua para dar un aceite naranja identificado como el compuesto del título (150mg, 0.45mmol).

EJEMPLO E10

(2S)-1-((2'S)-2'-(3-metoxibenzoilamino)-4'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A. Sintesis de la resina Boc-Leu-Pro-Sieber.

2g de la resina sintetizada como se describe para el paso A del Ejemplo E9 ue hinchada con CH_2Cl_2 (1x10min), luego se lavó adicionalmente con DMF tres veces. El grupo Fmoc fue removido con 20% de piperidina en DMF por 30min. Se hicieron lavados de resina adicionales con DMF (3x2min), CH_2Cl_2 (3x2min) y DMF (1x1min). Luego se agregaron a la resina Boc-L-leucina (3mmol, 2.5 equivalentes con respecto a la carga de resina inicial), PiBop® (3mmol) y diisopropiletilamina (6mol) juntos en DMF (20ml). La resina se agitó a temperatura ambiente por 60min. Una pequeña muestra de resina fue sometida a la prueba de isatina para terminación de la reacción. La resina fue filtrada y lavada con DMF (3x2min), CH_2Cl_2 (2x2min), MeOH (2x2min), CH_2Cl_2 (2x2min) y MeOH (3x2min).

B. (2S)-1-((2'S)-2'-(ter-butiloxicarbonilamino)-4'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

La resina del paso C fue hinchada con CH_2Cl_2 (6ml). Entonces se agregaron anhídrido trifluoroacético (6mmol, 5 equivalentes con respecto a la resina inicial) y 12mmol de piridina se agregaron a la resina. La resina se agitó a temperatura ambiente por 18h. La resina se filtró, se lavó con CH_2Cl_2. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, agua, $NaHCO_3$ 1M, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*, el residuo fue liofilizado de acetonitrilo/agua para dar un aceite naranja identificado como el compuesto del título (220mg, 0.72mmol, 60%).

C. (2S)-1-((2' S)-2'-(3-metoxibenzoilamino)-4'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-2-(ter-butiloxicarbonilamino)-4-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo (50mg, 0.16mmol) se trató con ácido trifluoroacético (5ml). Después de 1h a temperatura ambiente el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (5ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (32mg, 0.32mmol) seguida por cloruro de 3-anisoilo (30mg, 0.176mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éster de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (35mg, 0.10 mmol, 64%).

EJEMPLO E11

(2S)-1-((2' S)-2'-(2"-feniletiltiocarbamoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se disolvió clorhidrato de (2S)-1-((2 S)-2-(2-amino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo (75mg, 0.3mmol) en CH_2Cl_2 (20ml). A esta solución se agregó trietilamina (100mg, 1.0mmol) seguida por 2-feniletilisotiocianato (50mg, 0.31mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (70ml). Esta solución fue lavada con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 20% de éster de Pet., 80% de acetato de etilo) para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (86mg, 0.23mmol, 76%).

EJEMPLO E12

(2S)-1-((2' S)-1'-(propiltiocarbamoil)pirrolidin-2'-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-1-(2-ter-butiloxicarbonilamino)pirrolidin-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo (160mg, 0.55mmol) se trató con ácido trifluoroacético (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20ml). Se agregó trietilamina (150mg, 1.5mmol) seguida por n-propilisotiocianato (55mg, 0.5mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 20% de éter de Pet., 80% de acetato de etilo) para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (55mg, 0.19mmol, 34%).

EJEMPLO E13

(2S)-1-(2'-(N-(2-metoxibenzoil)-N-(2-metilpropilo)amino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A. Metil éster *N*$^{\alpha}$-(2-metilpropil)glicina

Se disolvió clorhidrato de metiléster glicina (2.0g, 16.0mmol) en MeOH/AcOH (9:1, 25ml). Se agregó trietilamina (1.8g, 18.0mmol) seguida por 2-butanona (1.3g, 18.0 mmol). Después de 2h a temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3.81g, 18.0mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en cloroformo (200ml). Esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío* para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (646mg, 4.46mmol, 28%).

B. metil éster *N*$^{\alpha}$-(ter-butiloxicarbonil)-*N*$^{\alpha}$-(2-metilpropil)glicina

Se disolvió metil éster de N)-(2-metilpropil) glicina (646mg, 4.45mmol) en CH_2Cl_2 (25ml). Se agregó trietilamina (560mg, 5.6mmol) seguida por di-terbutil dicarbonato (1.07g, 4.90 mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, se agregó N,N-dimetiletilendiamina (1ml), el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en cloroformo (100ml). Esta solución fue lavada con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío* para dar un aceite ámbar identificado como el compuesto del título (960mg, 3.92mmol, 88%).

C. *N*$^{\alpha}$-(ter-butiloxicarbonil-*N*$^{\alpha}$-(2-metilpropil)glicina

Se disolvió metil éster de N^{α}-(ter-butiloxicarbonil)-N^{α}-(2-metilpropil)glicina (960mg, 3.91mmol) en THF/H_2O (9:1, 25ml). Se agregó hidróxido de litio monohidrato (492mg, 11.7mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml). Esta solución se lavó con HCl 1M, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío* para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (360mg, 1.56mmol, 40%).

D. (2S)-1-(2'-(N-ter-butiloxicarbonil-N-(2-metilpropil)amino)acetil)pirrolidin-2-carboxamida

Se disolvió N^{α}-(ter-butiloxicarbonil)-N^{α}-(2-metilpropil)glicina (360mg, 1.56mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 20ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregaron clorhidrato de L-prolinamida (282mg, 1.87mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (295mg, 2.18 mmol) y carbodiimida soluble en agua (358mg, 1.87mmol) y después de 15 min, el pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (100ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 4% de metanol, 94% de cloroformo, 2% de trietilamina) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (330mg, 1.01mmol, 65%).

E. (2S)-1-(2'-(N-ter-butiloxicarbonil-N-(2-metilpropil)amino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se disolvió (2S)-1-(2-(N-ter-butiloxicarbonil-N-(2-metilpropil)amino)acetil)pirrolidin-2-carboxamida (330mg, 1.01mmol) en THF seco (20ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (210mg,

2.1mmol) seguida por la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (460g, 2.2mmol). El pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 30min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 3% de metanol, 97% de cloroformo) para dar un aceite naranja identificado como el compuesto del título (156mg, 0.50mmol, 50%).

F. (2S)-1-(2'-(N-(2-metoxibenzoil)-N-(2-metilpropil)amino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-(2-(N-ter-butiloxicarbonil-N-(2-metilpropil)amino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo (25mg, 0.081mmol) se trató con ácido trifluoroacético (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (30mg, 0.3mmol) seguida por cloruro de 2-anisoilo (15mg, 0.088mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 2% de metanol, 98% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (18mg, 0.052mmol, 66%).

EJEMPLO E14

(2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-5'-amino-pentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-5-(9-fluorenilmetiloxicarbonil carboniloamino)pentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo (200mg, 0.35mmol) preparado por el método descrito para el Ejemplo E10 se disolvió en acetonitilo (10ml), se

agregó dietilamina (10ml). Después de 90min a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 1% de trietilamina, 5% de metanol, 94% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (99mg, 0.28mmol, 80%).

EJEMPLO E15

(2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-6'-amino-hexanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-6-(9-fluorenilmetiloxicarbonil carbonilamino)hexanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo (176mg, 0.3mmol) preparado por el método descrito para el Ejemplo E10 se disolvió en acetonitilo (10ml), se agregó dietilamina (10ml). Después de 90min a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 1% de trietilamina, 5% de metanol, 94% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (78mg, 0.22mmol, 73%).

EJEMPLO E16

(4R)-1-((2'S)-2'-(3-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo

A. (4R)-3-(ter-Butiloxicarbonil)tiazolidin-4-carboxamida

Se disolvió ácido (4R)-3-(ter-butiloxicarbonil)tiazolidin-4-carboxílico (12.5g, 54.1mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 150ml). A esta solución a 0 °C se le agregó hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (14.6g, 108mmol) y carbodiimida soluble en agua (13.0g, 65mmol). Después de 1 h a 0 °C se adicionó amoniaco (35%, 50ml). Después de 18h a 0 °C a temperatura ambiente, el solvente fue

removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (500ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío.* El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 2% de metanol, 98% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (8.9g, 38.4mmol, 71%).

B. Clorhidrato de (4R)-tiazolidin-4-carboxamida

Se disolvió (4R)-3-(ter-butiloxicarbonil)tiazolidin-4-carboxamida (8.6g, 37.1mmol) en HCl 4M/dioxano (50ml) . Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue evaporado *al vacío* para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (6.2g, 36.8mmol, 99%).

C. (4R)-1-((2'S)-2'-(2-ter-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)-tiazolidin-4-carboxamida

Se disolvió *N*$^{\alpha}$-(ter-butiloxicarbonil)-L-isoleucina (1.37g, 5.9mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregaron clorhidrato de (4R)-tiazolidin-4-carboxamida (1g, 5.9mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (920mg, 6.8 mmol) y carbodiimida soluble en agua (1.4g, 7.0mmol) y después de 15 min el pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (200ml). Esta solución fue lavada con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío.* El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 4% de metanol, 96% de cloroform) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (1.65g, 4.8mmol, 82%).

D. (4R)-1-((2' S)-2'-(2-ter-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo

Se disolvió ((4R)-1-((2 S)-2-(2-ter-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)tiazolidin-4-carboxamida (1.3g, 3.76mmol) en THF seco (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (750mg, 7.5mmol) seguida por la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (1.7g, 8.1mmol). El pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 30min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 80% de éter de Pet., 20% de acetato de etilo) para dar un aceite amarillo identificado como el compuesto del título (321mg, 0.98mmol, 26%).

E. (4R)-1-((2'S)-2'-(3-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo

El (4R)-1-((2 S)-2-(2-ter-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo (50mg, 0.15mmol) se trató con ácido trifluoroacético (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (40mg, 0.4mmol) seguida por cloruro de 3-anisoilo (26mg, 0.15mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éter de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (20mg, 0.055mmol, 37%).

EJEMPLO E17

(2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilbutanoil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo

A. Metil -(2S)-N-(ter-butiloxicarbonil)pirrolid-4-ona-2-carboxilato

Se disolvió metil éster de N-(*ter*-butiloxicarbonil)-L-4-*trans*-hidroxiprolina (2.5g, 10.2mmol) en CH_2Cl_2 (70ml). Se agregó peryodinano Dess-Martin (5.0g, 12.1mmol). Después de 3h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (300ml). Esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 10% de acetato de etilo, 90% de éster de Pet. °C) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (2.4g, 9.7mmol, 95%).

B. Metil (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato

Se disolvió metil (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)pirrolidin-4-ona-2-carboxilato (2.3g, 9.3mmol) en CH_2Cl_2 (70ml). Se adicionó trifluoruro de (dietilamino)azufre (4.5g, 27.9mmol) a esta solución a 0 °C. Después de 18 hs a 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida cuidadosamente en $NaHCO_3$ sat. (100ml) y se agitó por 15 min y extrajo con CH_2Cl_2. El extraco orgánico fue lavado con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 10% de acetato de etilo, 90% de éter de Pet. °C) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (2.4g, 8.9mmol, 96%).

C. Ácido (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico

Se disolvió metil (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato (2.2g, 8.3mmol) en THF (100ml). Se agregó hidróxido de litio acuoso (1M, 10.6ml, 10.6mmol). Después de 3h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150ml), se lavó con HCl 1M, agua, y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 95% de cloroformo, 4% de metanol, 1% de ácido acético) para dar un aceite naranja identificado como el compuesto del título (2.1g, 8.3mmol, 100%).

D. (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida

Se disolvió ácido (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (1.0g, 4.0mnol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 50ml). A esta solución a 0 °C se le agregó hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1.1g, 8.1mmol) y carbodiimida soluble en agua (960mg, 4.8mmol). Después de 1 h a 0 °C se agregó amoniaco (35%, 5ml). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 85% de acetato de etilo, 15% de éster de Pet. °C) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (945mg, 3.8mmol, 95%).

E. (2S) -1-((2'S) -2'-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3'-metilbutanoil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida

Se disolvió (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (530mg, 2.12mmol) en HCl 4M/dioxan (30ml) después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 20ml). A esta solución a 0 °C se le agregó N^{α}-(*ter*-butiloxicarbonil)-L-valina (461mg, 2.12mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

(401mg, 2.97mmol) y carbodiimida soluble en agua (487mg, 2.54mmol). Después de 15 min a 0 °C, el pH se ajustó hasta pH8 con N,N-diisopropiletilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (Eluyente: 97% de cloroformo, 2% de metanol, 1% de trietilamina) para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (430mg, 1.23mmol, 58%).

F. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-ter-butiloxicarbonilamino)-3'-metilbutanoil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo

Se disolvió (2S)-1-((2 S)-2-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (430mg, 1.23mmol) en THF seco (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (246mg, 2.46mmol) seguida por la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (520mg, 2.46mmol). El pH fue ajustado hasta pH9 con trietilamina. Después de 30min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 80% de éster de Pet., 20% de acetato de etilo) para dar un aceite naranja identificado como el compuesto del título (323mg, 0.98mmol, 79%).

G. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilbutanoil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-2-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo (31mg, 0.09mmol) se trató con ácido trifluoroacético (10ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20ml). La solución fue

enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (30mg, 0.3mmol) seguida por cloruro de 2-anisoilo (18mg, 0.11mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 80% de éster de Pet., 20% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (14mg, 0.04mmol, 43%).

EJEMPLO E18

(2S)-1-((2'S)-2'-(etilcarbamoilamino)-3'-metilbutanoil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-2-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo (30mg, 0.091mmol) se trató con ácido trifluoroacético (10ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (30mg, 0.3mmol) seguida por etilisocianato (8mg, 0.1mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). La solución fue lavada con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 1% de metanol, 99% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (18mg, 0.060mmol, 66%).

EJEMPLO E19

(2S)-1-{(2'S)-1'-(etilcarbamoil)pirrolidin-2'-carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo

A. (2S)-1-{(2'S)-1'-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)pirrolidin-2'-carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida

Se disolvió (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (1.16g, 4.65mmol) en HCl 4M/dioxano (30ml) después de 1 h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 20ml). A esta solución a 0 °C se le agregó N^{α}-(*ter*-butiloxicarbonil)-L-prolina (1.0g, 4.65mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (880mg, 6.65mmol) y carbodiimida soluble en agua (1.07g, 5.35mmol). Después de 15 min a 0 °C, el pH se ajustó hasta pH 9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (Eluyente: 97% de cloroformo, 2% de metanol, 1% de trietilamina) para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (698mg, 2.01mmol, 43%).

B. (2S)-1-{(2'S)-1'-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)pirrolidin-2'-carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo

Se disolvió (2S)-1-((2S)-1-{2-*ter*-butiloxicarbonilamino)pirrolidin-2-carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (698mg, 2.01mmol) en THF seco (50ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (200mg, 2.0mmol) seguida por la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (844mg, 4.02mmol). El pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 30min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml), se lavó con agua y salmuera,

se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 80% de éter de Pet., 20% de acetato de etilo) para dar un blanco opaco como el compuesto del título (232mg, 0.708mmol, 35%).

C. (2S)-1-((2' S)-1'-(etilcarbamoil)pirrolidin-2'-carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-1-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)pirrolidin-2-carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo (30mg, 0.09mmol) se trató con ácido trifluoroacético (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (30mg, 0.3mmol) seguida por etilisocianato (0.8mg, 0.01mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éster de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (25mg, 0.083mmol, 92%).

EJEMPLO E20

(2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoiloamino)-3'-metilpentanoil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carbonitrilo

A. (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carboxamida

El ácido (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carboxílico (2.0g, 9.38mmol) se disolvió en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 50ml). A esta solución a 0 °C se le agregó hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1.77g, 13.1mmol) y carbodiimida

soluble en agua (2.16g, 11.26mmol). Después de 1h a 0 °C se agregó amoníaco (35%, 7ml). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (150ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 2% de metanol, 98% de cloroformo) para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (1.58g, 7.4mmol, 79%).

B. Clorhidrato de (2S)-3,4-dehidropirrolidin-2-carboxamida

Se disolvió (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carboxamida (1.58g, 7.44mmol) en HCl 4M/dioxano (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue evaporado *al vacío* para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (830mg, 5.58mmol, 75%).

C. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carboxamida

Se disolvió N^{α}-(*ter*-butiloxicarbonil)-L-isoleucina (645mg, 2.79mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregaron clorhidrato de (2S)-3,4-dehidropirrolidin-2-carboxamida (415mg, 2.79mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (528mg, 3.91 mmol) y carbodiimida soluble en agua (642mg, 3.35mmol) y después de 15 min, el pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 4% de metanol, 96% de cloroformo) para dar un sólido ámbar identificado como el compuesto del título (648mg, 1.98mmol, 71%).

D. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carbonitrilo

Se disolvió (2S)-1-((2 S)-2-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carboxamida (648mg, 1.99mmol) en THF seco (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (398mg, 3.98mmol) seguida por la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (836mg, 3.98mmol). El pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 30min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 100% de acetato de etilo) para dar un sólido amarillo pálido identificado como el compuesto del título (408mg, 1.33mmol, 67%).

E. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2S)-2-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carbonitrilo (15mg, 0.05mmol) se trató con ácido trifluoroacético (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó diisopropiletilamina (15mg, 0.15mmol) seguida de cloruro de 2-anisoilo (9mg, 0.059mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éter de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del titulo (12mg, 0.035mmol, 71%).

EJEMPLO E21

(2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoiloamino)-3'-metilpentanoil)piperidin-2-carbonitrilo

A. (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)piperidin-2-carboxamida

Se disolvió ácido (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)pipecolínico (3.0g, 13.0mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 150ml). A esta solución a 0 °C se le agregó hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2.0g, 14.8mmol) y carbodiimida soluble en agua (2.74g, 13.7mmol). Después de 1h a 0 °C se agregó amoníaco (35%, 25ml). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el sólvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (500ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 4% de metanol, 96% de cloroformo) para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (1.7g, 7.4mmol, 57%).

B. Clorhidrato de (2S)-piperidin-2-carboxamida

Se disolvió (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)piperidin-2-carboxamida (1.7g, 7.4mmol) en HCl 4M/dioxano (50ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, el solvente fue evaporado *al vacío* para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (1.1g, 6.7mmol, 89%).

C. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)piperidin-2-carboxamida

Se disolvió N^{α}-(*ter*-butiloxicarbonil)-L-isoleucina (772mg, 3.3mmol) en CH_2Cl_2 (50ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregaron clorhidrato de (2S)-piperidin-2-carboxamida (550mg, 3.3mmol) y PiBop® (1.74g, 3.5 mmol) y el pH

se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambient, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residue fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 2% de metanol, 98% de cloroformo) para dar un aceite amarillo identificado como el compuesto del título (654mg, 1.9mmol, 58%).

D. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)piperidin-2-carbonitrilo

Se disolvió (2S)-1-((2'S)-2-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)piperidin-2-carboxamida (654mg, 1.9mmol) en THF seco (50ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (400g, 4.0mmol) seguida por la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (880mg, 4.2mmol). El pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 30min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml), washedse lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éter de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (300g, 0.93mmol, 49%).

E. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)piperidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-2-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)piperidin-2-carbonitrilo (50mg, 0.15mmol) se trató con ácido trifluoroacético (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (43mg, 0.43mmol) seguida por cloruro de 2-anisoilo (30mg,

0.18mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éster de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (20mg, 0.056mmol, 38%).

EJEMPLO E22

(2S)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)azetidin-2-carbonitrilo

A. (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)azetidin-2-carboxamida

Se disolvió ácido (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-L-azetidin-2-carboxílico (3.87g 19.23mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 150ml). A esta solución a 0 °C se le agregó hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3.64g, 26.92mmol) y carbodiimida soluble en agua (4.42g, 23.08mmol). Después de 1h a 0 °C se adicionó amoníaco (35%, 15ml). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (500ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 2% de metanol, 98% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (1.14g, 5.77mmol, 30%).

B. Clorhidrato de (2S)-azetidin-2-carboxaxmida

Se disolvió (2S)-N-(*ter*-butiloxicarbonil)azetidin-2-carboxamida (1.14g, 5.69mmol) en HCl 4M/dioxano (50ml). Después de 1 h a temperatura ambiente,

el solvente fue evaporado *al vacío* para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (775mg, 5.63mmol, 99%).

C. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)azetidin-2-carboxamida

Se disolvió N^{α}-(*ter*-butiloxicarbonil)-L-isoleucina (657mg, 2.84mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregaron clorhidrato de (2S)-azetidin-2-carboxamida (388mg, 2.84mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (538mg, 3.98 mmol) y carbodiimida soluble en agua (654mg, 3.41mmol) y después de 15 min, el pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 4% de metanol, 96% de cloroformo) para dar un aceite naranja identificado como el compuesto del título (620mg, 1.99mmol, 70%).

D. (2S)-1-((2'S)-2'-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)azetidin-2-carbonitrilo

Se disolvió (2S)-1-((2S)-2-(2-ter-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)azetidin-2-carboxamida (620mg, 1.98mmol) en THF seco (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (390mg, 3.9mmol) seguida por la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (832mg, 3.96mmol). El pH fue ajustada hasta pH9 con trietilamina. Después de 30min, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 3% de metanol, 97% de cloroformo)

para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (354mg, 1.2mmol, 61%).

E. (2S)-1-((2' S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)azetidin-2-carbonitrilo

El (2S)-1-((2 S)-2-(2-*ter*-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)azetidin-2-carbonitrilo (50mg, 0.168mmol) se trató con ácido trifluoroacético (10ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó diisopropiletilamina (50mg, 0.50mmol) seguida por cloruro de 2-anisoilo (28mg, 0.185mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 50% de éter de Pet., 50% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (10mg, 0.03mmol, 18%).

EJEMPLO E23

(4R)-1-((2' S)-2'-(3-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo-S-óxido

Se disolvió (4R)-1-((2 S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo (70mg, 0.2mmol) en CH_2Cl_2 (20ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se adicionó ácido 3-cloroperoxibenzóico (33mg, 0.19mmol). Después de 30mins a 0 °C, el solvente fue evaporado *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 20% de éter de Pet., 80% de acetato de etilo) para dar un aceite naranja identificado como el compuesto del título (14mg, 0.037mmol, 19%).

15

EJEMPLO E24

(4R)-1-((2'S)-2'-(3-metoxibenzoiloamino)-3'-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo-S,S-dióxido

Se disolvió (4R)-1-((2 S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo (70mg, 0.2mmol) en CH_2Cl_2 (20ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó ácido 3-cloroperoxibenzóico (170mg, 1.0mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (70ml). Esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporated *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 20% de éter de Pet., 80% de acetato de etilo) para dar un aceite naranja identificado como el compuesto del título (18mg, 0.045mmol, 23%).

EJEMPLO E25

1-((2' S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidina

A. *ter*butil éster del ácido (2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanóico

Se disolvió clorhidrato de *ter*butil éster de L-isoleucina (500mg, 2.23mmol) en CH_2Cl_2 (10ml). Se agregaron trietilamina (600g, 6.0mmol) y cloruro de 2-anisoilo (456mg, 2.68mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (100ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éter de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (341mg, 1.06mmol, 48%).

B. ácido (2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanóico

Se disolvió el *ter*butil éster del ácido (2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanóico (341mg, 1.06mmol) en ácido trifluoroacético/CH_2Cl_2 (1:1, 10ml). Después de 2h a temperatura ambiente, el solvente fue removido al vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 1% de ácido acético, 2% de metanol, 97% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (242mg, 0.91mmol, 86%).

C. 1-((2' S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidida

Se disolvió ácido (2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanóico (25mg, 0.94mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 10ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregaron pirrolidina (8mg, 0.113mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (18mg, 0.132 mmol) y carbodiimida soluble en agua (22mg, 0.132mmol) y después de 15 min, el pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residui fue recuperado en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 20% de éter de Pet., 80% de acetato de etilo) para dar un aceite ámbar identificado como el compuesto del título (10mg, 0.031mmol, 33%).

EJEMPLO E26

1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)-3,3-difluoropirrolidida

Se disolvió ácido (2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanóico (25mg, 0.94mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 10ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregaron clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (16mg, 0.113mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (18mg, 0.132 mmol) y carbodiimida soluble en agua

(22mg, 0.132mmol) y después de 15 min, el pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 50% de éter de Pet., 50% de acetato de etilo) para dar un aceite ámbar identificado como el compuesto del título (10mg, 0.028mmol, 30%).

EJEMPLO E27

1-(2'S)-1'-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2'-carbonil)-3-tiazolidida

A. Bencil éster del ácido (2S)-1-(3-metoxibenzoilamino)pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvió clorhidrato de bencil éster de L-Prolina (500mg, 2.073mmol) en CH_2Cl_2 (10ml). Se agregaron trietilamina (600mg, 6.0mmol) y cloruro de 3-anisoilo (422mg, 2.48mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (100ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 3% de metanol, 97% de cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (654mg, 1.93mmol, 93%).

B. Ácido (2S)-1-(3-metoxibenzoilamino)pirrolidin-2-ácido

Se disolvió bencil éster del ácido (2S)-1-(3-metoxibenzoilamino)pirrolidin-2-carboxílico (654mg, 1.93mmol) en THF/H_2O (9:1, 10ml). Se agregó hidróxido de litio monohidrato (243mg, 5.79mmol). Después de 18h a temperatura

ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 1M, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó al vacío para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (470mg, 1.89mmol, 98%).

C. 1-((2' S)-1'-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2'-carbonil)-3-tiazolidida

Se disolvió ácido (2S)-1-(3-metoxibenzoilamino)pirrolidin-2-carboxílico (61mg, 0.245mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 10ml). A esta solución se le agregó tiazolidina (8mg, 0.113mmol), PiBrop® (126mg, 0.271 mmol) y diisopropiletilamina (73.5mg, 0.735mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, el solvente fue removido al vacío y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 3% de metanol, 97% de cloroformo) para dar un aceite ámbar identificado como el compuesto del título (27mg, 0.084mmol, 34%).

EJEMPLO E28

1-((2' S)-1'-(isopropilcarbamoil)pirrolidin-2'-carbonil)pirrolidida

A. bencil éster del ácido (2S)-1-(isopropilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvió clorhidrato de bencil éster de L-Prolina (500mg, 2.073mmol) en CH_2Cl_2 (10ml). Se agregaron trietilamina (600mg, 6.0mmol) e isopropilisocianato (210mg, 2.48mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (100ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 3% de metanol, 97% de

cloroformo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (528mg, 1.82mmol, 88%).

B. Ácido (2S)-1-(isopropilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvió bencil éster del ácido (2S)-1-(isopropilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (528mg, 1.82mmol) en THF/H_2O (9:1, 10ml). Se agregó hidróxido de litio monohidrato (229mg, 5.46mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 1M, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío* para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (148mg, 0.74mmol, 41%).

C. 1-((2'S)-1'-(isopropilcarbamoil)pirrolidin-2'-carbonil)pirrolidida

Se disolvió ácido 1-((2S)-1-(isopropilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (25mg, 0.125mmol) en CH_2Cl_2 (10ml). A esta solución se le agregó pirrolidina (7mg, 0.138mmol), HBTU (52mg, 0.138 mmol) y diisopropiletilamina (32.3mg, 0.323mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (70ml). La solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 1% de trietilamina, 2% de metanol, 97% de cloroformo) para dar un aceite ámbar identificado como el compuesto del título (11mg, 0.043mmol, 35%).

EJEMPLO E29

Ácido (2R)-1-((2' S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilbutanoil)pirrolidin-2-borónico

A. (2R)-1-((2' S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilbutanoil)pirrolidin-2-boronato-(1S, 2S, 3R, 5S)-pinanodiol éster

Se disolvió (2R)-1-((2S)-2-(1,1-dimetiletoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-boronato- (1S, 2S, 3R, 5S)-pinanodiol éster (sintetizado como se describe en WO 0310127) (70mg, 0.16mmol) en HCl 4M/dioxina (30ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (25ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (36mg, 0.36mmol) seguida por cloruro de 2-anisoilo (30mg, 0.18mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 60% de éter de Pet., 40% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (65mg, 0.13mmol, 83%).

B. ácido (2R)-1-((2' S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilbutanoil)pirrolidin-2-borónico

Se disolvió (2R)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-boronato-(1S, 2S, 3R, 5S)-pinanodiol éster (70mg, 0.16mmol) en acetona (10ml). Se agregaron yoduro de sodio (106mg, 0.71mmol) y acetato de amonio 0.1M (5ml). Después de 18h a temperatura ambiente, la acetona fue removida *al vacío* y se agregó hidróxido de sodio 2M (10ml) al residuo que fue lavado con CH_2Cl_2. La capa acuosa fue acidificada hasta pH 7 con HCl 1M y se extrajo con cloroformo (3 x 50ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados

con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron *al vacío* para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (28mg, 0.08mmol, 66%).

EJEMPLO E30

Ácido (2R)-1-((2' S)-2'-(etilcarbamoilamino)-3'-metilbutanoil)pirrolidin-2-borónico

A. (2R)-1-((2'S)-2'-(etilcarbamoilamino)-3'-metilbutanoil)pirrolidin-2-boronato-(1S, 2S, 3R, 5S)-pinanodiol éster

Se disolvió (2R)-1-((2 S)-2-(1,1-dimetiletoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil) pirrolidin-2-boronato-(1S, 2S, 3R, 5S)-pinanodiol éster (sintetizado como se describe en WO 0310127) (70mg, 0.16mmol) en HCl 4M/dioxina (30ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (25ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (36mg, 0.36mmol) seguida por etilisocianato (15mg, 0.21mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 10% de éter de Pet., 90% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (48mg, 0.11mmol, 73%).

B. Ácido (2R)-1-((2' S)-2'-(etilcarbamoilamino)-3'-metilbutanoil)pirrolidin-2-borónico

Se disolvió (2R)-1-((2 S)-2-(etilcarbamoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-boronato-(1S, 2S, 3R, 5S)-pinanodiol éster (43mg, 0.10mmol) en acetona

(10ml). Se agregaron yoduro de sodio (87mg, 0.40mmol) y acetato de amonio 0.1 M (5ml). Después de 18h a temperatura ambiente, la acetona fue removida *al vacío* y se agregó hidróxido de sodio 2M (10ml) al residuo que fue lavado con CH_2Cl_2. La capa acuosa fue acidificada hasta pH 7 con HCl 1M y se extrajo con cloroformo (3 x 50ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron *al vacío* para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (9mg, 0.032mmol, 20%).

EJEMPLO E31

(2S)-2-formil-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidida

A. (2S)-1-((2'S)-2'-(*ter*-butiloxicarbonilamino)-3'-metilpentanoil)-2-hidroximetilpirrolidina

Se disolvió N^{α}-(*ter*-butiloxicarbonil)-L-isoleucina (5.0g, 21.6mmol) en CH_2Cl_2/DMF (9:1, 100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregaron (S)-(+)-2-pirrolidinmetanol (2.5g, 24.7mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5.9g, 43.7 mmol) y carbodiimida soluble en agua (5.2g, 26.0iranol) y después de 15 min, el pH se ajustó hasta pH9 con trietilamina. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en acetato de etilo (300ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 30% de éter de Pet., 70% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (6.8g, 21.6mnol, 100%).

B. (2S)-2-hidroximetil-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidida

La (2S)-1-((2 S)-2-(*ter*-butiloxicarbonilamino)-3-metilpentanoil)-2-hidroximetil pirrolidina (2.0g, 6.36mmol) se trató con HCl 4M/dioxano (50ml). Después de 1h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100ml). La solución fue enfriada hasta 0 °C, se agregó trietilamina (1.4g, 14mmol) seguida por cloruro de 2-anisoilo (1.2g, 7.04mmol). Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml). Esta solución se lavó con $KHSO_4$ 0.3M, $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 10% de éter de Pet., 90% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (1.53g, 4.46mmol, 91%).

C. (2S)-2-formil-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidida

Se disolvió (2S)-2-hidroximetil-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil) pirrolidida (1.3g, 3.73mmol) en CH_2Cl_2 (100ml). Se agregó Peryodinano Dess Martin (2.0g, 4.8mmol). Después de 3h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 30% de éter de Pet., 70% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (1.05g, 3.0mmol, 80%).

EJEMPLO E32

(2S)-2-acetil-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidida

A. (2S)-2-(1-(1R, S)-hidroxietil)-1-((2' S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidida

Se disolvió (2S)-2-formil-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidida (100mg, 0.28mmol) en THF seco (30ml). Se agregó bromuro de metil magnesio (soluciónb 1.4M en THF/tolueno, 4:1, 0.3ml, 0.42mmol) a esta solución a 0 °C. Después de 4h a 0 °C hasta temperatura ambiente, se adicionó $KHSO_4$ 0.3M (20ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 40% de éter de Pet., 60% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (36mg, 0.099mmol, 35%).

B. (2S)-2-acetil-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil) pirrolidida

Se disolvió (2S)-2-(1-(1R,S)-hidroxietil)-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil) pirrolidida (32mg, 0.088mmol) en CH_2Cl_2 (100ml). Se adicionó Peryodinano Dess Martin (42mg, 0.099mmol). Después de 3h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 20% de éter de Pet., 80% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (12mg, 0.033mmol, 38%).

EJEMPLO E33

(2S)-2-propionil-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidida

A. (2S)-2-(1-(1R,S)-hidroxipropil)-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil) pirrolidida

Se disolvió (2S)-2-formilo-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidida (150mg, 0.28mmol) en THF seco (30ml). Se agregó bromuro de etil magnesio (solución 1M en THF, 0.56ml, 0.56mmol) a esta solución a 0 °C. Después de 18h a 0 °C hasta temperatura ambiente, se agregó $KHSO_4$ 0.3M, (20ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 30% de éter de Pet., 70% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (62mg, 0.16mmol, 38%).

B. (2S)-2-propionil-1-((2'S)-2'-(2-metoxibenzoilamino)-3'-metilpentanoil)pirrolidida

Se disolvió (2S)-2-(1-(1R,S)-hidroxipropil)-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil) pirrolidida (52mg, 0.138mmol) en CH_2Cl_2 (100ml). Se agregó Peryodinano Dess Martin (70mg, 0.17mmol). Después de 3h a temperatura ambiente, el solvente fue removido *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (70ml). Esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (eluyente: 20% de éter de Pet., 80% de acetato de etilo) para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (24mg, 0.064mmol, 47%).

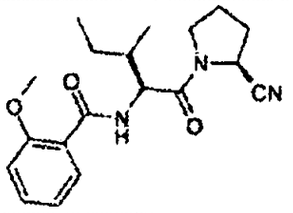
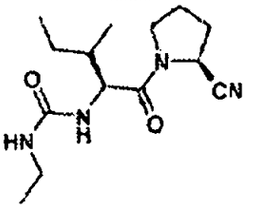
EJEMPLOS E34 - E66

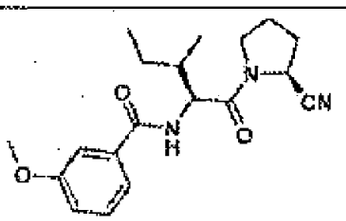
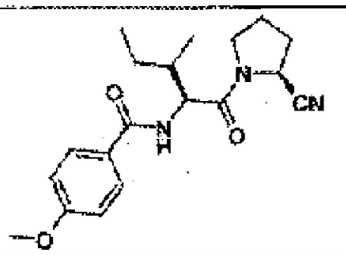
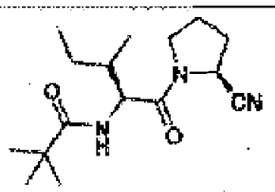
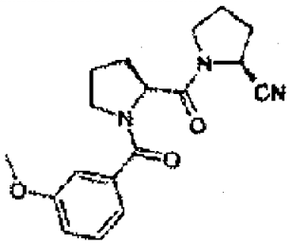
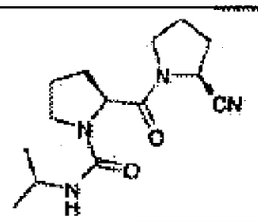
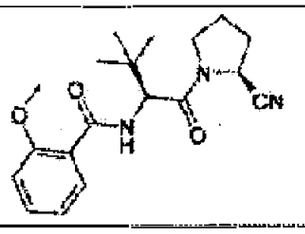
Los Ejemplos E34 - E61 se sintetizaron de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos E1, E2 y E10, mientras que los Ejemplos E62 - E66 se sintetizaron de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo E31.

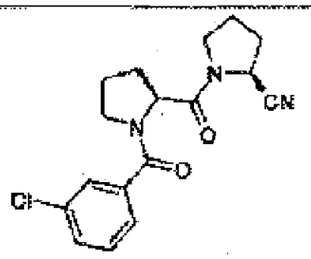
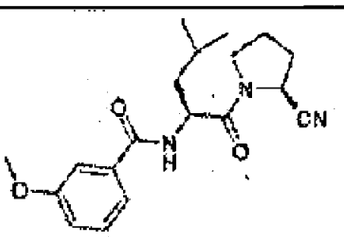
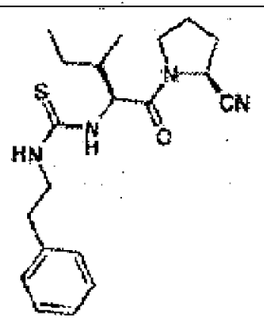
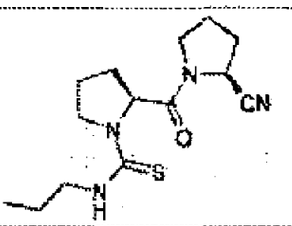
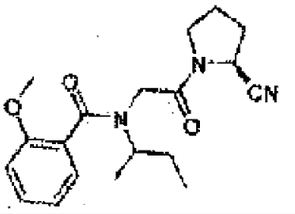
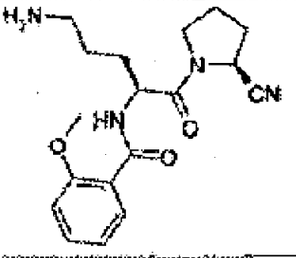
Ejemplo No.	Nombre
E34	(2S)-1-(2-(1-naftoilamino)acetil)pirrolodin-2-carbonitrilo
E35	(2S)-1-((2S)-2-(4-metilbenzoil)octahidroindol-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E36	(2S)-1-((2S)-2-(4-metoxibenzoilamino)-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E37	(2S)-1-((2S)-1-benzoilpiperidin-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E38	(2S)-1-((2S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E39	(2S)-1-((2S)-2-(pivaloilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E40	(2S)-1-((2S)-2-(N-ciclohexanoil-N-metilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E41	(2S)-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-(metiloxicarbonil)propanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E42	(2S)-1-((2S)-2-(4-clorobenzoilamino)-4-(benciloxicarbonil)butanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E43	(2S)-1-((2S)-2-(4-metoxibenzoilamino)-5-(benciloxicarbonilamino)pentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E44	(2S)-1-((2S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-6-(benciloxicarbonilamino)hexanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E45	(2S)-1-((2S)-2-(benzoilamino)-3-benciloxipropanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E46	(2S)-1-((2S)-2-(ciclohexanoilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-

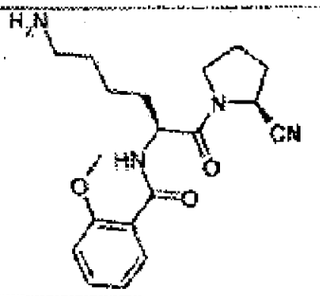
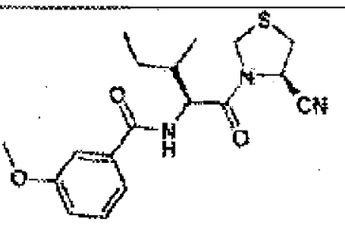
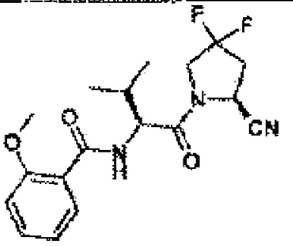
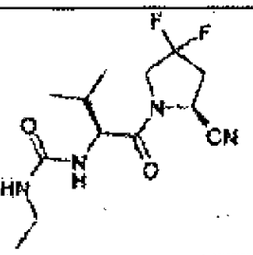
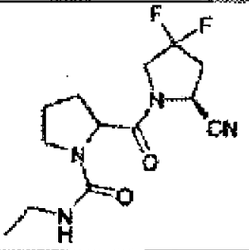
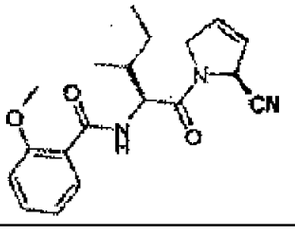
	carbonitrilo
E47	(2S)-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-4-(benciloxicarbonilamino)butanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E48	(2S)-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-(benciloxicarbonilamino)propanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E49	(2S)-1-((2S)-2-(N-ciclohexanoil-N-metilamino)-propanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E50	(2S)-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-5-N-(acetilamino)3,3-dimetil-4-tiopentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E51	(2S)-1-((2S)-2-(N-2-metoxibenzoil)-N-metilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E52	(2S)-1-(2-(N-bencil-N-(2-metoxibenzoil)amino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E53	(2S)-1-(2-(2-metoxibenzoilamino)-2-metilpropanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E54	(2S)-1-((2S)-2-(etilcarbamoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolodin-2-carbonitrilo
E55	(2S)-1-((2S)-2-(isorpropilcarbamoilamino)propanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E56	(2S)-1-((2S)-2-(etilcarbamoil)octahidroindol-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E57	(2S)-1-((2S)-2-(N-etilcarbamoil-N-metilamino)-4-metilpentanoil) pirrolidin-2-carbonitrilo
E58	(2S)-1-((2S)-2-(bencilcarmaboilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E59	(2S)-1-((2S)-2-(isopropilcarbamoilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo
E60	(2S)-1-((2S)-2-(ciclohexilcarbamoilamino)-4-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo

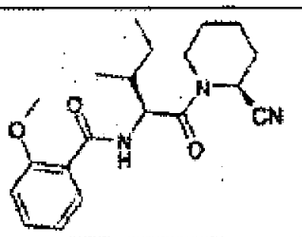
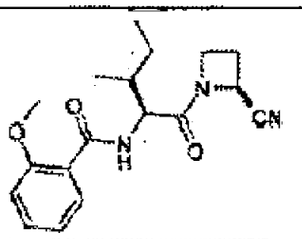
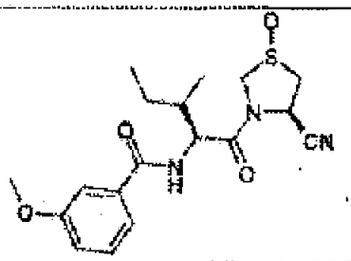
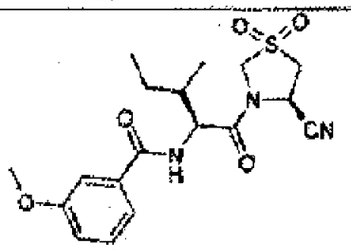
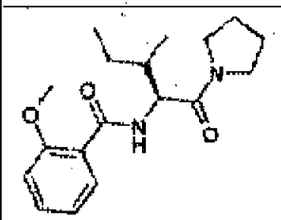
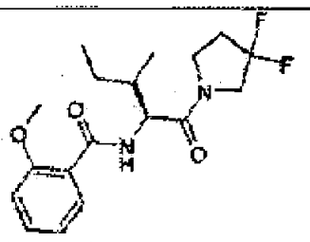
E61	(2S)-1-((2S)-2-(etilcarbamoilamino)-3-metilpentanoil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carbonitrilo
E62	(2S)-2-formil-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina
E63	(2S)-2-formil-1-((2S)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolodin-2-carbonil)pirrolidina
E64	(2S)-2-formil-1-((2S)-1-(etilcarbamoil)octahidroindol-2-carbonil)pirrolidina
E65	(2S)-2-formil-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoil)octahidroindol-2-carbonil)pirrolidina
E66	(2S)-2-formil-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidina

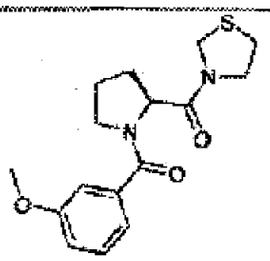
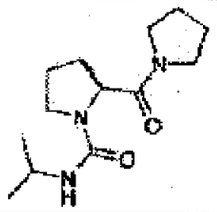
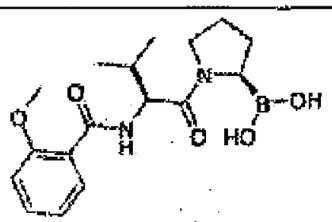
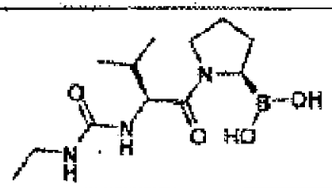
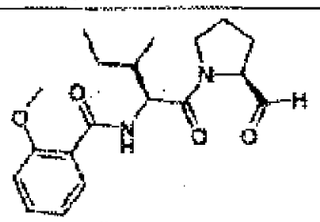
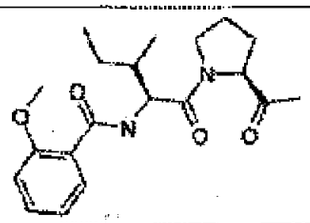
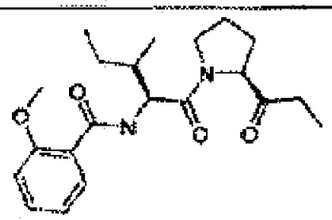
Ejemplo No	Estructura	Peso Mol	MS: [M+H]+
E1		342.43	344.2
E2		280.37	281.2

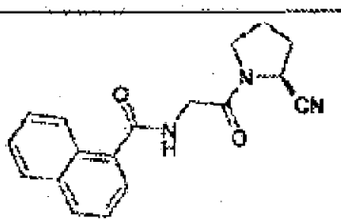
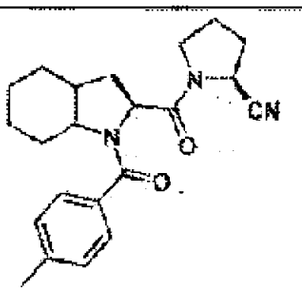
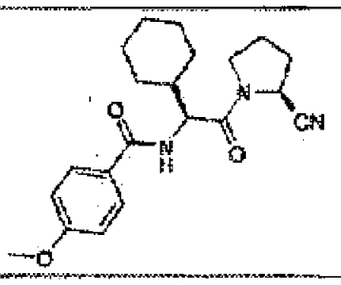
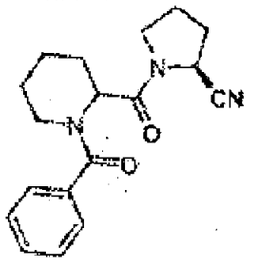
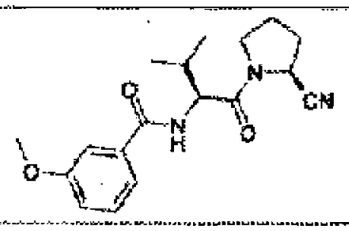
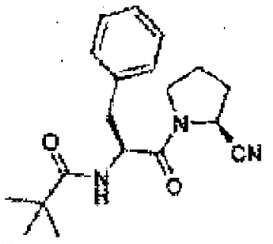
E3		343.43	344.2
E4		343.43	344.2
E5		293.41	294.1
E6		327.39	328.1
E7		278.36	279.2
E8		343.43	344.2

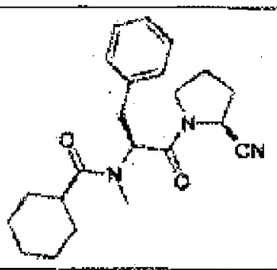
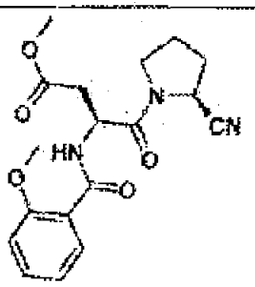
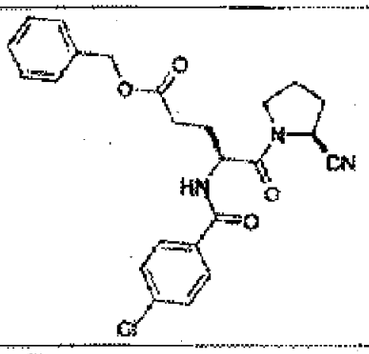
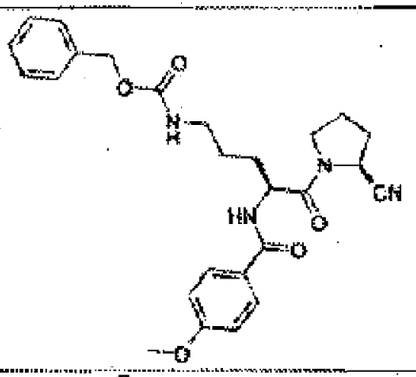
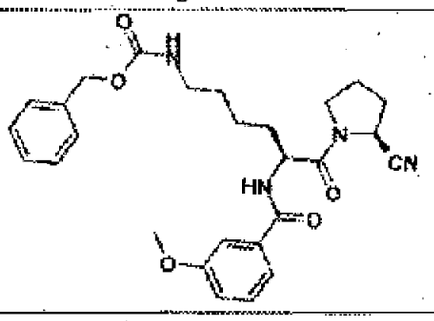
E9		331.80	332.1
E10		343.43	344.2
E11		372.54	373.1
E12		294.42	295.1
E13		343.43	344.2
E14		344.42	344.42

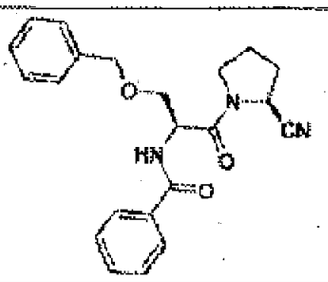
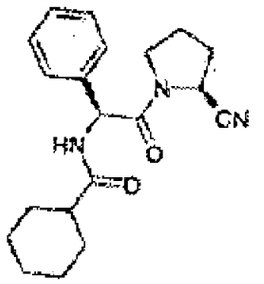
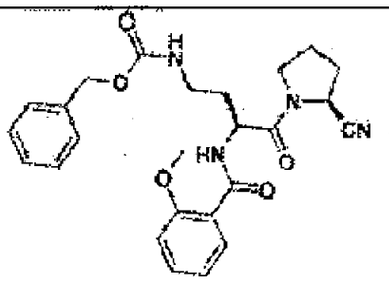
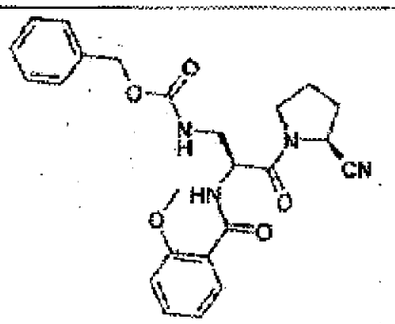
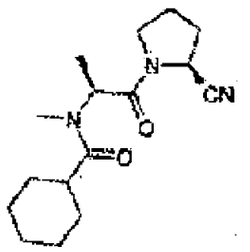
E15		358.44	359.2
E16		361.47	362.1
E17		365.38	366.2
E18		302.33	303.1
E19		300.31	301.1
E20		341.41	342.2

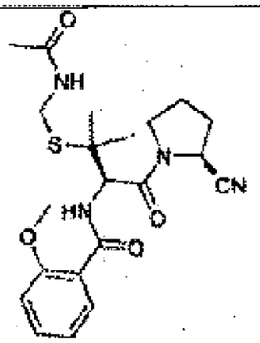
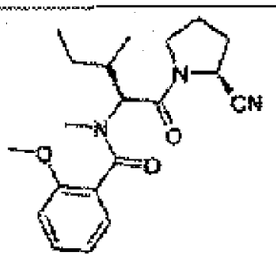
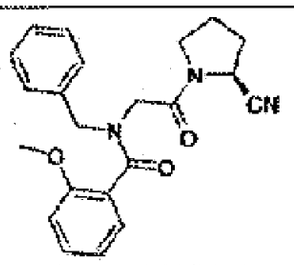
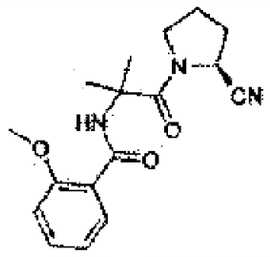
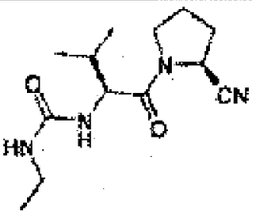
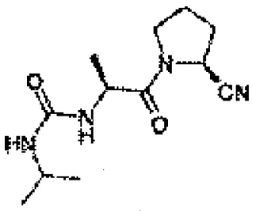
E21		357.46	358.2
E22		329.40	330.2
E23		377.48	378.2
E24		393.47	394.1
E25		318.42	319.1
E26		354.40	355.2

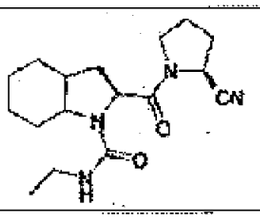
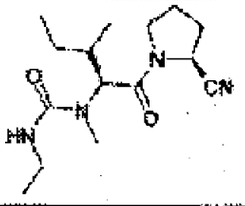
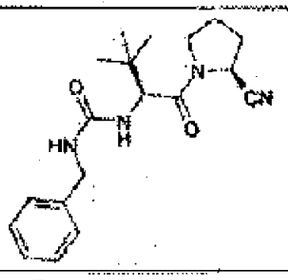
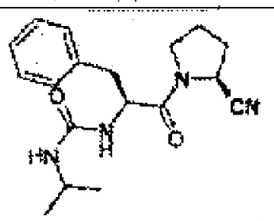
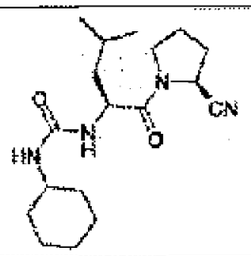
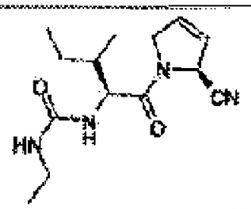
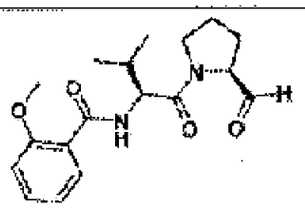
E27		320.41	321.1
E28		253.35	254.2
E29		348.21	349.2
E30		285.15	286.4
E31		346.43	347.2
E32		360.46	361.2
E33		374.48	397.2 (M + Na)

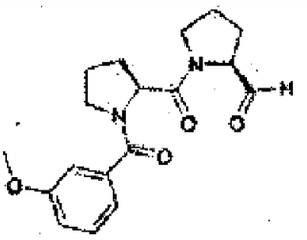
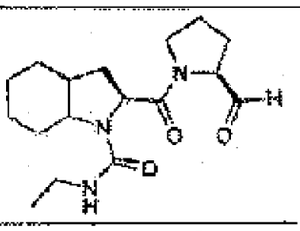
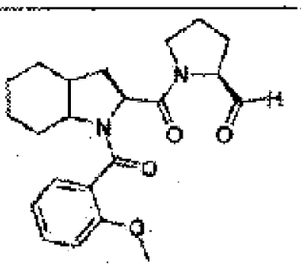
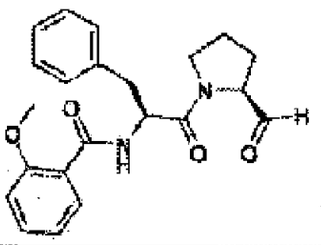
E34		307.36	308.1
E35		365.48	366.2
E36		369.47	370.2
E37		311.39	312.2
E38		329.40	330.1
E39		327.43	328.2

E40		367.50	368.1
E41		359.39	360.1
E42		453.93	454.1, 455.3
E43		478.55	479.2
E44		492.58	493.2

E45		377.45	378.1
E46		339.44	340.3
E47		464.53	465.2
E48		450.50	451.3
E49		291.40	292.2

E50		432.55	433.1
E51		357.46	358.15
E52		377.45	378.2
E53		315.38	316.2
E54		266.35	267.2
E55		252.32	253.1

E56		318.42	319.6
E57		294.40	295.2
E58		342.44	343.3
E59		328.42	329.2
E60		334.47	335.2
E61		278.36	279.1
E62		332.40	333.2

E63		330.39	331.3
E64		321.42	322.3
E65		384.48	385.2
E66		380.45	381.3

Los datos de RMN 1H para los ejemplos E1 – E66 son los siguientes

Ejemplo No	RMN ^{1}H: δ (ppm)
E1	($CDCl_3$): δ 0.982(3H,t, J=7.4Hz), 1.02(3H,d,J=6.4Hz), 1.19-1.26(2H,m), 1.93-1.95(2H,m), 2.12-2.25(4H,m), 3.72-3.76(1H,m), 3.97(3H,s), 4.76-4.80(2H,m), 6.94-7.02(2H,m), 7.39-7.46(1H,m), 8.08-8.12(1H,m), 8.45(1H,d,J=7.4Hz)

E2	($CDCl_3$): δ 0.86-0.96(6H,m), 1.07-1.19(5H,m), 1.59-1.74(2H,m), 2.05-2.27(4H,m), 3.10-3.22(3H,m), 3.68-3.74(1H,m), 3.91-4.00(1H,m), 4.41(1H, d, J=8.9Hz), 4.65-4.69(1H,m)
E3	($CDCl_3$): δ 0.88-1.02 (7H, m), 1.1-1.3 (1H, m), 1.63-1.70(1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.9-4.1 (1H, m), 4.67-4.96(2H, m), 6.99-7.11 (2H, m), 7.26-7.27 (3H, m)
E4	($CDCl_3$): δ 0.88-0.94 (3H, m), 1.04-1.06 (2H, m), 1.1-1.3 (1H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.1-2.3 (3H, m), 3.7-3.8(1H, m), 3.82 (3H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.7-4.76 (2H, m), 6.70(1H, d, J=8.6 Hz), 6.90 (2H, d, J=8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8 Hz)
E5	($CDCl_3$): δ 0.87-0.90 (7H, m), 1.2 (9H, s), 1.51-1.60 (1H, s), 1.8-1.83 (1H, m), 2.1-2.22 (4H, m), 3.66-3.67 (1H, m), 3.82-3.84 (1H, m), 4.5-4.53 (1H, m), 4.71-4.74 (1H, m), 6.19-6.22 (1H, m)
E6	($CDCl_3$): δ 2.03-2.29(10H,m), 3.51-3.58(1H,m), 3.65-3.70(1H,m), 3.79(3H,s), 4.68-4.73(1H,m), 4.82-4.86(1H,m), 6.91-6.96(1H,m), 7.04-7.11(1H,m), 7.24-7.30(2H,m)
E7	($CDCl_3$): δ 1.11(6H,d,J=6.4Hz), 2.03-2.26(9H,m), 3.25-3.30(1H,m), 3.42-3.49(1H,m), 3.58-3.67(1H,m), 3.78-3.89(2H,m), 4.53-4.56(1H,m), 4.78-4.82(1H,m)
E8	($CDCl_3$): δ 1.108(9H,s),2.02-2.21(5H,m), 3.78-3.79(1H,m), 3.99(3H,s), 4.77(2H,d,J=8.9Hz), 6.95-7.07(2H,m), 8.116(1H,d,J=7.9Hz), 8.65(1H,d,J=8.7Hz)
E9	($CDCl_3$): δ 1.80-2.50 (7H,m), 3.40-3.60 (1H,m), 3.60-3.90 (2H,m), 3.90-4.10 (1H,m), 4.70-4.80 (1H,m), 4.80-4.95 (3H,m), 7.20-7.70 (5H,m)

E10	($CDCl_3$): δ 0.90-1.10 (6H,m), 1.50-1.80 (3H,m), 2.10-2.40 (4H,m), 3.60-3.75 (1H,m), 3.75-3.90 (4H,m), 4.70-4.80 (1H,m), 4.85-5.00 (1H,m), 6.85-6.95 (1H,m), 7.25-7.40 (3H,m)
E11	($CDCl_3$): δ 0.89-0.97 (6H, m), 1.1-1.29 (1H, m), 1.63-1.85 (2H, m), 2.1-2.12 (4H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 3.60-3.63 (3H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.83 -4.89 (1H, m), 6.68-6.90 (1H, m), 7.16-7.26 (5H, m), 7.9-7.7 (1H, m)
E12	($CDCl_3$): δ 0.91 (3H, t, J=7 Hz), 1.58 (2H, t, J=7 Hz), 1.9-2.21 (7H, m), 2.36-2.40 (1H, m), 3.42-3.62 (5H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 4.81-4.83 (1H,m), 5.06-5.09 (1H, m), 5.50-5.52 (1H, m)
E13	($CDCl_3$): δ 0.65-0.90 (3H,m), 0.90-1.55 (4H,m), 1.85-2.45 (3H,m), 3.40-4.00 (8H,m), 4.75-5.00 (1H,m), 6.80-7.10 (2H,m), 7.15-7.40 (2H,m)
E14	($CDCl_3$): δ 1.50-2.00 (3H,m) 2.05-2.50 (7H,m), 2.70-2.90 (2H,m), 3.85-3.90 (2H,m), 3.99 (3H,s), 4.70-4.80 (1H,m), 4.90-5.10 (1H,m), 6.90-7.20 (2H,m), 7.40-7.50 (1H,m), 8.05-8.15 (1H,m), 8.62 (1H,d,J=7.91Hz)
E15	($CDCl_3$): δ 1.40-1.70 (4H,m), 1.70-2.10 (5H,m), 2.10-2.40 (3H,m), 2.65-2.80 (2H,m), 3.65-3.95 (2H,m), 4.00 (3H,s), 4.75-4.85 (1H,m), 4.90-5.10 (1H,m), 6.90 -7.10 (2H,m), 7.30-7.40 (1H,m), 8.05-8.15 (1H,m), 8.60 (1H,d,J=7.91Hz)
E16	($CDCl_3$): δ 0.9-0.92 (3H, m), 1.02-1.05 (3H, m), 1.15-1.35 (1H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 3.24 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.68-4.73 (2H, m), 5.11 (1H, d, J= 8 Hz), 5.25 (1H, s), 6.83-6.86 (1H, m), 7.01-7.1 (1H, m), 7.27-7.30 (3H, m)

E17	($CDCl_3$): δ 1.07 (6H,d,J=6.68Hz), 2.05-2.30 (1H,m), 2.64-2.82 (2H,m), 3.99 (3H,s), 4.00-4.18 (1H,m), 4.38-4.58 (2H,m), 5.01 (1H,t,J=6.44Hz), 6.82-7.00 (2H,m), 7.46 (1H,t,J=7.67Hz), 8.10 (1H,d,J=6.68Hz), 8.44 (1H,d,J=7.67Hz)
E18	($CDCl_3$): δ 0.99 (6H,d,J=6.43), 1.13 (3H,t,J=7.42Hz), 1.85-2.05 (1H,m), 2.65-2.85 (2H,m), 3.05-3.30 (3H,m), 3.95-4.10 (1H,m), 4.16 (1H,t,J=8.41Hz), 4.30-4.50 (1H,m), 4.80-5.00 (2H,m), 5.46 (1H,d,J=8.41Hz)
E19	($CDCl_3$): δ 1.11 (3H,t), 1.90-2.20 (2H,m), 2.20-2.40 (1H,m), 2.60-2.80 (2H,m), 3.10-3.35 (4H,m), 3.40-3.55 (1H,m), 3.88-4.05 (1H,m), 4.20-4.50 (3H,m), 4.95-5.10 (1H,br,t)
E20	($CDCl_3$): δ 0.93 (3H,t,J=7.42Hz), 1.05 (2H,d,J=6.68Hz), 1.12-1.40 (1H,m), 1.60-1.80 (1H,m), 1.90-2.10 (1H,m), 3.98 (3H,s), 4.40-4.55 (1H,m), 4.72 (1H,t,J=8.41Hz), 4.82-4.96 (1H,m), 5.35-5.45 (1H,m), 5.80-5.90 (1H,m), 6.05-6.18 (1H,m), 6.90-7.10 (2H,m), 7.44 (1H,t,J=7.05Hz), 8.11 (1H,d,J=6.43,J=6.43Hz), 8.45 (1H,d,J=8.16Hz)
E21	($CDCl_3$): δ 0.87-0.92 (8H, m), 1.2-1.3 (1H, m), 1.4-2.0 (6H, m), 3.28-3.39 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.1-4.16 (1H, m), 5.09-5.15 (1H, m), 5.75-5.86 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8Hz), 7.1 (1H, m), 7.44 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.44-8.50 (1H, m)
E22	($CDCl_3$): δ 0.85-1.05 (6H,m), 1.02-1.40 (1H,m), 1.55-1.75 (1H,m), 1.80-2.00 (1H,m), 2.55-2.80 (1H,m), 3.00-3.15 (1H,m), 3.97 (3H,s), 4.28-4.55 (3H,m), 4.80-4.95 (1H,m), 6.90-7.10 (2H,m), 7.44 (1H,J=7.67Hz), 8.12 (1H,d,J=7.67Hz), 8.40 (1H,d,J=7.42Hz)

E23	($CDCl_3$): δ 0.89-1.02 (7H, m), 1.2-1.3 (1H, m), 1.61-1.63 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.56-3.58 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.26-4.31 (1H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 5.64-5.73 (2H, m), 6.99-7.00 (2H, m), 7.24-7.28 (4H, m)
E24	($CDCl_3$): δ 0.89-1.02 (7H, m), 1.2-1.3 (1H, m), 1.61-1.63 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 3.58-3.60 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.74-4.61 (2H, m), 5.64-5.58 (2H, m), 6.91-7.00 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.24-7.28 (4H, m)
E25	($CDCl_3$): δ 0.80-1.05 (6H,m), 1.05-2.05 (6H,m), 3.00-3.15 (1H,m), 3.35-3.60 (3H,m), 3.68-3.90 (1H,m), 3.98 (3H,s), 4.80-4.95 (1H,m), 6.90-7.10 (2H,m), 7.35-7.45 (1H,t), 8.10-8.20 (1H,d), 8.45-8.65 (1H,m)
E28	($CDCl_3$): δ 1.05-1.25 (6H,d), 1.70-2.40 (9H,m), 3.20-4.20 (7H,m), 4.55-4.70 (1H,m)
E29	($CDCl_3$): δ 0.84-0.92(8H,m), 1.91-2.05(5H,m), 2.96-2.99(1H,m), 3.46-3.52(1H,m), 3.81-3.92(1H,m), 3.96(3H,s), 4.75-4.82(1H,m), 6.93-7.06(2H,m), 7.39-7.42(1H,m), 8.10-8.14(1H,m), 8.34-8.38(1H,m)
E30	($CDCl_3$): δ 0.83-1.27(9H,m), 1.99-2.16(5H,m), 3.10-3.20(1H,m), 3.42-3.47(2H,m), 3.50-3.65(2H,m), 4.10(1H,d), 5.28(1H,s)
E31	($CDCl_3$): δ 0.81-0.92(3H,m), 1.02-1.05(3H,m), 1.10-1.30(1H,m), 1.55-1.75(1H,m), 1.86-2.20(6H,m), 3.65-3.68(1H,m), 3.92(3H,s), 4.47-4.50(1H,m), 4.85-4.88(1H,m), 6.91-7.03(2H,m), 7.30-7.45(1H,m), 8.09-8.11(1H,d), 8.43-8.46(1H,d), 9.51(1H,s)

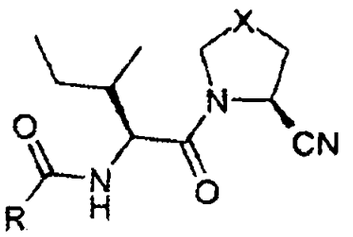
E32	($CDCl_3$): δ 0.86-0.91(6H,m), 1.05-1.09(3H,m), 1.21-1.26(2H,m), 1.55-1.65(1H,m), 1.85-1.93(2H,m), 2.21(3H,s), 3.67-3.71(1H,m), 3.96(3H,s), 4.08-4.11(1H,m), 4.57-4.63(1H,m), 4.85-4.91(1H,m), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.01-7.06(1H,m), 8.13(1H,d,J=7.2Hz), 8.46(1H,d)
E33	($CDCl_3$): δ 0.92-1.00(6H,m), 1.06-1.09(3H,m), 1.18-1.23(2H,m), 1.62-2.13 (6H,m), 2.52-2.59(2H,m), 3.68-3.72(1H,m), 3.95(3H,s), 4.58-4.63(1H,m), 4.84-4.90(1H,m), 6.93-6.96(1H,m), 7.01-7.06(1H,m), 7.39-7.44(1H,m), 8.14(1H,d,J=6.7Hz) 8.40-8.44(1H,m)
E34	($CDCl_3$): 2.10-2.40 (4H,m), 3.45-3.80 (2H,m), 4.20-4.50 (2H,m), 4.80-4.90 (1H,m), 6.90-7.10 (1H,m), 7.40-7.70 (4H,m), 7.80-8.00 (2H,m), 8.45 (1H,d,J=7.42Hz)
E35	($CDCl_3$): 0.80-1.10 (1H,m), 1.20-1.80 (6H,m), 1.80-2.50 (10H,m), 3.50-3.70 (2H,m), 4.00-4.15 (1H,m), 4.65-4.75 (1H,m), 4.80-4.95 (1H,m), 7.10-7.40 (5H,m)
E36	($CDCl_3$): 1.00-1.40 (5H,m), 1.50-1.90 (7H,m), 2.10-2.40 (3H,m), 3.60-4.00 (5H,m), 4.70-4.80 (2H,m), 6.57 (1H,d,J=8.40Hz), 6.90 (2H,d,J=8.64Hz), 7.73 (2H,d,J=8.64Hz)
E37	($CDCl_3$): 1.35-1.90 (5H,m), 1.95-2.40 (5H,m), 3.50-3.90 (4H,m), 4.75-4.85 (1H,m), 5.30-5.45 (1H,m), 7.30-8.20 (5H,m)
E38	($CDCl_3$): 0.90-1.10 (6H,m), 1.40-1.60 (1H,m), 2.10-2.40 (4H,m), 3.70-4.00 (5H,m), 4.70-4.85 (2H,m), 6.70-6.85 (1H,m), 6.95-7.10 (1H,m), 7.20-7.40 (3H,m)
E39	($CDCl_3$): 1.11 (9H,s), 1.70-2.15 (4H,m), 2.55-2.65 (1H,m), 2.95-3.05 (2H,m), 3.30-3.45 (1H,m) 4.60-4.80 (2H,m), 6.35-6.45 (1H,m), 7.20-7.40 (5H,m)

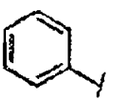
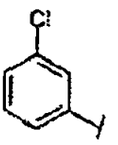
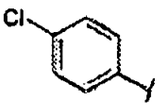
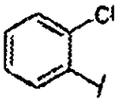
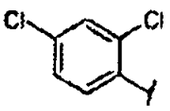
E40	($CDCl_3$): 1.00-2.50 (12H,m), 2.85-3.10 (1H,m), 3.14 (3H,s), 3.40-3.60 (2H,m), 4.55-4.70 (1H,m), 5.35-5.50 (1H,m), 7.10-7.50 (5H,m)
E41	($CDCl_3$): 1.10-1.30 (1H,m) 2.00-2.40 (4H,m), 2.75-2.95 (2H,m), 3.72 (3H,s), 3.80-3.95 (1H,m), 3.98 (3H,s), 4.70-4.80 (1H,m), 5.25-5.40 (1H,m), 6.97 (1H,d,J=8.42Hz), 7.05 (1H,t,J=7.67Hz), 7.46 (1H,t,J=7.67Hz), 8.14 (1H,d,J=7.91Hz), 8.83 (1H,d,J=8.15Hz)
E42	($CDCl_3$): 1.80-2.30 (4H,m) 2.45-2.90 (2H,m), 3.10-3.30 (1H,m), 3.60-4.10 (3H,m), 4.70-5.20 (4H,m), 7.20-7.50 (7H,m), 7.60-7.80 (3H,m)
E43	($CDCl_3$): 1.20-1.40 (1H,m), 1.50-1.90 (4H,m), 2.00-2.40 (4H,m), 3.20-3.30 (2H,m), 3.60-3.90 (5H,m), 4.75-4.85 (1H,m), 4.85-4.95 (1H,m), 5.07 (2H,s), 6.88 (2H,d,J=8.66Hz), 7.00-7.10 (1H,m), 7.20-7.50 (5H,m), 7.74 (2H,d,J=8.66Hz)
E44	($CDCl_3$): 1.40-1.70 (5H,m), 1.70-2.00 (1H,m), 2.10-2.40 (4H,m) 3.10-3.40 (2H,m) 3.60-3.90 (5H,m), 4.70-4.90 (3H,m), 5.00-5.20 (2H,m), 6.90-7.10 (2H,m), 7.20-7.50 (8H,m)
E45	($CDCl_3$): 1.90-2.40 (4H,m), 3.50-3.90 (4H,m), 4.40-4.80 (4H,m), 5.05-5.30 (1H,m), 6.95-7.15 (1H,m), 7.20-7.60 (8H,m), 7.70-7.90 (2H,m)
E46	($CDCl_3$): 1.00-1.50 (6H,m) 1.60-2.40 (9H,m), 2.95-3.20 (1H,m), 3.65-3.85 (1H,m), 4.67 (1H,d,J=6.67Hz), 5.67 (1H,d,J=7.15Hz) 6.90-7.10 (1H,m), 7.20-7.60 (5H,m)
E47	($CDCl_3$): 1.33 (1H, t J=7 Hz), 1.70-1.71 (1H, m), 1.95-2.30 (4H, m), 2.96-3.11 (1H, m), 3.46-3.51 (3H, m), 3.98 (3H, s), 4.72-4.73 (1H, m), 4.9-5.3 (3H, m), 6.03-6.07 (1H, m), 6.9-7.1 (2H, m), 7.3-7.5 (6H, m), 8.08-8.1 (1H, m), 8.86-8.89 (1H, m)

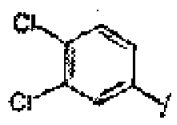
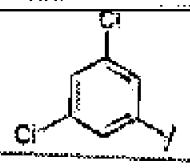
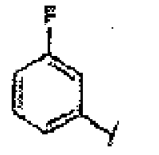
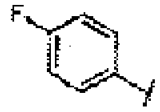
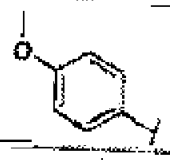
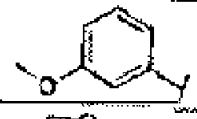
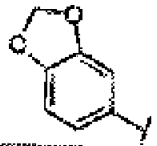
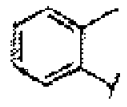
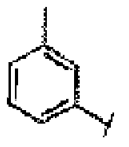
E48	($CDCl_3$): 2.11-2.24 (4H, m), 3.57-3.6 (1H, m), 3.65-3.83 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.73-4.74 (1H, m), 5.07-5.11 (3H, m), 5.49 (1H, m), 6.9-7.1 (2H, m), 7.25-7.32 (7H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.81-8.4 (1H, m)
E49	($CDCl_3$): 1.10-1.50 (10H,m), 1.60-2.00 (4H,m), 2.00-2.40 (3H,m), 2.85-3.05 (3H,m) 3.50-3.80 (5H,m)
E50	($CDCl_3$): 1.50 (6H,d,J=7.67Hz), 1.94 (3H,s), 2.10-2.40 (4H,m), 3.70-4.20 (7H,m), 4.65-4.80 (2H,m), 4.94 (1H,d,J=8.15Hz), 6.90-7.20 (3H,m), 7.20-7.60 (1H,m), 8.05-8.25 (1H,m)
E51	($CDCl_3$): 0.80-1.05 (8H,m), 1.05-1.30 (1H,m), 2.00-2.40 (6H,m), 2.70-3.00 (1H,m), 3.60-3.90 (5H,m), 4.65-4.80 (1H,m), 5.10-5.30 (1H,m), 6.80-7.05 (2H,m), 7.10-7.40 (2H,m)
E52	(CD_3OD): 1.80-2.45 (6H,m), 3.79 (2H,s), 3.89 (3H,s), 4.78 (1H,br,t), 4.87 (2H,s), 6.95-7.25 (2H,m), 7.25-7.60 (7H,m)
E54	($CDCl_3$): 0.70-1.20 (10H,m), 1.80-2.00 (1H,m), 2.05-2.35 (5H,m), 3.05-3.30 (2H,m), 3.60-3.80 (1H,m), 3.85-4.00 (1H,m), 4.30-4.50 (1H,m), 4.60-4.75 (1H,m)
E55	($CDCl_3$): 1.00-1.20 (9H,m), 1.20-1.40 (3H,m), 2.10-2.40 (3H,m), 3.70-3.90 (2H,m), 4.60-4.80 (2H,m), 5.59 (1H,d,J=8.81Hz
E56	($CDCl_3$): 1.00-1.20 (6H,m), 1.20-1.55 (1H,m), 1.55-2.50 (10H,m), 3.10-3.35 (3H,m), 3.35-3.65 (2H,m), 3.85-4.00 (1H,m), 4.05-4.20 (1H,m), 4.60-4.80 (1H,m), 5.80-5.90 (1H,m
E57	($CDCl_3$): 0.80-0.95 (6H,m) 0.95-1.20 (5H,m), 1.95-2.30 (5H,m), 2.89 (3H,s), 3.15-3.40 (2H,m), 3.65-3.80 (1H,m), 3.90-4.10 (1H,m),4.35-4.55 (1H,m), 4.60-4.70 (1H,m), 4.85 (1H,d,J=11.12Hz)

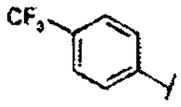
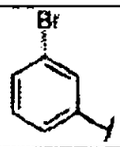
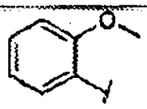
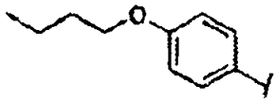
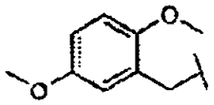
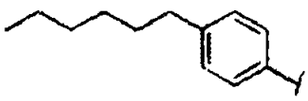
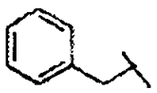
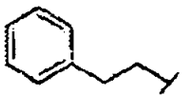
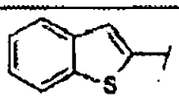
EJEMPLOS

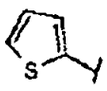
TABLA 1

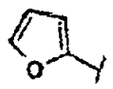
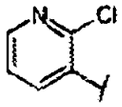
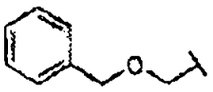
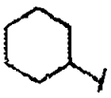
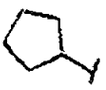
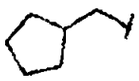


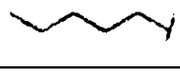
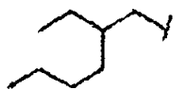
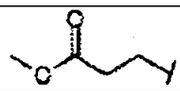
Ejemplo No	R	X	Peso Mol	[M+H]+
1	CH_3	CH_2	251.33	252.39
2		S	269.367	270.37
3		CH_2CH_2	265.357	266.37
4		CF_2	287.31	288.47
5		CH_2	313.401	314.39
6		S	331.438	332.18
7		CH_2CH_2	327.428	328.35
8		CF_2	349.381	350.44
9		CH_2	347.846	348.32
10		S	365.883	366.17
11		CH_2CH_2	361.873	362.29
12		CF_2	383.826	384.42
13		CH_2	347.846	348.39
14		S	365.883	366.1
15		CH_2CH_2	361.873	362.28
16		CF_2	383.826	384.45
17		CH_2	347.846	348.37
18		S	365.883	366.11
19		CH_2CH_2	361.873	362.32
20		CF_2	383.826	384.46
21		CH_2	382.291	382.35
22		S	400.328	400.09
23		CH_2CH_2	396.318	396.23
24		CF_2	418.271	418.36

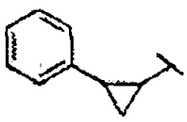
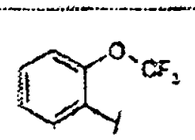
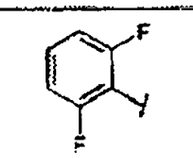
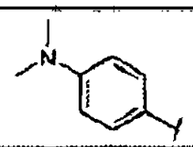
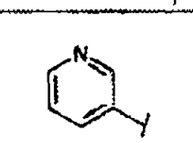
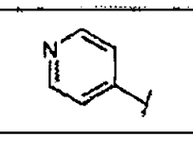
25		CH_2	382.291	382.36
26		S	400.328	400.1
27		CH_2CH_2	396.318	396.26
28		CF_2	418.271	418.29
29		CH_2	382.291	382.33
30		S	400.328	400.16
31		CH_2CH_2	396.318	396.27
32		CH_2	331.391	332.34
33		S	349.428	350.16
34		CH_2CH_2	345.418	346.29
35		CF_2	367.371	368.45
36		CH_2	331.391	332.35
37		S	349.428	350.15
38		CH_2CH_2	345.418	346.35
39		CF_2	367.371	368.44
40		S	361.464	362.17
41		CH_2CH_2	357.454	358.3
42		CF_2	379.407	380.48
43		CH_2CH_2	357.454	358.39
44		CF_2	379.407	380.51
45		CF_2	393.39	394.54
46		CH_2	327.428	328.4
47		S	345.465	346.16
48		CH_2CH_2	341.455	342.37
49		CF_2	363.408	364.42
50		CH_2	327.428	328.43
51		S	345.465	346.17
52		CH_2CH_2	341.455	342.33
53		CF_2	363.408	364.44

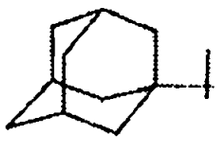
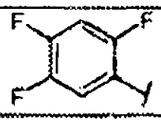
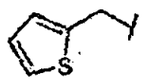
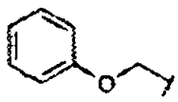
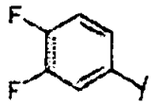
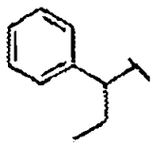
86		CH_2	381.398	382.4
87		S	399.435	400.06
88		CH_2CH_2	395.425	396.32
89		CH_2	392.302	392.34
90		S	410.339	410.05
91		CF_2	428.282	428.28
92		S	361.464	362.16
93		CH_2	385.508	386.47
94		S	403.545	404.24
95		CH_2CH_2	399.535	400.43
96		CF_2	421.488	422.46
97		CH_2	387.48	388.47
98		S	405.517	406.2
99		CH_2CH_2	401.507	402.37
100		CF_2	423.46	424.41
101		CH_2	397.563	398.47
102		S	415.6	416.25
103		CH_2CH_2	411.59	412.41
104		CF_2	433.543	434.45
105		CH_2	327.428	328.41
106		S	345.465	346.19
107		CH_2CH_2	341.455	342.35
108		CF_2	363.408	364.52
109		CH_2	343.455	342.43
110		CH_2CH_2	355.482	356.35
111		CF_2	377.435	378.58
112		CH_2	369.487	370.38
113		CF_2	405.467	406.37

114		CH_2	319.427	320.33
115		S	337.464	338.15
116		CH_2CH_2	333.454	334.3
117		CF_2	355.407	356.33

118		CH_2	303.362	304.32
119		S	321.399	322.14
120		CH_2CH_2	317.389	318.35
121		CF_2	339.342	340.39
122		CH_2	348.834	349.34
123		S	366.871	367.28
124		CH_2CH_2	362.861	363.33
125		CH_2	357.454	358.42
126		S	375.491	376.24
127		CH_2CH_2	371.481	372.35
128		CF_2	393.434	394.43
129		CH_2	319.449	320.43
130		S	337.486	338.2
131		CH_2CH_2	333.476	334.34
132		CF_2	355.429	356.5
133		CH_2	305.422	306.46
134		S	323.459	324.15
135		CF_2	341.402	342.46
136		CH_2	291.395	292.41
137		S	309.432	310.19
138		CH_2CH_2	305.422	306.35
139		CF_2	327.375	328.42
140		CH_2	277.368	278.38
141		S	295.405	296.15
142		CF_2	313.348	314.45
143		CH_2	319.449	320.44
144		S	337.486	338.2
145		CH_2CH_2	333.476	334.39
146		CF_2	355.429	356.47
147		S	311.448	311.91
148		CF_2	329.391	330.46
149		CH_2	307.438	308.46
150		S	325.475	326.21
151		CH_2CH_2	321.465	322.4
152		CF_2	343.418	344.48

153		CH_2	307.438	308.41
154		CF_2	343.418	344.49
155		CH_2	335.492	336.46
156		S	353.529	354.26
157		CH_2CH_2	349.519	350.39
158		CF_2	371.472	372.61
159		CH_2	323.393	324.4
160		S	341.43	342.17

161		CH_2	379.501	380.48
162		S	397.538	398.24
163		CF_2	415.481	416.48
164		CH_2	353.466	354.42
165		S	371.503	372.22
166		CH_2CH_2	367.493	368.37
167		CF_2	389.446	390.51
168		CH_2	397.397	398.39
169		S	415.434	416.21
170		CH_2CH_2	411.424	412.33
171		CF_2	433.377	434.44
172		CH_2	349.381	350.36
173		S	367.418	368.1
174		CH_2CH_2	363.408	364.31
175		CF_2	385.361	386.47
176		CH_2	356.47	357.45
177		S	374.507	375.21
178		CF_2	392.45	393.52
179		CH_2	314.389	315.38
180		S	332.426	333.17
181		CH_2CH_2	328.416	329.32
182		CF_2	350.369	351.42
183		S	332.426	333.17
184		CH_2CH_2	328.416	329.32
185		CF_2	350.369	351.44

186		CH_2	371.525	372.46
187		S	389.562	390.25
188		CH_2CH_2	385.552	386.44
189		CF_2	407.505	408.49
190		CH_2	367.371	368.35
191		S	385.408	386.01
192		CH_2	333.454	334.38
193		S	351.491	352.14
194		CH_2CH_2	347.481	348.31
195		CF_2	369.434	370.44
196		CH_2	343.427	344.41
197		S	361.464	362.14
198		CH_2CH_2	357.454	358.33
199		CF_2	379.407	380.48
200		CH_2	349.381	350.4
201		S	367.418	368.12
202		CH_2CH_2	363.408	364.34
203		CH_2	355.482	356.4
204		S	373.519	374.18
205		CH_2CH_2	369.509	370.39
206		CF_2	391.462	392.49

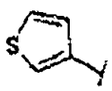
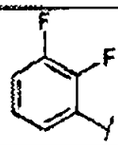
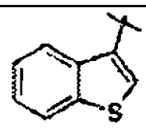
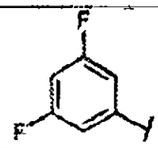
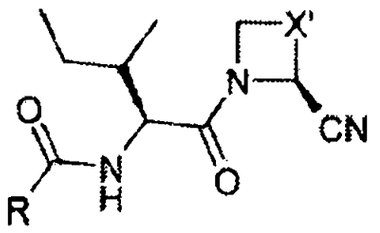
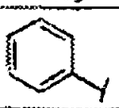
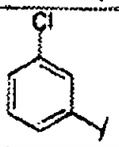
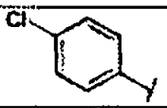
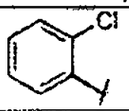
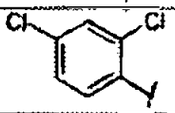
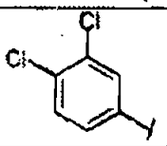
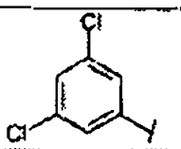
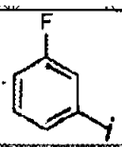
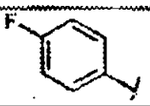
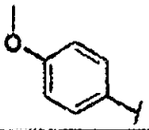
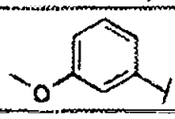
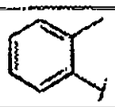
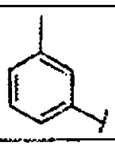
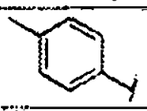
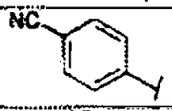
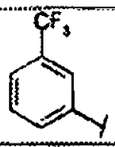
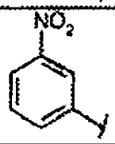
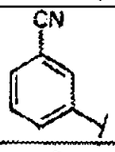
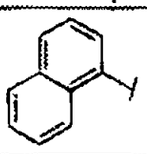
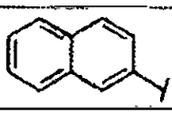
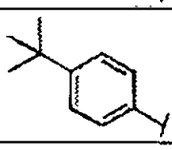
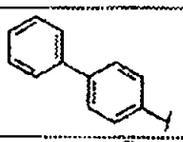
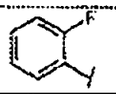
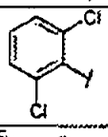
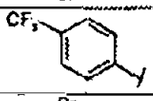
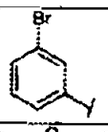
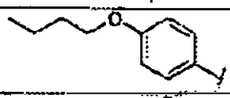
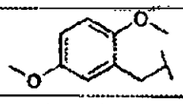
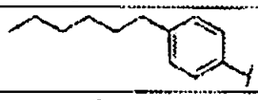
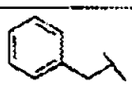
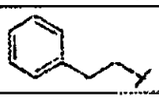
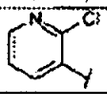
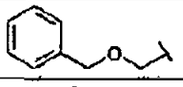
207		CH_2	319.427	320.31
208		S	337.464	338.1
209		CH_2CH_2	333.454	334.28
210		CF_2	355.407	356.36
211		CH_2	349.381	350.4
212		S	367.418	368.2
213		CF_2	405.467	406.38
214		CH_2	349.381	350.38
215		S	367.418	368.09

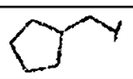
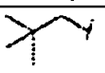
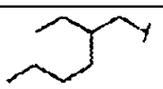
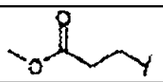
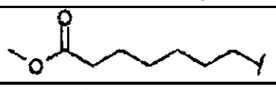
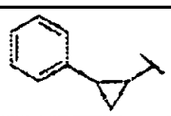
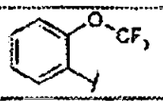
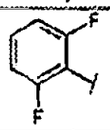
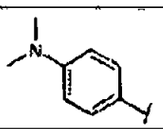
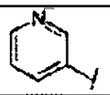
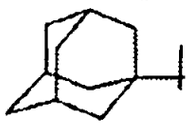
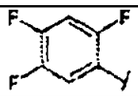
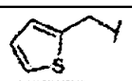
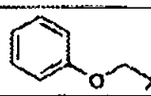
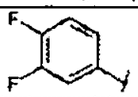
TABLA 2



Ejemplo No	R	X'	Peso Mol	[M+H]+
216	CH_3	CH_2	237.303	238.36
217		CH_2	299.374	300.36
218		-CH=CH-	311.385	312.12
219		CH_2	333.819	334.33
220		-CH=CH-	345.83	346.16
221		CH_2	333.819	334.35
222		-CH=CH-	345.83	346.11
223		CH_2	333.819	334.38
224		-CH=CH-	345.83	346.12
225		CH_2	368.264	368.38
226		-CH=CH-	380.275	380.09
227		CH_2	368.264	368.3
228		-CH=CH-	380.275	380.11
229		CH_2	368.264	368.36
230		-CH=CH-	380.275	380.08
231		CH_2	317.364	318.38
232		-CH=CH-	329.375	330.17

233		CH_2	317.364	318.4
234		-CH=CH-	329.375	330.15
235		CH_2	329.4	330.39
236		-CH=CH-	341.411	342.16
237		CH_2	329.4	330.42
238		-CH=CH-	341.411	342.16
239		CH_2	313.401	314.41
240		-CH=CH-	325.412	326.2
241		CH_2	313.401	314.38
242		-CH=CH-	325.412	326.21
243		CH_2	313.401	314.43
244		-CH=CH-	325.412	326.26
245		CH_2	324.384	325.34
246		-CH=CH-	336.395	337.23
247		CH_2	367.371	368.39
248		-CH=CH-	379.382	380.17
249		CH_2	344.371	345.43
250		-CH=CH-	356.382	357.13
251		-CH=CH-	336.395	336.09
252		CH_2	349.434	350.44
253		-CH=CH-	361.445	362.17
254		CH_2	349.434	350.43
255		-CH=CH-	361.445	362.18
256		CH_2	355.482	356.46
257		-CH=CH-	367.493	368.23

258		-CH=CH-	387.483	389.19
259		CH_2	317.364	318.37
260		-CH=CH-	329.375	330.2
261		CH_2	368.264	368.34
262		-CH=CH-	380.275	380.07
263		CH_2	367.371	368.41
264		-CH=CH-	379.382	380.19
265		CH_2	378.275	378.35
266		-CH=CH-	390.286	390.07
267		CH_2	371.481	372.46
268		-CH=CH-	383.492	384.25
269		CH_2	373.453	374.44
270		-CH=CH-	385.464	386.21
271		CH_2	383.536	384.51
272		-CH=CH-	395.547	396.26
273		CH_2	313.401	314.45
274		-CH=CH-	325.412	326.22
275		CH_2	327.428	328.45
276		-CH=CH-	339.439	340.19
277		CH_2	305.4	306.34
278		-CH=CH-	317.411	318.04
279		CH_2	289.335	290.39
280		-CH=CH-	301.346	302.12
281		CH_2	334.807	335.5
282		-CH=CH-	346.818	347.19
283		CH_2	343.427	344.43
284		-CH=CH-	355.438	356.21
285		CH_2	305.422	306.44
286		-CH=CH-	317.433	318.2
287		CH_2	291.395	292.42
288		-CH=CH-	303.406	304.13
289		CH_2	277.368	278.43
290		-CH=CH-	289.379	290.12
291		CH_2	263.341	264.46
292		-CH=CH-	275.352	276.08

293		CH_2	305.422	306.41
294		-CH=CH-	317.433	318.25
295		CH_2	279.384	280.48
296		-CH=CH-	291.395	292.16
297		CH_2	293.411	294.45
298		-CH=CH-	305.422	306.19
299		CH_2	293.411	294.42
300		-CH=CH-	305.422	306.18
301		CH_2	321.465	322.49
302		-CH=CH-	333.476	334.25
303		CH_2	309.366	310.38
304		-CH=CH-	321.377	322.17
305		CH_2	365.474	366.46
306		-CH=CH-	377.485	378.24
307		CH_2	339.439	340.43
308		-CH=CH-	351.45	352.2
309		CH_2	383.37	384.42
310		-CH=CH-	395.381	396.15
311		CH_2	335.354	336.37
312		-CH=CH-	347.365	348.11
313		CH_2	342.443	343.44
314		-CH=CH-	354.454	355.2
315		CH_2	300.362	301.38
316		CH_2	357.498	358.46
317		-CH=CH-	369.509	370.27
318		CH_2	353.344	354.39
319		-CH=CH-	365.355	366.13
320		CH_2	319.427	320.37
321		-CH=CH-	331.438	332.15
322		CH_2	329.4	330.47
323		-CH=CH-	341.411	342.19
324		CH_2	335.354	336.46
325		-CH=CH-	347.365	348.17

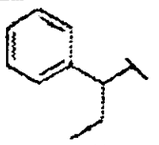
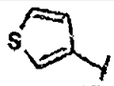
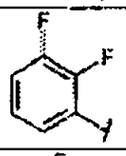
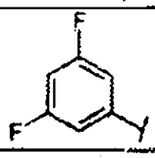
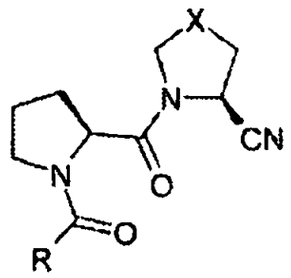
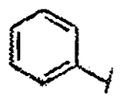
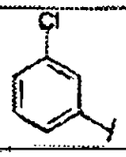
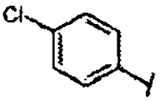
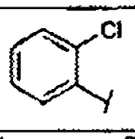
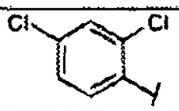
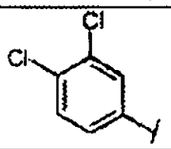
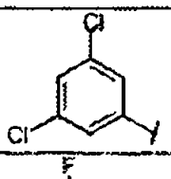
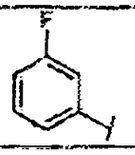
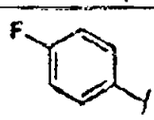
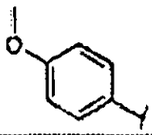
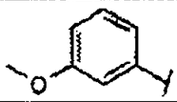
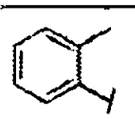
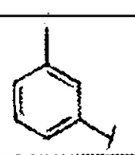
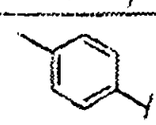
326		CH_2	341.455	342.44
327		-CH=CH-	353.466	354.21
328		CH_2	305.4	306.34
329		-CH=CH-	317.411	318.14
330		CH_2	335.354	336.37
331		-CH=CH-	347.365	348.12
332		CH_2	335.354	336.43
333		-CH=CH-	347.365	348.16

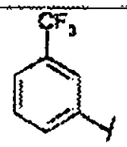
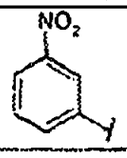
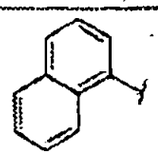
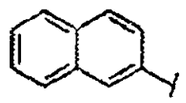
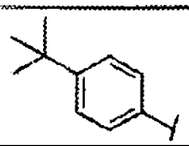
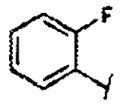
TABLA 3

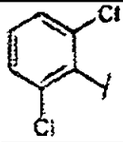
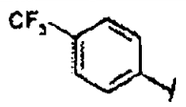
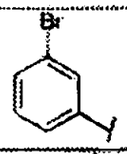
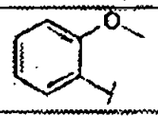
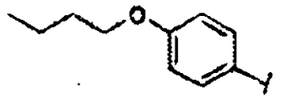


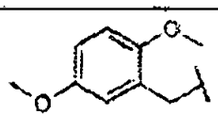
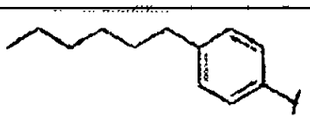
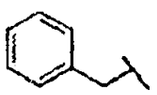
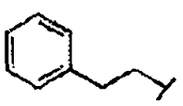
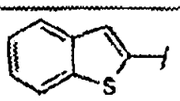
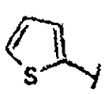
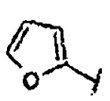
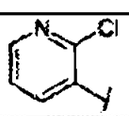
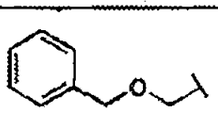
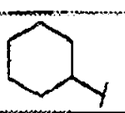
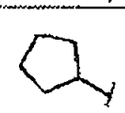
Ejemplo No	R	X	Peso Mol	[M+H]+
334	CH_3	CH_2CH_2	249.314	250.24
335		CF_2	271.267	271.41
336		CH_2	297.358	298.37
337		CH_2CH_2	311.385	312.25
338		CF_2	333.338	334.4
339		CH_2CH_2	345.83	346.22
340		CF_2	367.783	368.36
341		CH_2	331.803	332.33
342		CH_2CH_2	345.83	346.21
343		CF_2	367.783	368.35

344		CH_2	331.803	332.36
345		CH_2CH_2	345.83	346.22
346		CF_2	367.783	368.41
347		CH_2	366.248	366.3
348		CH_2CH_2	380.275	380.2
349		CH_2	366.248	366.31
350		CH_2CH_2	380.275	380.17
351		CF_2	402.228	402.42

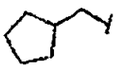
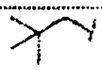
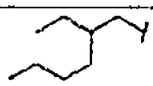
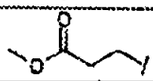
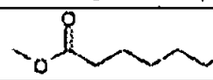
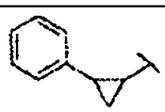
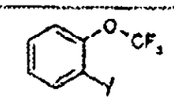
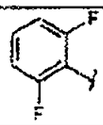
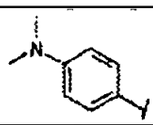
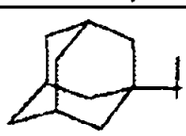
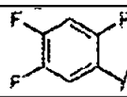
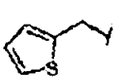
352		CH_2	366.248	366.29
353		CH_2	315.348	316.36
354		CH_2CH_2	329.375	330.21
355		CF_2	351.328	352.39
356		CH_2	315.348	316.39
357		CH_2CH_2	329.375	330.25
358		CF_2	351.328	352.34
359		CH_2	327.384	328.39
360		CH_2CH_2	341.411	342.23
361		CF_2	363.364	364.39
362		CH_2CH_2	341.411	342.26
363		CF_2	363.364	364.4
364		CH_2	311.385	312.38
365		CH_2CH_2	325.412	326.29
366		CF_2	347.365	348.38
367		CH_2	311.385	312.39
368		CH_2CH_2	325.412	326.26
369		CF_2	347.365	348.38
370		CH_2	311.385	312.38
371		CH_2CH_2	325.412	326.26
372		CF_2	347.365	348.41

373		CH_2	365.355	366.38
374		CH_2CH_2	379.382	380.27
375		CH_2	342.355	343.36
376		CH_2CH_2	356.382	357.26
377		CH_2	347.418	348.4
378		CF_2	383.398	384.38
379		CH_2	347.418	348.39
380		CH_2CH_2	361.445	362.29
381		CF_2	383.398	384.42
382		CH_2	353.466	354.43
383		CH_2CH_2	367.493	368.33
384		CF_2	389.446	390.46
385		CH_2	315.348	316.34
386		CH_2CH_2	329.375	330.26
387		CF_2	351.328	352.41

388		CH_2	366.248	366.3
389		CH_2CH_2	380.275	380.2
390		CF_2	402.228	402.29
391		CH_2	365.355	366.36
392		CH_2CH_2	379.382	380.24
393		CF_2	401.335	402.37
394		CH_2	376.259	376.29
395		CH_2CH_2	390.286	390.16
396		CF_2	412.239	412.2
397		CH_2	327.384	328.38
398		CF_2	363.364	364.41
399		CH_2	369.465	370.44
400		CH_2CH_2	383.492	384.32
401		CF_2	405.445	406.44

402		CH_2	371.437	372.41
403		CH_2CH_2	385.464	387.32
404		CF_2	407.417	408.41
405		CH_2	381.52	382.5
406		CH_2CH_2	395.547	396.34
407		CF_2	417.5	418.45
408		CH_2	311.385	312.4
409		CH_2CH_2	325.412	326.27
410		CF_2	347.365	348.42
411		CH_2	325.412	326.41
412		CH_2CH_2	339.439	340.28
413		CF_2	361.392	362.4
414		CH_2	353.444	354.38
415		CH_2	303.384	304.34
416		CH_2CH_2	317.411	318.39
417		CF_2	339.364	340.36
418		CH_2	287.319	288.38
419		CH_2CH_2	301.346	302.2
420		CF_2	323.299	324.34
421		CF_2	368.771	369.35
422		CH_2	341.411	342.41
423		CH_2CH_2	355.438	356.29
424		CF_2	377.391	378.41
425		CH_2	303.406	304.4
426		CF_2	339.386	340.4
427		CH_2	289.379	290.4
428		CH_2CH_2	303.406	304.27
429		CF_2	325.359	326.45

430		CH_2	275.352	276.41
431		CH_2CH_2	289.379	290.27
432		CF_2	311.332	312.39

433		CH_2	261.325	262.39
434		CH_2CH_2	275.352	276.25
435		CF_2	297.305	298.38
436		CH_2	303.406	304.43
437		CH_2CH_2	317.433	318.27
438		CF_2	339.386	340.45
439		CH_2	277.368	278.45
440		CH_2CH_2	291.395	292.25
441		CF_2	313.348	314.4
442		CH_2	291.395	292.43
443		CF_2	327.375	328.42
444		CH_2	291.395	292.43
445		CF_2	327.375	328.44
446		CH_2	319.449	320.47
447		CF_2	355.429	356.47
448		CH_2	307.35	308.35
449		CH_2	363.458	364.44
450		CF_2	399.438	400.46
451		CH_2	337.423	338.41
452		CH_2CH_2	351.45	352.24
453		CF_2	373.403	374.43
454		CH_2	381.354	382.39
455		CH_2CH_2	395.381	396.23
456		CF_2	417.334	418.31
457		CH_2	333.338	334.37
458		CH_2CH_2	347.365	348.23
459		CF_2	369.318	370.36
460		CH_2	340.427	341.43
461		CF_2	376.407	376.43
462		CF_2	334.326	335.38
463		CH_2	355.402	356.44
464		CH_2CH_2	369.509	370.34
465		CF_2	391.462	392.49
466		CH_2	351.328	352.36
467		CH_2CH_2	365.355	366.21
468		CH_2	317.413	318.33
469		CH_2CH_2	331.438	332.2
470		CF_2	353.391	354.36

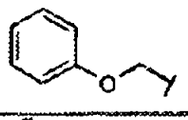
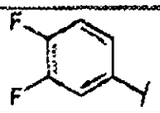
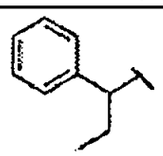
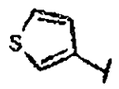
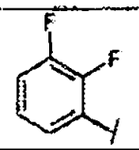
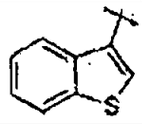
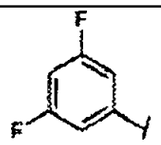
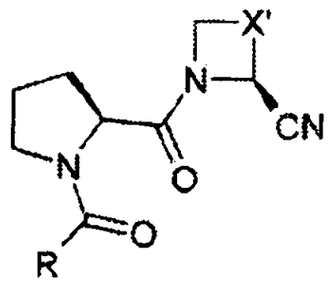
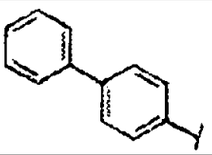
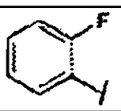
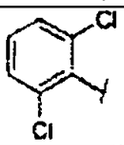
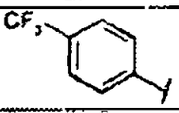
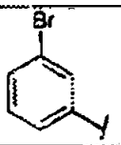
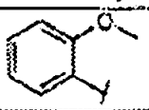
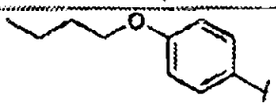
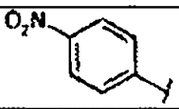
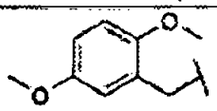
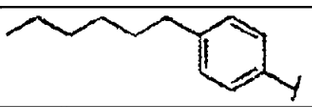
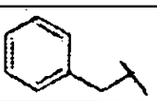
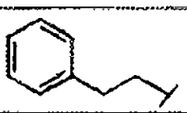
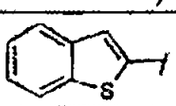
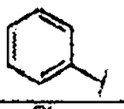
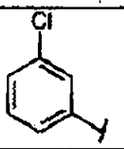
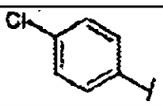
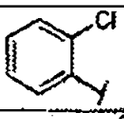
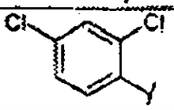
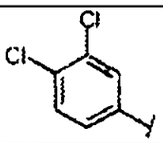
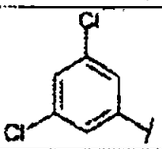
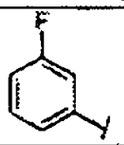
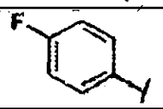
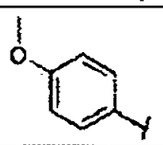
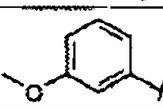
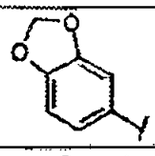
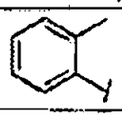
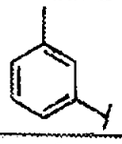
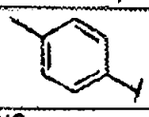
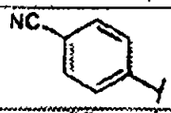
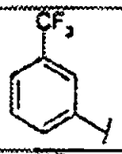
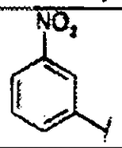
471		CH_2	327.384	328.38
472		CH_2CH_2	341.411	342.27
473		CF_2	363.364	364.4
474		CH_2	333.338	334.39
475		CH_2CH_2	347.365	348.24
476		CH_2	339.439	340.42
477		CH_2CH_2	353.466	354.31
478		CF_2	375.419	376.45
479		CH_2	303.384	304.33
480		CH_2CH_2	317.411	318.2
481		CF_2	339.364	340.35
482		CH_2	333.338	334.37
483		CH_2CH_2	347.365	348.22
484		CF_2	389.424	390.34
485		CH_2	333.338	334.41

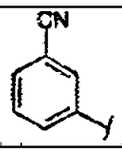
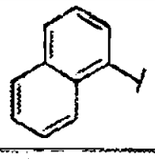
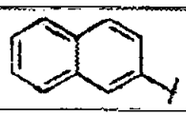
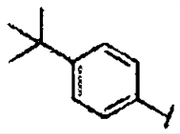
TABLA 4

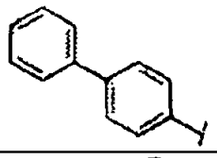
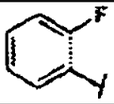
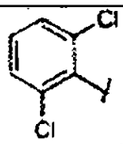
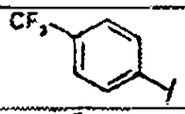
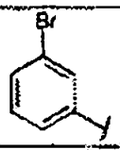
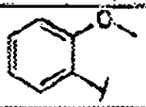
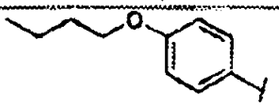
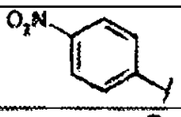
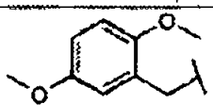
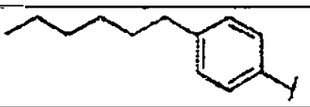
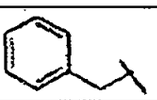
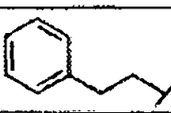
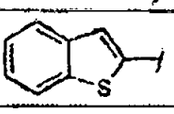


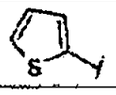
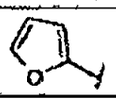
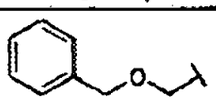
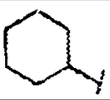
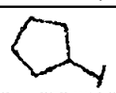
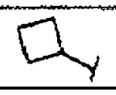
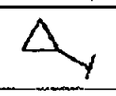
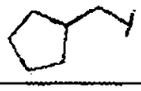
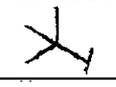
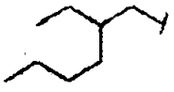
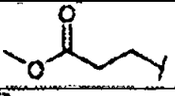
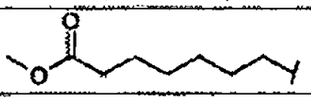
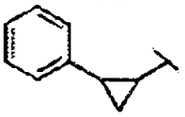
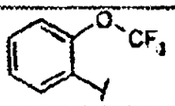
528		-CH=CH-	371.44	371.17
529		CH_2	301.321	302.13
530		-CH=CH-	313.332	314.13
531		CH_2	352.221	352.04
532		-CH=CH-	364.232	364.04
533		CH_2	351.328	352.11
534		-CH=CH-	363.339	364.15
535		CH_2	362.232	362.06
536		-CH=CH-	374.243	374.05
537		CH_2	313.357	314.15
538		-CH=CH-	325.368	326.15
539		CH_2	355.438	356.17
540		-CH=CH-	367.449	368.19
541		-CH=CH-	340.339	341.2
542		CH_2	357.41	358.18
543		-CH=CH-	369.421	370.19
544		CH_2	367.493	368.24
545		-CH=CH-	379.504	380.26
546		CH_2	297.358	298.13
547		-CH=CH-	309.369	310.16
548		CH_2	311.385	312.17
549		-CH=CH-	323.396	324.13
550		CH_2	339.417	340.01
551		-CH=CH-	351.428	351.98

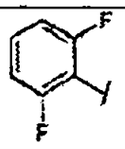
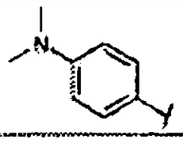
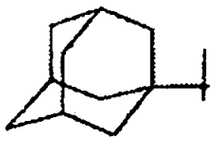
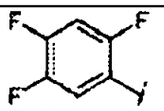
Ejemplo No	R	X'	Peso Mol	[M+H]+
486	CH_3	CH_2	221.26	222.2
487		-CH=CH-	233.271	234.07
488		CH_2	283.331	284.04
489		-CH=CH-	295.342	296.11
490		CH_2	317.776	318.12
491		-CH=CH-	329.787	330.11
492		CH_2	317.776	318.07
493		-CH=CH-	329.787	330.11
494		CH_2	317.776	318.11
495		-CH=CH-	329.787	330.13
496		CH_2	352.221	352.04
497		-CH=CH-	364.232	364.08
498		CH_2	352.221	352.09
499		-CH=CH-	364.232	364.05
500		CH_2	352.221	352.07
501		-CH=CH-	364.232	364.07
502		CH_2	301.321	302.09
503		-CH=CH-	313.332	314.13
504		CH_2	301.321	302.09
505		-CH=CH-	313.332	314.12
506		CH_2	313.357	314.16
507		-CH=CH-	325.368	326.16
508		CH_2	313.357	314.12
509		-CH=CH-	325.368	326.15

510		CH_2	327.34	328.08
511		-CH=CH-	339.351	339.51
512		-CH=CH-	309.369	310.14
513		CH_2	297.358	298.12
514		-CH=CH-	309.369	310.13
515		CH_2	297.358	298.1
516		-CH=CH-	309.369	310.13
517		-CH=CH-	320.352	321.09
518		CH_2	351.328	352.1
519		-CH=CH-	363.339	364.12
520		CH_2	328.328	329.09

521		CH_2	308.341	309.17
522		CH_2	333.391	334.18
523		-CH=CH-	345.402	346.15
524		CH_2	333.391	334.13
525		-CH=CH-	345.402	346.14
526		CH_2	339.439	340.2
527		-CH=CH-	351.45	352.2

528		-CH=CH-	371.44	371.17
529		CH_2	301.321	302.13
530		-CH=CH-	313.332	314.13
531		CH_2	352.221	352.04
532		-CH=CH-	364.232	364.04
533		CH_2	351.328	352.11
534		-CH=CH-	363.339	364.15
535		CH_2	362.232	362.06
536		-CH=CH-	374.243	374.05
537		CH_2	313.357	314.15
538		-CH=CH-	325.368	326.15
539		CH_2	355.438	356.17
540		-CH=CH-	367.449	368.19
541		-CH=CH-	340.339	341.2
542		CH_2	357.41	358.18
543		-CH=CH-	369.421	370.19
544		CH_2	367.493	368.24
545		-CH=CH-	379.504	380.26
546		CH_2	297.358	298.13
547		-CH=CH-	309.369	310.16
548		CH_2	311.385	312.17
549		-CH=CH-	323.396	324.13
550		CH_2	339.417	340.01
551		-CH=CH-	351.428	351.98

552		CH_2	289.357	290.07
553		-CH=CH-	301.368	302.09
554		CH_2	273.292	274.13
555		-CH=CH-	285.303	286.1
556		CH_2	327.384	328.21
557		-CH=CH-	339.395	340.18
558		CH_2	289.379	290.14
559		-CH=CH-	301.39	302.16
560		CH_2	275.352	276.12
561		-CH=CH-	287.363	288.18
562		CH_2	261.325	262.19
563		-CH=CH-	273.336	274.09
564		CH_2	247.298	248.09
565		-CH=CH-	259.309	260.07
566		CH_2	289.379	290.16
567		-CH=CH-	301.39	302.13
568		CH_2	263.341	264.17
569		-CH=CH-	275.352	276.18
570		CH_2	277.368	278.12
571		-CH=CH-	289.379	290.13
572		CH_2	277.368	278.13
573		-CH=CH-	289.379	290.17
574		-CH=CH-	317.433	318.21
575		CH_2	293.323	294.06
576		-CH=CH-	305.334	306.12
577		CH_2	349.431	350.24
578		-CH=CH-	361.442	362.21
579		CH_2	323.396	324.17
580		-CH=CH-	335.407	336.18
581		CH_2	367.327	368.11
582		-CH=CH-	379.338	380.15

583		CH_2	319.311	320.1
584		-CH=CH-	331.322	332.13
585		CH_2	326.4	327.16
586		-CH=CH-	338.411	339.19
587		CH_2	341.455	342.21
588		-CH=CH-	353.466	354.22
589		CH_2	337.301	338.14
590		-CH=CH-	349.312	350.12

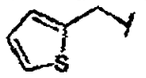
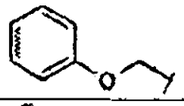
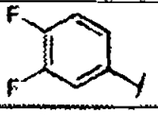
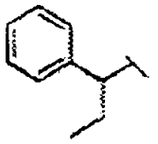
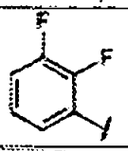
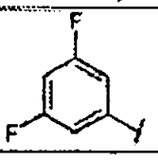
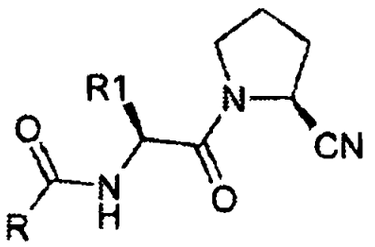
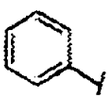
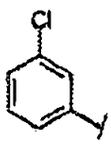
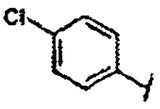
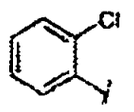
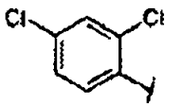
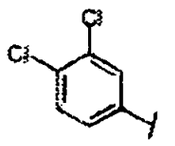
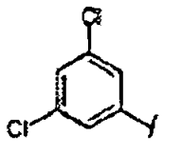
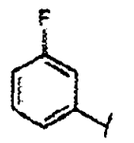
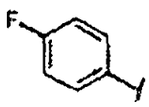
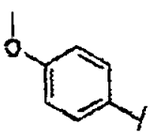
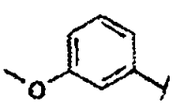
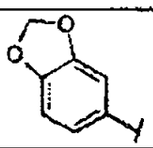
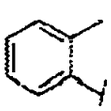
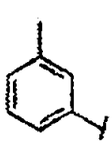
591		CH_2	303.384	304.04
592		-CH=CH-	315.395	316.1
593		CH_2	313.357	314.16
594		-CH=CH-	325.368	326.17
595		CH_2	319.311	320.14
596		CH_2	325.412	326.19
597		-CH=CH-	337.423	338.2
598		CH_2	289.357	290.08
599		-CH=CH-	301.368	302.05
600		-CH=CH-	331.322	332.17
601		CH_2	319.311	320.12
602		-CH=CH-	331.322	332.17

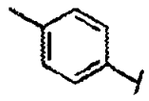
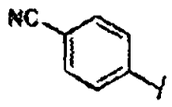
TABLA 5

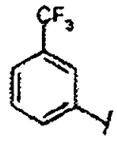
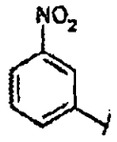
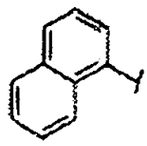
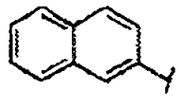


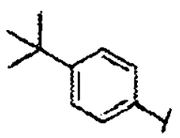
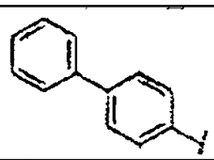
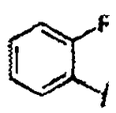
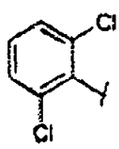
Ejemplo No	R	R1	Peso Mol	(M+H)+
603	CH_3	Me	209.249	209.16
604		tBu	251.33	252.5
605		iBu	251.33	252.4
606		nBu	251.33	250.95
607		Ph	271.32	271.43
608		Ch	277.368	278.4
609		Me	271.32	272.24
610		tBu	313.401	314.45
611		iBu	313.401	313.89
612		nBu	313.401	314.18
613		Ph	333.391	334.36
614		Ch	339.439	340.35
615		Me	305.765	306.12
616		tBu	347.846	348.41
617		iBu	347.846	348.16
618		nBu	347.846	348.15
619		Ph	367.836	368.38
620		Ch	373.884	374.34
621		Me	305.765	306.1
622		iPr	333.819	334.06
623		tBu	347.846	348.4
624		iBu	347.846	348.15
625		nBu	347.846	348.15
626		Ph	367.836	368.35
627		Ch	373.884	374.34

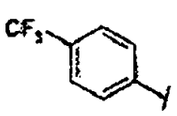
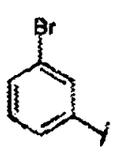
628		Me	305.765	306.18
629		iPr	333.819	332.89
630		tBu	347.846	348.45
631		iBu	347.846	348.16
632		nBu	347.846	348.13
633		Ph	367.836	368.37
634		Ch	373.884	374.33
635		Me	340.21	340.06
636		tBu	382.291	382.44
637		iBu	382.291	382.13
638		nBu	382.291	382.06
639		Ph	402.281	402.36
640		Ch	408.329	408.28
641		Me	340.21	340.09
642		iPr	368.264	369.12
643		tBu	382.291	382.43
644		nBu	382.291	382.1
645		Ph	402.281	402.34
646		Ch	408.329	408.33
647		Me	340.21	340.1
648		iPr	368.264	367.92
649		tBu	382.291	382.44
650		iBu	382.291	382.13
651		nBu	382.291	382.13
652		Ph	402.281	402.3
653		Ch	408.329	408.3
654		Me	289.31	290.07
655		tBu	331.391	332.45
656		iBu	331.391	332.21
657		nBu	331.391	332.19
658		Ph	351.381	352.38
659		Ch	357.429	358.33

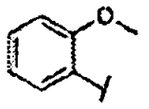
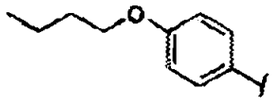
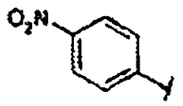
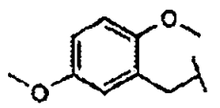
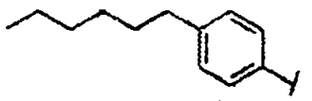
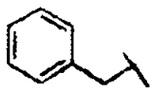
660		Me	289.31	290.07
661		tBu	331.391	332.44
662		iBu	331.391	332.22
663		nBu	331.391	332.15
664		Ph	351.381	352.4
665		Ch	357.429	358.34
666		Me	301.346	302.14
667		tBu	343.427	344.5
668		iBu	343.427	344.21
669		nBu	343.427	344.23
670		Ph	363.417	365.44
671		Me	301.346	302.11
672		tBu	343.427	344.51
673		nBu	343.427	344.19
674		Ph	363.417	364.4
675		Ch	369.465	370.4
676		Me	315.329	316
677		nBu	357.41	359.15
678		Ph	377.4	379.52
679		Me	285.347	286.14
680		iPr	313.401	314.2
681		tBu	327.428	328.51
682		iBu	327.428	328.22
683		nBu	327.428	328.2
684		Ph	347.418	348.43
685		Ch	353.466	354.37
686		Me	285.347	286.14
687		iPr	313.401	314.34
688		tBu	327.428	328.48
689		iBu	327.428	328.17
690		nBu	327.428	328.22
691		Ph	347.418	348.4
692		Ch	353.466	354.38

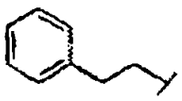
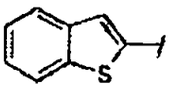
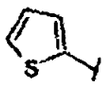
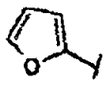
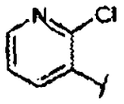
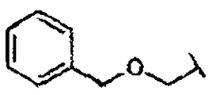
693		Me	285.347	286.06
694		tBu	327.428	328.51
695		iBu	327.428	328.19
696		nBu	327.428	328.16
697		Ph	347.418	348.43
698		Ch	353.466	354.38
699		Me	296.33	297.08
700		iBu	338.411	339.18
701		nBu	338.411	339.2
702		Ph	358.401	359.37
703		Ch	364.449	365.36

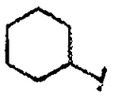
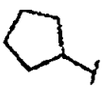
704		Me	339.317	340.13
705		iPr	367.371	368.01
706		tBu	381.398	382.48
707		nBu	381.398	382.18
708		Ph	401.388	402.39
709		Ch	407.436	408.31
710		tBu	358.398	359.46
711		iBu	358.398	359.23
712		Ph	378.388	379.41
713		Ch	384.436	385.38
714		Me	321.38	322.21
715		iPr	349.434	350.39
716		tBu	363.461	364.48
717		iBu	363.461	364.22
718		nBu	363.461	364.17
719		Ph	383.451	384.44
720		Ch	389.499	390.43
721		Me	321.38	322.14
722		iPr	349.434	350.1
723		tBu	363.461	364.49
724		iBu	363.461	364.22
725		nBu	363.461	364.21
726		Ch	389.499	390.43

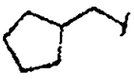
727		Me	327.428	328.2
728		iPr	355.482	355.78
729		tBu	369.509	370.56
730		nBu	369.509	370.26
731		Ph	389.499	390.51
732		Ch	395.547	396.46
733		Me	347.418	349.52
734		nBu	389.499	391.27
735		Ph	409.489	411.29
736		Me	289.31	290.12
737		tBu	331.391	332.49
738		iBu	331.391	332.24
739		nBu	331.391	332.18
740		Ph	351.381	352.39
741		Ch	357.429	358.32
742		Me	340.21	340.05
743		iPr	368.264	368.24
744		tBu	382.291	382.45
745		iBu	382.291	382.13
746		nBu	382.291	382.12
747		Ph	402.281	402.34
748		Ch	408.329	408.28

749		Me	339.317	340.13
750		tBu	381.398	382.51
751		nBu	381.398	382.19
752		Ph	401.388	402.38
753		Ch	407.436	408.34
754		Me	350.221	350
755		tBu	392.302	392.44
756		iBu	392.302	392.12
757		nBu	392.302	392.09
758		Ph	412.292	412.29
759		Ch	418.34	418.24

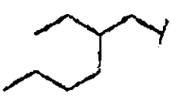
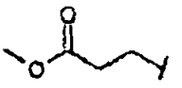
760		Me	301.346	302.12
761		iBu	343.427	344.22
762		nBu	343.427	344.18
763		Ph	363.417	364.42
764		Ch	369.465	370.39
765		Me	343.427	344.19
766		iPr	371.481	372.1
767		tBu	385.508	386.57
768		nBu	385.508	386.25
769		Ph	405.498	406.48
770		Ch	411.546	412.43
771		Me	316.317	317.09
772		iBu	358.398	359.21
773		nBu	358.398	359.19
774		Me	345.399	346.16
775		tBu	387.48	388.57
776		iBu	387.48	388.24
777		nBu	387.48	388.24
778		Ph	407.47	408.43
779		Ch	413.518	414.38
780		Me	355.482	356.22
781		iPr	383.536	383.17
782		tBu	397.563	398.55
783		nBu	397.563	398.27
784		Ph	417.553	418.45
785		Ch	423.601	424.43
786		Me	285.347	286.14
787		iPr	313.401	314.06
788		tBu	327.428	328.48
789		iBu	327.428	328.25
790		nBu	327.428	328.15
791		Ph	347.418	348.43
792		Ch	353.466	354.37

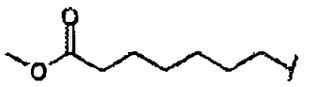
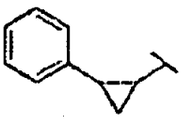
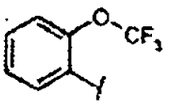
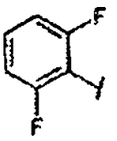
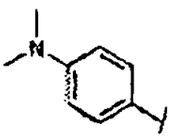
793		Me	299.374	300.24
794		tBu	341.455	342.51
795		iBu	341.455	342.25
796		nBu	341.455	342.2
797		Ph	361.445	362.44
798		Ch	367.493	368.43
799		Me	327.406	328.14
800		iPr	355.46	356.36
801		tBu	369.487	370.45
802		Me	277.346	277.98
803		tBu	319.427	320.42
804		iBu	319.427	320.16
805		nBu	319.427	320.21
806		Ph	339.417	340.38
807		Ch	345.465	346.3
808		Me	261.281	262.1
809		tBu	303.362	304.44
810		iBu	303.362	304.19
811		nBu	303.362	304.14
812		Ph	323.352	324.36
813		Ch	329.4	330.37
814		Me	306.753	307
815		tBu	348.834	349.45
816		iBu	348.834	349.17
817		nBu	348.834	349.13
818		Ph	368.824	369.37
819		Ch	374.872	375.33
820		Me	315.373	316.14
821		tBu	357.454	358.49
822		iBu	357.454	358.22
823		nBu	357.454	358.19
824		Ph	377.444	378.45
825		Ch	383.492	384.43

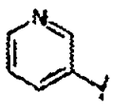
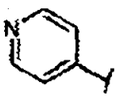
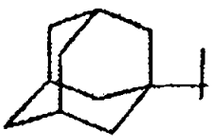
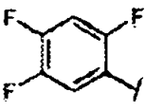
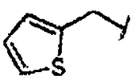
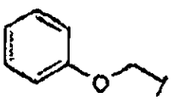
826		Me	277.368	278.23
827		iPr	305.422	306.29
828		tBu	319.449	320.53
829		iBu	319.449	320.27
830		nBu	319.449	320.24
831		Ch	345.487	346.43
832		Me	263.341	264.07
833		iPr	291.395	292.47
834		tBu	305.422	306.5
835		iBu	305.422	306.2
836		nBu	305.422	306.17
837		Ph	325.412	326.44
838		Ch	331.46	332.41

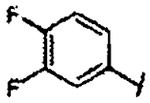
839		Me	249.314	250.16
840		iPr	277.368	278.43
841		tBu	291.395	292.52
842		iBu	291.395	292.19
843		nBu	291.395	292.15
844		Ph	311.385	312.39
845		Ch	317.433	318.42
846		Me	235.287	235.95
847		iPr	263.341	264.19
848		tBu	277.368	278.48
849		iBu	277.368	278.29
850		nBu	277.368	278.17
851		Ph	297.358	298.39
852		Ch	303.406	304.36
853		Me	277.368	278.13
854		iPr	305.422	307.66
855		tBu	319.449	320.53
856		iBu	319.449	320.25
857		nBu	319.449	320.26
858		Ph	339.439	340.44
859		Ch	345.487	346.4

860		Me	251.33	251.82
861		iPr	279.384	280.53
862		tBu	293.411	294.61
863		iBu	293.411	294.04
864		nBu	293.411	294.21
865		Ph	313.401	314.39
866		Ch	319.449	320.39
867		Me	265.357	266.16
868		iPr	293.411	293.92
869		tBu	307.438	308.5
870		iBu	307.438	308.24
871		nBu	307.438	308.26
872		Ph	327.428	328.46
873		Ch	333.476	334.42
874		Me	265.357	266.13
875		iPr	293.411	293.68
876		tBu	307.438	308.51
877		iBu	307.438	308.25
878		nBu	307.438	308.21
879		Ph	327.428	328.47
880		Ch	333.476	334.41

881		Me	293.411	294.24
882		iPr	321.465	322.51
883		tBu	335.492	336.54
884		iBu	335.492	335.79
885		nBu	335.492	336.26
886		Ph	355.482	356.49
887		Ch	361.53	362.43
888		Me	281.312	282.04
889		tBu	323.393	324.49
890		iBu	323.393	324.21
891		nBu	323.393	324.23
892		Ch	349.431	350.4

893		Me	337.42	338.17
894		iPr	365.474	366.21
895		tBu	379.501	380.62
896		iBu	379.501	380.26
897		nBu	379.501	380.27
898		Ph	399.491	400.49
899		Ch	405.539	406.43
900		Me	311.385	312.14
901		iPr	339.439	340.12
902		tBu	353.466	354.52
903		iBu	353.466	354.24
904		nBu	353.466	354.2
905		Ph	373.456	374.45
906		Ch	379.504	380.41
907		Me	355.316	356.09
908		iPr	383.37	384.24
909		tBu	397.397	398.49
910		iBu	397.397	398.2
911		nBu	397.397	398.19
912		Ph	417.387	418.36
913		Ch	423.435	424.32
914		Me	307.3	308.06
915		iPr	335.354	335.12
916		tBu	349.381	350.49
917		iBu	349.381	350.2
918		nBu	349.381	350.12
919		Ph	369.371	370.4
920		Ch	375.419	376.38
921		Me	314.389	315.11
922		iPr	342.443	343.02
923		tBu	356.47	357.49
924		iBu	356.47	357.27
925		nBu	356.47	357.21
926		Ch	382.508	383.42

927		Me	272.308	273.08
928		iPr	300.362	301.02
929		tBu	314.389	315.46
930		iBu	314.389	315.17
931		nBu	314.389	315.2
932		Ph	334.379	335.4
933		Ch	340.427	341.37
934		Me	272.308	273.07
935		iBu	314.389	315.18
936		Ch	340.427	341.36
937		Me	329.444	330.22
938		tBu	371.525	372.57
939		nBu	371.525	372.29
940		Ph	391.515	392.49
941		Ch	397.563	398.44
942		Me	325.29	326.09
943		iPr	353.344	354.29
944		tBu	367.371	368.44
945		iBu	367.371	368.18
946		nBu	367.371	368.15
947		Ph	387.361	388.39
948		Ch	393.409	394.38
949		Me	291.373	292.13
950		iPr	319.427	320.15
951		tBu	333.454	334.45
952		iBu	333.454	334.2
953		nBu	333.454	334.21
954		Ph	353.444	354.34
955		Ch	359.492	360.35
956		Me	301.346	302.11
957		iPr	329.4	330.13
958		tBu	343.427	344.5
959		iBu	343.427	344.22
960		nBu	343.427	344.17
961		Ph	363.417	364.41
962		Ch	369.465	370.42

963		tBu	349.381	350.39
964		iBu	349.381	350.12
965		Ph	369.371	370.41
966		Ch	375.419	376.36
967		Me	277.346	278.08
968		tBu	319.427	320.38
969		iBu	319.427	320.18
970		nBu	319.427	320.21
971		Ph	339.417	340.34
972		Ch	345.465	346.31

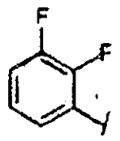
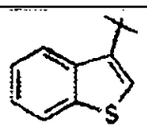
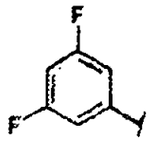
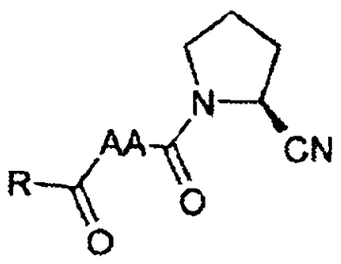
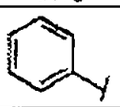
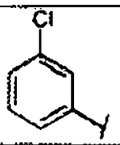
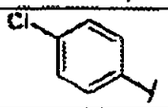
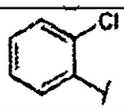
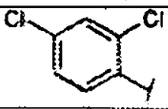
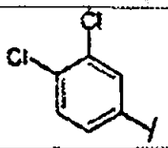
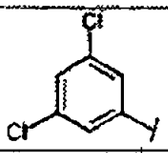
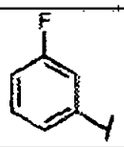
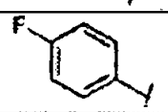
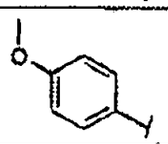
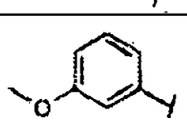
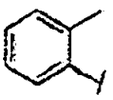
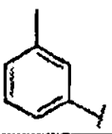
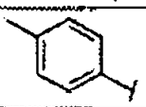
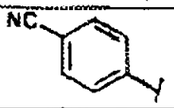
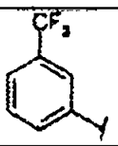
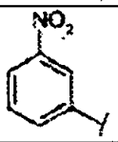
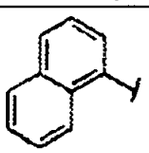
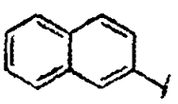
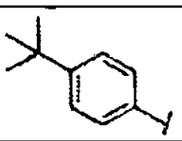
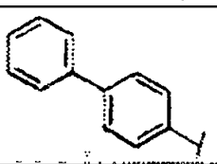
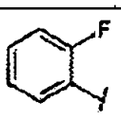
973		Me	307.3	308.05
974		iPr	335.364	336.21
975		tBu	349.381	350.46
976		iBu	349.381	350.2
977		nBu	349.381	350.16
978		Ph	369.371	370.37
979		Ch	375.419	376.37
980		iPr	355.46	355.93
981		tBu	349.381	350.4
982		iBu	349.381	350.24
983		Ph	369.371	370.41
984		Ch	375.419	376.43

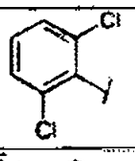
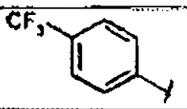
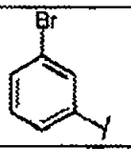
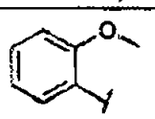
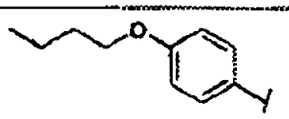
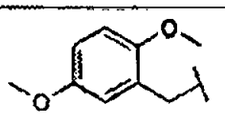
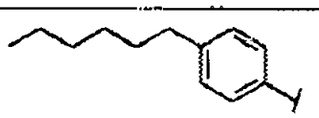
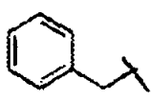
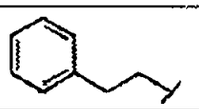
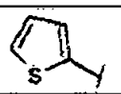
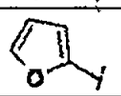
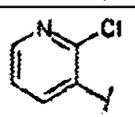
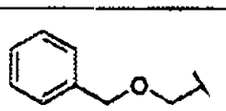
TABLA 6

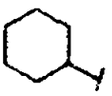
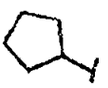


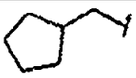
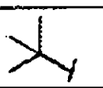
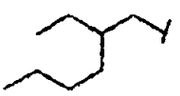
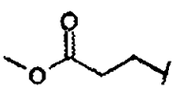
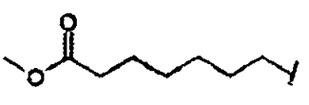
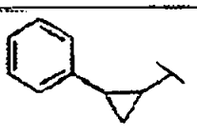
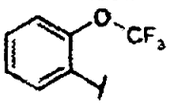
Ejemplo No	R	AA	Peso Mol	[M+H]+
985	CH_3	Oic	289.379	289.39
986		Tic	359.429	360.28
987		Oic	351.45	352.4
988		Tic	393.874	394.31
989		Pic	345.83	346.18
990		Oic	385.895	386.4
991		Tic	393.874	394.29
992		Oic	385.895	386.39
993		Tic	393.874	394.3
994		Oic	385.895	386.38
995		Tic	428.319	428.19
996		Oic	420.34	420.32
997		Tic	428.319	428.2
998		Pic	380.275	380.22
999		Oic	420.34	420.31
1000		Tic	428.319	428.19
1001		Oic	420.34	420.3
1002		Pic	329.375	330.33
1003		Oic	369.44	370.4
1004		Tic	377.419	378.31
1005		Oic	369.44	370.41
1006		Tic	389.455	390.32
1007		Pic	341.411	342.27
1008		Oic	381.476	382.43
1009		Tic	389.455	390.35
1010		Pic	341.411	342.36
1011		Oic	381.476	382.45

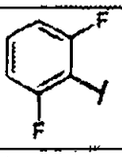
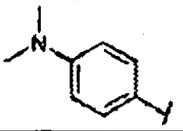
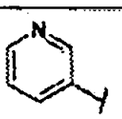
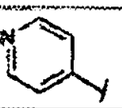
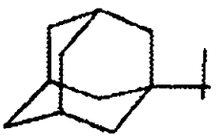
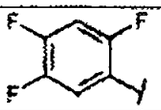
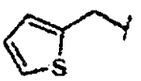
1012		Tic	373.456	374.34
1013		Pic	325.412	326.38
1014		Oic	365.477	366.41
1015		Tic	373.456	374.31
1016		Pic	325.412	326.24
1017		Oic	365.477	366.41
1018		Tic	373.456	374.34
1019		Pic	325.412	326.31
1020		Tic	384.439	385.29
1021		Oic	376.46	377.4
1022		Tic	427.426	428.27
1023		Oic	419.447	420.38
1024		Tic	404.426	405.27
1025		Pic	356.382	357.32
1026		Oic	396.447	397.39
1027		Tic	409.489	410.32
1028		Pic	361.445	362.36
1029		Oic	401.51	402.44
1030		Tic	409.489	410.26
1031		Pic	361.445	362.34
1032		Oic	401.51	402.43
1033		Tic	415.537	416.35
1034		Pic	367.493	368.34
1035		Oic	407.558	408.47
1036		Tic	435.527	437.27

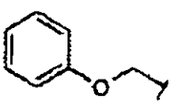
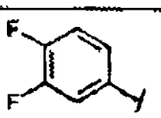
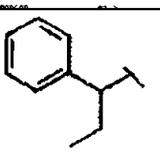
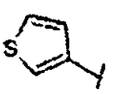
1037		Tic	377.419	378.34
1038		Pic	329.375	330.3
1039		Oic	369.44	370.4

1040		Tic	428.319	428.18
1041		Oic	420.34	420.29
1042		Tic	427.426	428.27
1043		Oic	419.447	420.38
1044		Tic	438.33	438.18
1045		Pic	390.286	390.22
1046		Oic	430.351	430.28
1047		Tic	389.455	390.34
1048		Pic	341.411	342.37
1049		Oic	381.476	382.43
1050		Tic	431.536	432.38
1051		Pic	383.492	384.43
1052		Oic	423.557	424.44
1053		Tic	433.508	434.31
1054		Pic	385.464	386.34
1055		Oic	425.529	426.4
1056		Tic	443.591	444.36
1057		Pic	395.547	396.46
1058		Oic	435.612	436.47
1059		Tic	373.456	374.36
1060		Pic	325.412	326.36
1061		Oic	365.477	366.43
1062		Tic	387.483	388.38
1063		Oic	379.504	380.46
1064		Tic	365.455	366.27
1065		Oic	357.476	358.36
1066		Tic	349.39	350.27
1067		Oic	341.411	342.38
1068		Tic	394.862	395.29
1069		Pic	346.818	347.24
1070		Oic	386.883	387.39
1071		Tic	403.482	404.33
1072		Pic	355.438	356.35
1073		Oic	395.503	396.45

1074		Tic	365.477	366.4
1075		Pic	317.433	318.24
1076		Oic	357.498	358.46
1077		Tic	351.45	352.35
1078		Pic	303.406	304.33
1079		Oic	343.471	344.43
1080		Tic	337.423	338.32
1081		Pic	289.379	290.29
1082		Oic	329.444	330.41

1083		Tic	323.396	324.31
1084		Pic	275.352	276.29
1085		Oic	315.417	316.41
1086		Tic	365.477	366.38
1087		Oic	357.498	358.46
1088		Oic	331.46	332.41
1089		Tic	353.466	354.34
1090		Pic	305.422	306.41
1091		Oic	345.487	346.45
1092		Tic	353.466	354.35
1093		Oic	345.487	346.45
1094		Tic	381.52	382.4
1095		Pic	333.476	334.45
1096		Oic	373.541	374.49
1097		Tic	369.421	370.32
1098		Pic	321.377	322.25
1099		Oic	361.442	362.41
1100		Tic	425.529	426.33
1101		Pic	377.485	378.37
1102		Oic	417.55	418.45
1103		Tic	399.494	400.35
1104		Pic	351.45	352.33
1105		Oic	391.515	392.47
1106		Tic	443.425	444.28
1107		Pic	395.381	396.35
1108		Oic	435.446	436.37

1109		Tic	395.409	396.31
1110		Pic	347.365	348.28
1111		Oic	387.43	388.43
1112		Pic	354.454	354.35
1113		Oic	394.519	395.47
1114		Tic	360.417	361.3
1115		Pic	312.373	313.26
1116		Oic	352.438	353.38
1117		Tic	360.417	361.29
1118		Oic	352.438	353.41
1119		Tic	417.553	418.36
1120		Oic	409.574	410.46
1121		Tic	413.399	414.2
1122		Oic	405.42	406.37
1123		Tic	379.482	380.32
1124		Pic	331.438	332.31
1125		Oic	371.503	372.39

1126		Tic	389.455	390.34
1127		Pic	341.411	342.36
1128		Oic	381.476	382.45
1129		Tic	395.409	396.33
1130		Pic	347.365	348.31
1131		Oic	387.43	388.38
1132		Tic	401.51	402.38
1133		Pic	353.466	354.33
1134		Oic	393.531	394.47
1135		Tic	365.455	366.3
1136		Pic	317.411	318.27
1137		Oic	357.476	358.35

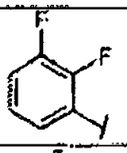
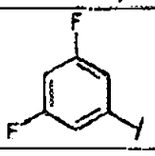
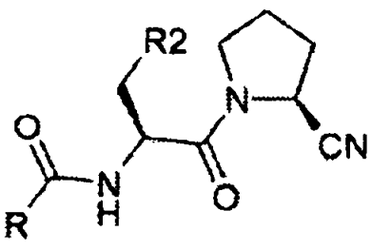
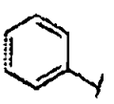
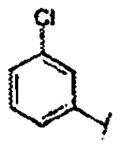
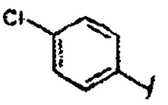
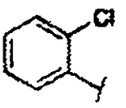
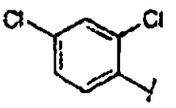
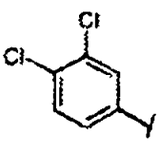
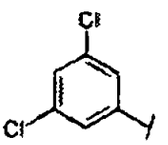
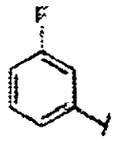
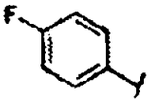
1138		Tic	395.409	396.28
1139		Pic	347.365	348.27
1140		Oic	387.43	388.41
1141		Tic	395.409	396.33
1142		Oic	387.43	388.42

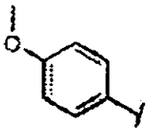
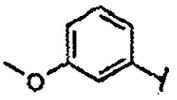
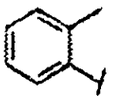
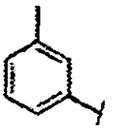
TABLA 7

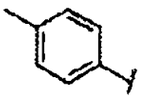
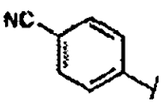
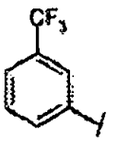
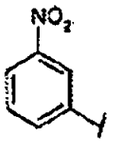


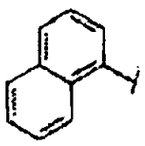
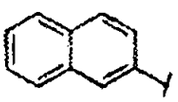
Ejemplo No	R	R2	Peso Mol	(M+H)+
1143	CH_3	tBu	265.357	266.24
1144		Ph	285.347	286.35
1145		Ch	291.395	292.36
1146		OCH_2Ph	315.373	315.47
1147		$CH_2CO_2CH_2Ph$	357.41	357.46
1148		tBu	327.428	328.25
1149		Ph	347.418	348.36
1150		Ch	353.466	354.35
1151		OCH_2Ph	377.444	378.49
1152		CO_2CH_3	329.356	330.16
1153		$CH_2CO_2CH_2Ph$	419.481	420.46

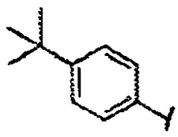
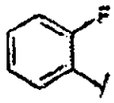
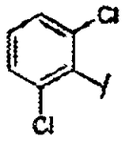
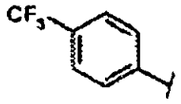
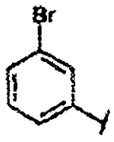
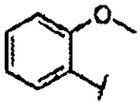
1154		tBu	361.873	362.2
1155		Ph	381.863	382.34
1156		Ch	387.911	388.33
1157		OCH_2Ph	411.889	412.4
1158		CO_2CH_3	363.801	364.11
1159		$CH_2CO_2CH_2Ph$	453.926	454.44
1160		tBu	361.873	362.19
1161		Ph	381.863	382.31
1162		Ch	387.911	388.35
1163		OCH_2Ph	411.889	412.4
1164		CO_2CH_3	363.801	364.14
1165		$CH_2CO_2CH_2Ph$	453.926	454.42
1166		tBu	361.873	362.23
1167		Ph	381.863	382.36
1168		Ch	387.911	388.34
1169		OCH_2Ph	411.889	412.4
1170		CO_2CH_3	363.801	364.14
1171		$CH_2CO_2CH_2Ph$	453.926	454.43
1172		tBu	396.318	396.16
1173		Ph	416.308	416.29
1174		Ch	422.356	422.24
1175		OCH_2Ph	446.334	446.35
1176		CO_2CH_3	398.246	398.13
1177		$CH_2CO_2CH_2Ph$	488.371	488.36
1178		tBu	396.318	396.15
1179		Ph	416.308	416.24
1180		Ch	422.356	422.25
1181		OCH_2Ph	446.334	446.36
1182		CO_2CH_3	398.246	398.07
1183		$CH_2CO_2CH_2Ph$	488.371	488.32
1184		tBu	396.318	396.17
1185		Ph	416.308	416.28
1186		Ch	422.356	422.27
1187		OCH_2Ph	446.334	446.37
1188		CO_2CH_3	398.246	398.04
1189		$CH_2CO_2CH_2Ph$	488.371	488.33

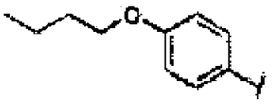
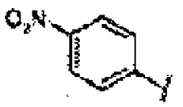
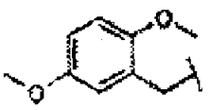
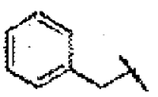
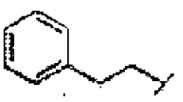
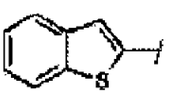
1190		tBu	345.418	346.24
1191		Ph	365.408	366.34
1192		Ch	371.456	372.34
1193		OCH_2Ph	395.434	396.47
1194		CO_2CH_3	347.346	348.2
1195		$CH_2CO_2CH_2Ph$	437.471	438.44
1196		tBu	345.418	346.25
1197		Ph	365.408	366.34
1198		Ch	371.456	372.35
1199		OCH_2Ph	395.434	396.46
1200		CO_2CH_3	347.346	348.19
1201		$CH_2CO_2CH_2Ph$	437.471	438.42

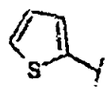
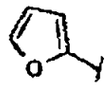
1202		tBu	357.454	358.25
1203		Ph	377.444	378.4
1204		Ch	383.492	384.39
1205		OCH_2Ph	407.47	408.49
1206		$CH_2CO_2CH_2Ph$	449.507	450.49
1207		tBu	357.454	358.24
1208		Ph	377.444	378.38
1209		Ch	383.492	384.39
1210		OCH_2Ph	407.47	408.46
1211		CO_2CH_3	359.382	360.16
1212		$CH_2CO_2CH_2Ph$	449.507	450.48
1213		tBu	341.455	342.28
1214		Ph	361.445	362.36
1215		Ch	367.493	368.37
1216		OCH_2Ph	391.471	392.51
1217		CO_2CH_3	343.383	344.21
1218		$CH_2CO_2CH_2Ph$	433.508	434.47
1219		tBu	341.455	342.26
1220		Ph	361.445	362.36
1221		Ch	367.493	368.35
1222		OCH_2Ph	391.471	392.52
1223		CO_2CH_3	343.383	344.16
1224		$CH_2CO_2CH_2Ph$	433.508	434.43

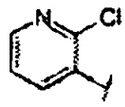
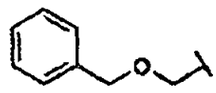
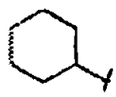
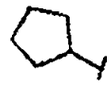
1225		tBu	341.455	342.25
1226		Ph	361.445	362.37
1227		Ch	367.493	368.33
1228		OCH_2Ph	391.471	392.52
1229		CO_2CH_3	343.383	344.19
1230		$CH_2CO_2CH_2Ph$	433.508	434.45
1231		Ph	372.428	373.38
1232		Ch	378.476	379.35
1233		OCH_2Ph	402.454	403.46
1234		CO_2CH_3	354.366	355.15
1235		$CH_2CO_2CH_2Ph$	444.491	445.48
1236		tBu	395.425	396.25
1237		Ph	415.415	416.32
1238		Ch	421.463	422.33
1239		OCH_2Ph	445.441	446.46
1240		CO_2CH_3	397.353	398.19
1241		$CH_2CO_2CH_2Ph$	487.478	488.43
1242		Ph	392.415	393.36
1243		Ch	398.463	399.34
1244		OCH_2Ph	422.441	423.42
1245		CO_2CH_3	374.353	375.19
1246		$CH_2CO_2CH_2Ph$	464.478	465.47

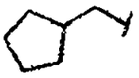
1247		tBu	377.488	378.26
1248		Ph	397.478	398.4
1249		Ch	403.526	404.38
1250		OCH_2Ph	427.504	428.43
1251		CO_2CH_3	379.416	380.2
1252		$CH_2CO_2CH_2Ph$	469.541	470.47
1253		tBu	377.488	378.26
1254		Ph	397.478	398.39
1255		Ch	403.526	404.37
1256		OCH_2Ph	427.504	428.45
1257		CO_2CH_3	379.416	380.25
1258		$CH_2CO_2CH_2Ph$	469.541	470.49

1259		tBu	383.536	384.31
1260		Ph	403.526	404.41
1261		Ch	409.574	410.42
1262		OCH_2Ph	433.552	434.52
1263		CO_2CH_3	385.464	386.19
1264		$CH_2CO_2CH_2Ph$	475.589	476.52
1265		tBu	345.418	346.24
1266		Ph	365.408	366.34
1267		Ch	371.456	372.35
1268		OCH_2Ph	395.434	396.48
1269		CO_2CH_3	347.346	348.17
1270		$CH_2CO_2CH_2Ph$	437.471	438.44
1271		tBu	396.318	396.16
1272		Ph	416.308	416.26
1273		Ch	422.356	422.26
1274		OCH_2Ph	446.334	446.35
1275		CO_2CH_3	398.246	398.09
1276		$CH_2CO_2CH_2Ph$	488.371	488.39
1277		tBu	395.425	396.22
1278		Ph	415.415	416.33
1279		Ch	421.463	422.32
1280		OCH_2Ph	445.441	446.44
1281		CO_2CH_3	397.353	398.18
1282		$CH_2CO_2CH_2Ph$	487.478	488.44
1283		tBu	406.329	406.14
1284		Ph	426.319	426.23
1285		OCH_2Ph	456.345	456.36
1286		CO_2CH_3	408.257	408.1
1287		$CH_2CO_2CH_2Ph$	498.382	498.38
1288		tBu	357.454	358.25
1289		Ph	377.444	378.4
1290		Ch	383.492	384.37
1291		OCH_2Ph	407.47	408.46
1292		CO_2CH_3	359.382	360.16
1293		$CH_2CO_2CH_2Ph$	449.507	450.47

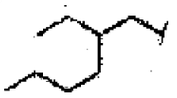
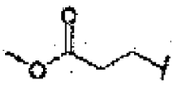
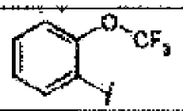
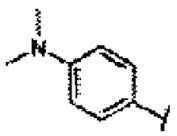
1294		tBu	399.535	400.3
1295		Ph	419.526	420.41
1296		Ch	425.573	426.4
1297		OCH_2Ph	449.551	450.52
1298		CO_2CH_3	401.463	402.28
1299		$CH_2CO_2CH_2Ph$	491.588	492.51
1300		Ch	398.463	399.32
1301		OCH_2Ph	422.441	423.46
1302		CO_2CH_3	374.353	375.21
1303		tBu	401.507	402.27
1304		Ph	421.497	422.34
1305		Ch	427.545	428.37
1306		OCH_2Ph	451.523	452.49
1307		CO_2CH_3	403.435	404.19
1308		$CH_2CO_2CH_2Ph$	493.56	494.48
1309		tBu	411.59	412.33
1310		Ph	431.58	432.42
1311		Ch	437.628	438.44
1312		OCH_2Ph	461.606	462.55
1313		CO_2CH_3	413.518	414.25
1314		$CH_2CO_2CH_2Ph$	503.643	504.56
1315		tBu	341.455	342.27
1316		Ph	361.445	362.37
1317		Ch	367.493	368.36
1318		OCH_2Ph	391.471	392.49
1319		CO_2CH_3	343.383	344.2
1320		$CH_2CO_2CH_2Ph$	433.508	434.47
1321		tBu	355.482	356.27
1322		Ph	375.472	376.42
1323		OCH_2Ph	405.498	406.46
1324		CO_2CH_3	357.41	358.21
1325		$CH_2CO_2CH_2Ph$	447.535	448.47
1326		tBu	383.514	384.23
1327		Ch	409.552	410.26
1328		CO_2CH_3	385.442	386.17
1329		$CH_2CO_2CH_2Ph$	475.567	476.46

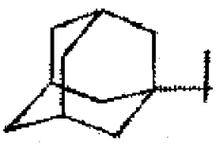
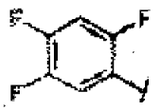
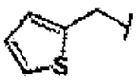
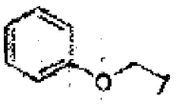
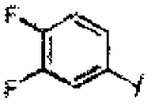
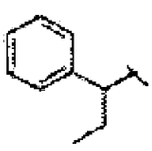
1330		tBu	333.454	334.22
1331		Ph	353.444	354.29
1332		Ch	359.492	360.31
1333		OCH_2Ph	383.47	384.46
1334		CO_2CH_3	335.382	336.12
1335		$CH_2CO_2CH_2Ph$	425.507	426.37
1336		tBu	317.389	318.25
1337		Ph	337.379	338.32
1338		Ch	343.427	344.32
1339		OCH_2Ph	367.405	368.48
1340		CO_2CH_3	319.317	320.2
1341		$CH_2CO_2CH_2Ph$	409.442	410.45

1342		Ph	382.851	383.32
1343		Ch	388.899	389.33
1344		OCH_2Ph	412.877	413.38
1345		CO_2CH_3	364.789	365.13
1346		$CH_2CO_2CH_2Ph$	454.914	455.43
1347		tBu	371.481	372.26
1348		Ph	391.471	392.4
1349		OCH_2Ph	421.497	422.46
1350		CO_2CH_3	373.409	374.21
1351		$CH_2CO_2CH_2Ph$	463.534	464.48
1352		tBu	333.476	334.31
1353		Ph	353.466	354.42
1354		Ch	359.514	360.39
1355		OCH_2Ph	383.492	384.53
1356		CO_2CH_3	335.404	336.28
1357		$CH_2CO_2CH_2Ph$	425.529	426.48
1358		tBu	319.449	320.28
1359		Ph	339.439	340.39
1360		Ch	345.487	346.37
1361		OCH_2Ph	369.465	370.52
1362		CO_2CH_3	321.377	322.17
1363		$CH_2CO_2CH_2Ph$	411.502	412.48

1364		tBu	305.422	306.25
1365		Ph	325.412	326.36
1366		Ch	331.46	332.36
1367		OCH_2Ph	355.438	356.49
1368		CO_2CH_3	307.35	308.22
1369		$CH_2CO_2CH_2Ph$	397.475	398.49
1370		tBu	291.395	292.25
1371		Ph	311.385	312.37
1372		Ch	317.433	318.32
1373		OCH_2Ph	341.411	342.46
1374		CO_2CH_3	293.323	294.19
1375		$CH_2CO_2CH_2Ph$	383.448	384.5
1376		tBu	333.476	334.3
1377		Ph	353.466	354.38
1378		Ch	359.514	360.4
1379		OCH_2Ph	383.492	384.56
1380		CO_2CH_3	335.404	336.22
1381		$CH_2CO_2CH_2Ph$	425.529	426.48
1382		tBu	307.438	308.26
1383		Ph	327.428	328.37
1384		Ch	333.476	334.39
1385		OCH_2Ph	357.454	358.48
1386		CO_2CH_3	309.366	310.58
1387		$CH_2CO_2CH_2Ph$	399.491	400.54

1388		tBu	321.465	322.29
1389		Ph	341.455	342.42
1390		Ch	347.503	348.39
1391		OCH_2Ph	371.481	372.52
1392		CO_2CH_3	323.393	324.24
1393		$CH_2CO_2CH_2Ph$	413.518	414.51
1394		tBu	321.465	322.31
1395		Ph	341.455	342.42
1396		OCH_2Ph	371.481	372.51
1397		CO_2CH_3	323.393	324.28
1398		$CH_2CO_2CH_2Ph$	413.518	414.49

1399		tBu	349.519	350.33
1400		Ph	369.509	370.44
1401		Ch	375.557	376.43
1402		OCH_2Ph	399.535	400.55
1403		CO_2CH_3	351.447	352.3
1404		$CH_2CO_2CH_2Ph$	441.572	442.55
1405		tBu	337.42	338.26
1406		Ph	357.41	358.36
1407		Ch	363.458	364.36
1408		OCH_2Ph	387.436	388.42
1409		CO_2CH_3	339.348	340.14
1410		tBu	393.528	394.32
1411		Ph	413.518	414.4
1412		Ch	419.566	420.4
1413		OCH_2Ph	443.544	444.5
1414		CO_2CH_3	395.456	396.25
1415		$CH_2CO_2CH_2Ph$	485.581	486.52
1416		tBu	411.424	412.22
1417		Ph	431.414	432.29
1418		Ch	437.462	438.29
1419		OCH_2Ph	461.44	462.46
1420		CO_2CH_3	413.352	414.14
1421		$CH_2CO_2CH_2Ph$	503.477	504.44
1422		tBu	370.497	371.28
1423		Ph	390.487	391.42
1424		Ch	396.535	397.39
1425		OCH_2Ph	420.513	421.44
1426		$CH_2CO_2CH_2Ph$	462.55	463.51
1427		tBu	328.416	329.27
1428		Ph	348.406	349.37
1429		Ch	354.454	355.32
1430		OCH_2Ph	378.432	379.47
1431		CO_2CH_3	330.344	331.13
1432		$CH_2CO_2CH_2Ph$	420.469	421.43

1433		Ch	354.454	355.35
1434		OCH_2Ph	378.432	379.53
1435		CO_2CH_3	330.344	331.14
1436		$CH_2CO_2CH_2Ph$	420.469	421.46
1437		tBu	385.552	386.32
1438		Ph	405.542	406.45
1439		Ch	411.59	412.42
1440		OCH_2Ph	435.568	436.51
1441		CO_2CH_3	387.48	388.29
1442		$CH_2CO_2CH_2Ph$	477.605	478.53
1443		tBu	381.398	382.21
1444		Ph	401.388	402.35
1445		Ch	407.436	408.3
1446		OCH_2Ph	431.414	432.37
1447		CO_2CH_3	383.326	384.16
1448		$CH_2CO_2CH_2Ph$	473.451	474.46
1449		Ph	367.471	368.34
1450		Ch	373.519	374.35
1451		OCH_2Ph	397.497	398.43
1452		CO_2CH_3	349.409	350.17
1453		$CH_2CO_2CH_2Ph$	439.534	440.45
1454		tBu	357.454	358.26
1455		Ph	377.444	378.39
1456		OCH_2Ph	407.47	408.48
1457		CO_2CH_3	359.382	360.23
1458		$CH_2CO_2CH_2Ph$	449.507	450.49
1459		tBu	363.408	364.22
1460		Ph	383.398	384.34
1461		Ch	389.446	390.34
1462		OCH_2Ph	413.424	414.46
1463		CO_2CH_3	365.336	366.13
1464		$CH_2CO_2CH_2Ph$	455.461	456.44
1465		tBu	369.509	370.3
1466		Ph	389.499	390.43
1467		Ch	395.547	396.41
1468		OCH_2Ph	419.525	420.48
1469		CO_2CH_3	371.437	372.23
1470		$CH_2CO_2CH_2Ph$	461.562	462.52

1471		tBu	333.454	334.22
1472		Ph	353.444	354.3
1473		Ch	359.492	360.32
1474		OCH_2Ph	383.47	384.46
1475		CO_2CH_3	335.382	336.09
1476		$CH_2CO_2CH_2Ph$	425.507	426.4

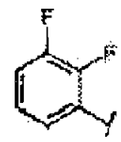
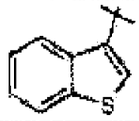
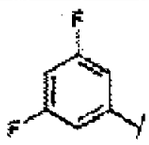
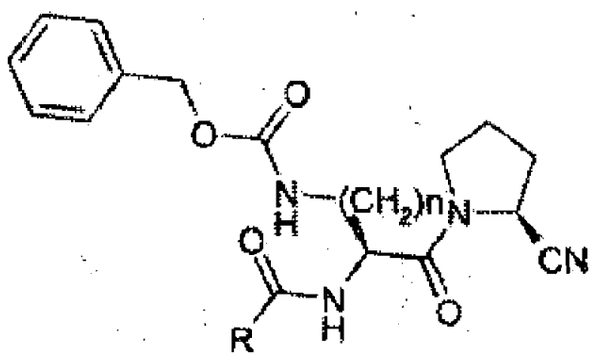
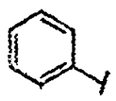
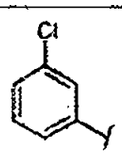
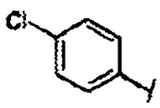
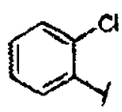
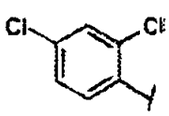
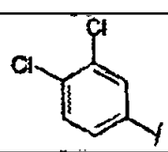
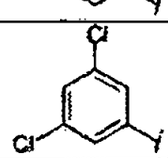
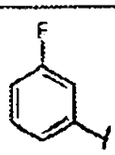
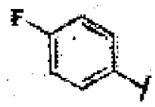
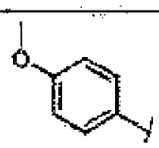
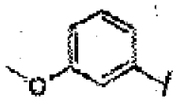
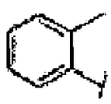
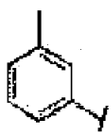
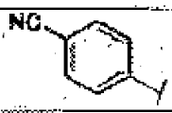
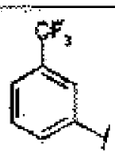
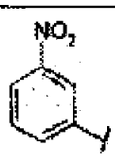
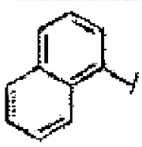
1477		tBu	363.408	364.23
1478		Ph	383.398	384.35
1479		Ch	389.446	390.37
1480		OCH_2Ph	413.424	414.44
1481		CO_2CH_3	365.336	366.09
1482		$CH_2CO_2CH_2Ph$	455.461	456.46
1483		tBu	383.514	384.22
1484		$CH_2CO_2CH_2Ph$	475.567	476.43
1485		tBu	363.408	364.22
1486		Ph	383.398	384.3
1487		OCH_2Ph	413.424	414.42
1488		$CH_2CO_2CH_2Ph$	455.461	456.43

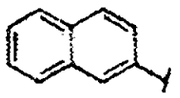
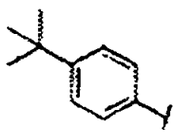
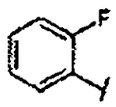
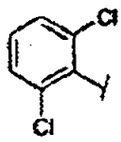
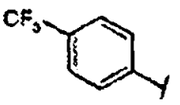
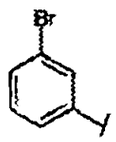
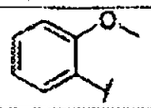
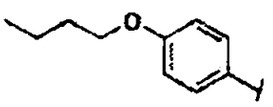
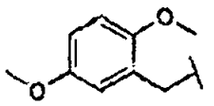
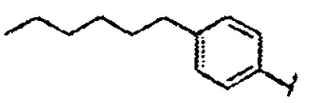
TABLA 8

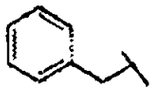
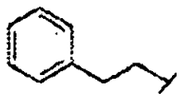


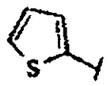
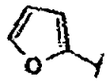
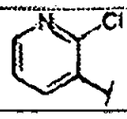
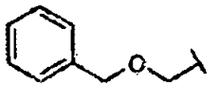
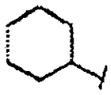
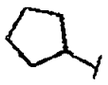
Ejemplo No	R	n	Peso Mol	[M+H]+
1489	CH_3	2	372.425	373.3
1490		1	358.398	359.2
1491		2	434.496	435.27
1492		1	420.469	421.2
1493		3	448.523	449.45
1494		4	462.55	463.42
1495		2	468.941	469.22
1496		1	454.914	455.16
1497		3	482.968	483.3
1498		4	496.995	497.37
1499		2	468.941	469.3
1500		1	454.914	455.17
1501		3	482.968	483.32
1502		4	496.995	497.36
1503		2	468.941	469.24
1504		1	454.914	455.18
1505		3	482.968	483.34
1506		4	496.995	497.4
1507		2	503.386	503.24
1508		1	489.359	489.1
1509		3	517.413	517.32
1510		4	531.44	531.36

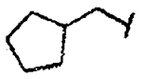
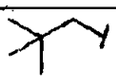
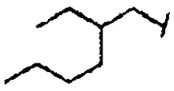
1511		2	503.386	503.21
1512		1	489.359	489.1
1513		4	531.44	531.34
1514		3	517.413	517.33
1515		4	531.44	531.33
1516		2	452.486	453.33
1517		1	438.459	439.18
1518		3	466.513	467.39
1519		4	480.54	481.41

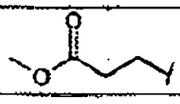
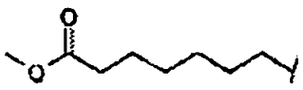
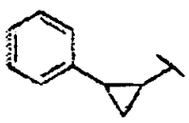
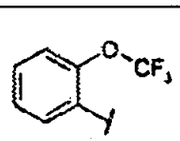
1520		2	452.486	453.33
1521		1	438.459	439.2
1522		3	466.513	467.35
1523		4	480.54	481.38
1524		2	464.522	465.34
1525		1	450.495	451.21
1526		4	492.576	493.43
1527		2	464.522	465.35
1528		1	450.495	451.21
1529		3	478.549	479.37
1530		2	448.523	449.28
1531		1	434.496	435.2
1532		3	462.55	463.49
1533		4	476.577	477.43
1534		2	448.523	449.29
1535		1	434.496	435.21
1536		3	462.55	463.41
1537		4	476.577	477.41
1538		2	448.523	449.27
1539		1	434.496	435.22
1540		3	462.55	463.38
1541		4	476.577	477.43
1542		3	473.533	474.39
1543		4	487.56	488.41
1544		2	502.493	503.33
1545		1	488.466	489.16
1546		3	516.52	517.35
1547		4	530.547	531.41
1548		2	479.493	480.31
1549		1	465.466	466.19
1550		3	493.52	494.35
1551		4	507.547	508.4
1552		2	484.556	485.34
1553		1	470.529	471.2
1554		3	498.583	499.41
1555		4	512.61	513.43

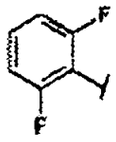
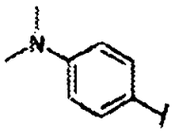
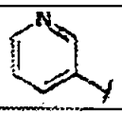
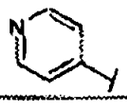
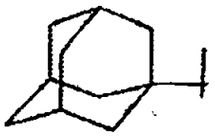
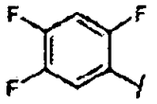
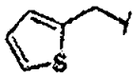
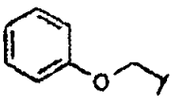
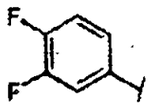
1556		2	484.556	485.35
1557		1	470.529	471.2
1558		3	498.583	499.41
1559		4	512.61	513.45
1560		2	490.604	491.39
1561		1	476.577	477.25
1562		3	504.631	505.44
1563		4	518.658	519.5
1564		2	452.486	453.33
1565		1	438.459	439.18
1566		3	466.513	467.33
1567		4	480.54	481.4
1568		2	503.386	503.23
1569		1	489.359	489.09
1570		3	517.413	517.28
1571		4	531.44	531.35
1572		2	502.493	503.35
1573		1	488.466	489.16
1574		3	516.52	517.4
1575		4	530.547	531.4
1576		2	513.397	513.22
1577		1	499.37	499.1
1578		3	527.424	527.27
1579		4	541.451	541.32
1580		3	478.549	479.4
1581		4	492.576	493.4
1582		2	506.603	507.34
1583		1	492.576	493.25
1584		3	520.63	521.46
1585		4	534.657	535.49
1586		2	508.575	509.36
1587		1	494.548	495.23
1588		3	522.602	523.44
1589		4	536.629	537.44
1590		2	518.658	519.42
1591		1	504.631	505.31
1592		3	532.685	533.43
1593		4	546.712	547.49

1594		2	448.523	449.29
1595		1	434.496	435.21
1596		3	462.55	463.4
1597		4	476.577	477.43
1598		2	462.55	463.36
1599		1	448.523	449.24
1600		3	476.577	477.4
1601		4	490.604	491.45

1602		2	440.522	441.28
1603		1	426.495	427.16
1604		3	454.549	455.33
1605		4	468.576	469.39
1606		2	424.457	425.24
1607		1	410.43	411.19
1608		3	438.484	439.32
1609		4	452.511	453.41
1610		3	483.956	484.34
1611		4	497.983	498.4
1612		2	478.549	479.35
1613		1	464.522	465.2
1614		3	492.576	493.41
1615		4	506.603	507.45
1616		2	440.544	441.31
1617		1	426.517	427.24
1618		3	454.571	455.44
1619		4	468.598	469.45
1620		2	426.517	427.29
1621		1	412.49	413.24
1622		3	440.544	441.43
1623		4	454.571	455.45
1624		2	412.49	413.3
1625		1	398.463	399.23
1626		3	426.517	427.4
1627		4	440.544	441.44

1628		2	398.463	399.29
1629		1	384.436	385.23
1630		3	412.49	413.34
1631		4	426.517	427.39
1632		2	440.544	441.3
1633		1	426.517	427.24
1634		3	454.571	455.39
1635		4	468.598	469.42
1636		2	414.506	415.29
1637		1	400.479	401.25
1638		3	428.533	429.39
1639		4	442.56	443.46
1640		3	442.56	443.44
1641		4	456.587	457.47
1642		1	414.506	415.24
1643		3	442.56	443.42
1644		4	456.587	457.48
1645		2	456.587	457.43
1646		1	442.56	443.28
1647		3	470.614	471.46
1648		4	484.641	485.48

1649		3	458.515	459.41
1650		4	472.542	473.43
1651		1	486.569	487.24
1652		3	514.623	515.41
1653		4	528.65	529.5
1654		2	474.561	475.38
1655		1	460.534	461.24
1656		3	488.588	489.4
1657		4	502.615	503.45
1658		2	518.492	519.3
1659		1	504.465	505.19
1660		3	532.519	533.37
1661		4	546.546	547.39

1662		2	470.476	471.31
1663		1	456.449	457.18
1664		3	484.503	485.35
1665		4	498.53	499.42
1666		2	477.565	478.36
1667		1	463.538	464.23
1668		3	491.592	492.45
1669		4	505.619	506.42
1670		3	449.511	450.4
1671		4	463.538	464.42
1672		3	449.511	450.39
1673		4	463.538	464.38
1674		2	492.62	493.41
1675		1	478.593	479.27
1676		4	520.674	521.51
1677		2	488.466	489.29
1678		1	474.439	475.16
1679		3	502.493	503.35
1680		4	516.52	517.42
1681		2	454.549	455.3
1682		1	440.522	441.14
1683		3	468.576	469.37
1684		4	482.603	483.37
1685		2	464.522	465.3
1686		1	450.495	451.2
1687		3	478.549	479.39
1688		4	492.576	493.42
1689		2	470.476	471.32
1690		1	456.449	457.19
1691		3	484.503	485.34
1692		4	498.53	499.39

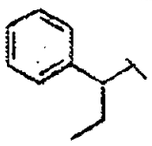
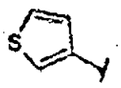
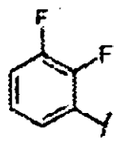
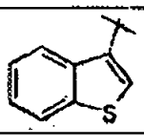
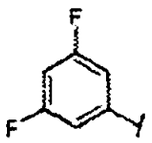
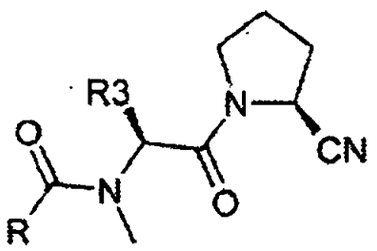
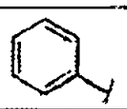
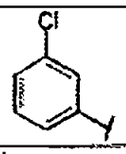
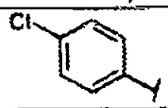
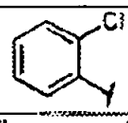
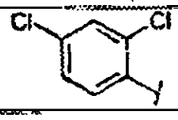
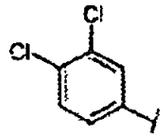
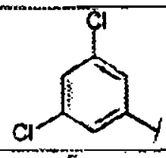
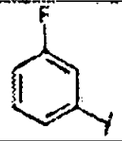
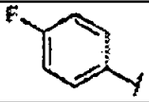
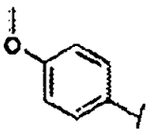
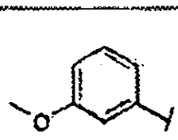
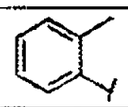
1693		2	476.577	477.38
1694		1	462.55	463.23
1695		3	490.604	491.41
1696		4	504.631	505.46
1697		2	440.522	441.27
1698		1	426.495	427.15
1699		3	454.549	455.32
1700		4	468.576	469.36
1701		2	470.476	471.25
1702		1	456.449	457.18
1703		3	484.503	485.37
1704		4	498.53	499.39
1705		3	504.609	505.37
1706		2	470.476	471.3
1707		1	456.449	457.18
1708		3	484.503	485.38
1709		4	498.53	499.39

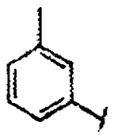
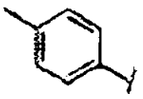
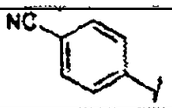
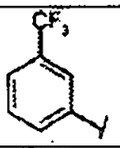
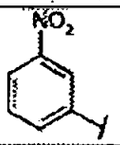
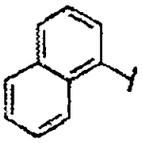
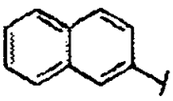
TABLA 9

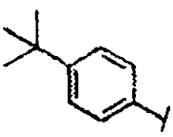
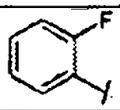
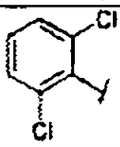
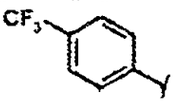


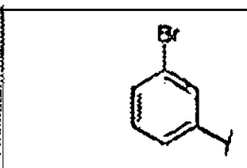
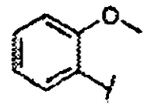
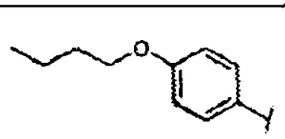
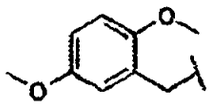
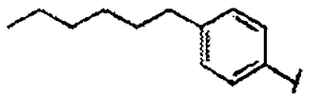
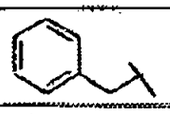
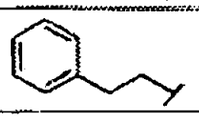
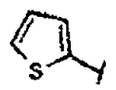
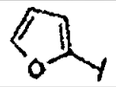
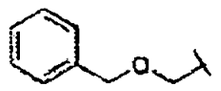
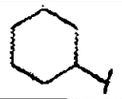
Ejemplo No	R	R3	Peso Mol	(M+H)+
1710	CH_3	H	209.249	209.36
1711		Me	223.276	223.34
1712		H	271.32	272.36

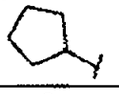
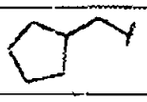
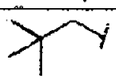
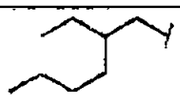
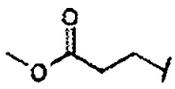
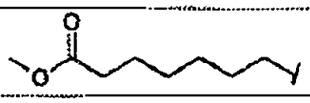
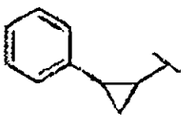
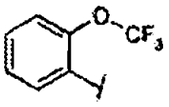
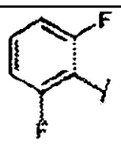
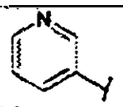
1713		H	305.765	306.25
1714		CH_2Ph	395.89	396.33
1715		H	305.765	306.27
1716		CH_2Ph	395.89	396.31
1717		H	305.765	306.29
1718		CH_2Ph	395.89	396.28
1719		H	340.21	340.23
1720		CH_2Ph	430.335	430.21

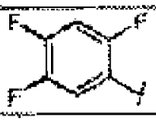
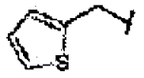
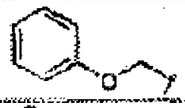
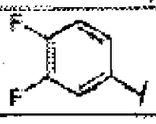
1721		H	340.21	340.23
1722		Me	354.237	354.25
1723		secBu	396.318	396.15
1724		CH_2Ph	430.335	430.2
1725		H	340.21	340.24
1726		Me	354.237	354.24
1727		CH_2Ph	430.335	430.28
1728		H	289.31	290.32
1729		CH_2Ph	379.435	380.32
1730		H	289.31	290.28
1731		CH_2Ph	379.435	380.32
1732		H	301.346	302.37
1733		Me	315.373	316.34
1734		secBu	357.454	358.27
1735		CH_2Ph	391.471	392.36
1736		H	301.346	302.31
1737		Me	315.373	316.33
1738		secBu	357.454	358.25
1739		CH_2Ph	391.471	392.37
1740		H	285.347	286.33
1741		CH_2Ph	375.472	376.34

1742		H	285.347	286.35
1743		Me	299.374	300.33
1744		secBu	341.455	342.24
1745		CH_2Ph	375.472	376.36
1746		H	285.347	286.33
1747		Me	299.374	300.32
1748		CH_2Ph	375.472	376.36
1749		H	296.33	297.29
1750		CH_2Ph	386.455	387.27
1751		H	339.317	340.32
1752		CH_2Ph	429.442	430.29
1753		H	316.317	317.31
1754		Me	330.344	331.35
1755		CH_2Ph	406.442	407.31
1756		H	321.38	322.33
1757		Me	335.407	336.35
1758		CH_2Ph	411.505	412.32
1759		H	321.38	322.33
1760		Me	335.407	336.37
1761		secBu	377.488	378.31
1762		CH_2Ph	411.505	412.31

1763		H	327.428	328.38
1764		Me	341.455	342.37
1765		secBu	383.536	384.31
1766		CH_2Ph	417.553	418.4
1767		H	289.31	290.32
1768		CH_2Ph	379.435	380.32
1769		H	340.21	340.24
1770		CH_2Ph	430.335	430.25
1771		H	339.317	340.29
1772		secBu	395.425	396.3
1773		CH_2Ph	429.442	430.31

1774		H	350.221	350.27
1775		Me	364.248	364.22
1776		secBu	406.329	406.2
1777		CH_2Ph	440.346	440.17
1778		H	301.346	302.3
1779		Me	315.373	316.4
1780		CH_2Ph	391.471	392.35
1781		H	343.427	344.39
1782		Me	357.454	358.38
1783		secBu	399.535	400.32
1784		CH_2Ph	433.552	434.36
1785		H	345.399	346.36
1786		Me	359.426	360.33
1787		CH_2Ph	435.524	436.37
1788		H	355.482	356.42
1789		Me	369.509	370.4
1790		secBu	411.59	412.34
1791		CH_2Ph	445.607	446.42
1792		H	285.347	286.32
1793		CH_2Ph	375.472	376.34
1794		H	299.374	300.34
1795		CH_2Ph	389.499	390.36
1796		H	277.346	278.28
1797		Me	291.373	292.25
1798		CH_2Ph	367.471	368.3
1799		H	261.281	262.34
1800		CH_2Ph	351.406	352.32
1801		H	315.373	316.34
1802		Me	329.4	330.38
1803		secBu	371.481	372.3
1804		CH_2Ph	405.498	406.31
1805		H	277.368	278.38

1806		H	263.341	264.38
1807		CH_2Ph	353.466	354.34
1808		H	249.314	250.38
1809		CH_2Ph	339.439	340.32
1810		H	235.287	236.33
1811		CH_2Ph	325.412	326.34
1812		H	277.368	278.38
1813		CH_2Ph	367.493	368.34
1814		H	251.33	252.36
1815		CH_2Ph	341.455	342.31
1816		H	265.357	266.42
1817		CH_2Ph	355.482	356.3
1818		H	265.357	266.38
1819		CH_2Ph	355.482	356.34
1820		H	293.411	294.42
1821		CH_2Ph	383.536	384.42
1822		H	281.312	282.37
1823		Me	295.339	296.37
1824		CH_2Ph	371.437	372.34
1825		H	337.42	338.37
1826		CH_2Ph	427.545	428.39
1827		H	311.385	312.34
1828		Me	325.412	326.29
1829		secBu	367.493	368.26
1830		CH_2Ph	401.51	402.37
1831		H	355.316	356.3
1832		secBu	411.424	412.22
1833		CH_2Ph	445.441	446.3
1834		H	307.3	308.3
1835		CH_2Ph	397.425	398.3
1836		Me	286.335	287.32
1837		CH_2Ph	362.433	363.33

1838		H	329.444	330.43
1839		Me	343.471	344.37
1840		CH_2Ph	419.569	420.41
1841		H	325.29	326.26
1842		CH_2Ph	415.415	416.26
1843		H	291.373	292.28
1844		CH_2Ph	381.498	382.27
1845		H	301.346	302.32
1846		CH_2Ph	391.471	392.34
1847		H	307.3	308.31
1848		CH_2Ph	397.425	398.29

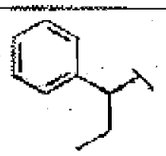
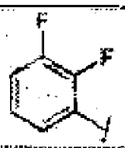
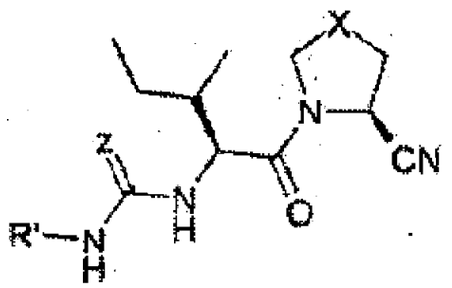
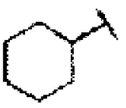
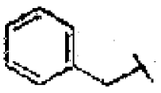
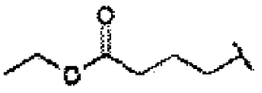
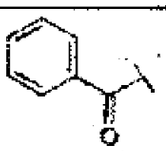
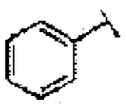
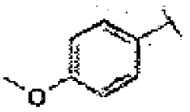
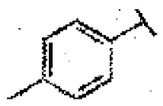
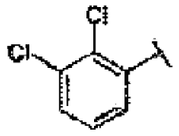
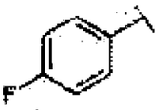
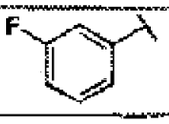
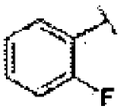
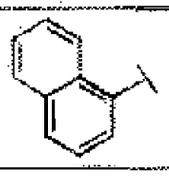
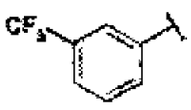
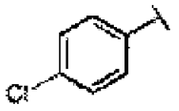
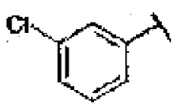
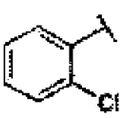
1849		H	313.401	314.37
1850		CH_2Ph	403.526	404.42
1851		H	277.346	278.29
1852		Me	291.373	292.29
1853		CH_2Ph	367.471	368.26
1854		H	307.3	308.3
1855		CH_2Ph	397.425	398.32

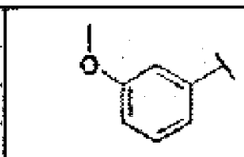
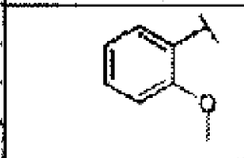
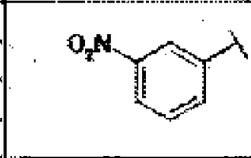
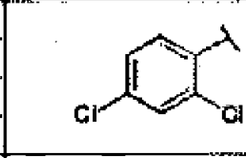
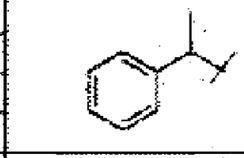
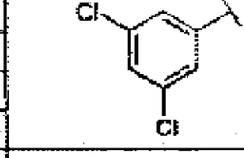
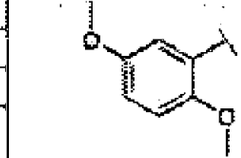
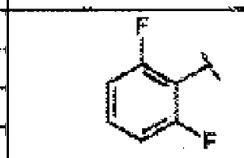
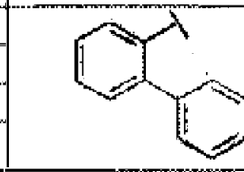
TABLA 10

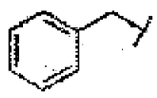
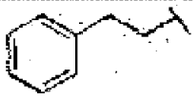


Ejemplo No	R'	Z	X	Peso Mol	[M+H]+
1855	Et	O	CH_2CH_2	294.399	295.14
1856		O	S	298.409	299.16
1857	iPr	O	CH_2	294.399	295.51
1858		O	CH_2CH_2	308.426	309.21
1859		O	CF_2	330.379	331.49
1860	nHex	O	CH_2	336.48	337.56
1861		O	CH_2CH_2	350.507	351.29
1862		O	S	354.517	355.2
1863		O	CF_2	372.46	373.53
1864		O	CH_2	334.464	335.55
1865		O	CH_2CH_2	348.491	349.27
1866		O	S	352.501	353.2
1867		O	CF_2	370.444	371.54
1868		O	CH_2	342.443	343.52
1869		O	CH_2CH_2	356.47	357.22
1870		O	S	360.48	361.16
1871		O	CF_2	378.423	379.5
1872		O	CH_2	352.435	353.5
1873		O	CH_2CH_2	366.462	367.26
1874		O	S	370.472	371.16
1875		O	CF_2	388.415	389.49
1876		O	CH_2CH_2	370.453	371.21
1877		O	S	374.463	375.14

1878		O	CH_2	328.416	329.5
1879		O	CH_2CH_2	342.443	343.24
1880		O	S	346.453	347.15
1881		O	CF_2	364.396	365.46
1882		O	CH_2	358.442	359.5
1883		O	CH_2CH_2	372.469	373.21
1884		O	S	376.479	377.22
1885		O	CF_2	394.422	395.48

1886		O	CH_2	342.443	343.51
1887		O	CH_2CH_2	356.47	357.23
1888		O	S	360.48	361.37
1889		O	CF_2	378.423	379.52
1890		O	CH_2	397.306	397.47
1891		O	CH_2CH_2	411.333	411.15
1892		O	S	415.343	415.06
1893		O	CF_2	433.286	433.34
1894		O	CH_2	346.406	347.5
1895		O	CH_2CH_2	360.433	361.18
1896		O	S	364.443	365.12
1897		O	CF_2	382.386	383.46
1898		O	CH_2CH_2	360.433	361.18
1899		O	CH_2	346.406	347.43
1900		O	CH_2CH_2	360.433	361.22
1901		O	S	364.443	365.15
1902		O	CF_2	382.386	383.5
1903		O	CH_2	378.476	379.5
1904		O	CH_2CH_2	392.503	393.23
1905		O	S	396.513	397.2
1906		O	CF_2	414.456	415.47
1907		O	CH_2	396.413	397.49
1908		O	CH_2CH_2	410.44	411.21
1909		O	S	414.45	415.15
1910		O	CF_2	432.393	433.43
1911		O	CH_2	362.861	363.45
1912		O	CH_2CH_2	376.888	377.18
1913		O	S	380.898	381.12
1914		O	CF_2	398.841	399.43
1915		O	CH_2	362.861	363.47
1916		O	CH_2CH_2	376.888	377.2
1917		O	S	380.898	381.12
1918		O	CF_2	398.841	399.45
1919		O	CH_2	362.861	363.46
1920		O	CH_2CH_2	376.888	377.19
1921		O	S	380.898	381.11
1922		O	CF_2	398.841	399.45

1923		O	CH_2	358.442	359.51
1924		O	CH_2CH_2	372.469	373.22
1925		O	S	376.479	377.17
1926		O	CF_2	394.422	395.54
1927		O	CH_2	358.442	359.54
1928		O	CH_2CH_2	372.469	373.25
1929		O	S	376.479	377.18
1930		O	CF_2	394.422	395.51
1931		O	CH_2	373.413	374.44
1932		O	CH_2CH_2	387.44	388.23
1933		O	S	391.45	392.15
1934		O	CF_2	409.393	410.45
1935		O	CH_2	397.306	397.41
1936		O	CH_2CH_2	411.333	411.10
1937		O	S	415.343	415.09
1938		O	CF_2	433.286	433.34
1939		O	CH_2	356.47	357.54
1940		O	CH_2CH_2	370.497	371.25
1941		O	S	374.507	375.19
1942		O	CF_2	392.45	393.52
1943		O	CH_2	397.306	397.42
1944		O	CH_2CH_2	411.333	411.15
1945		O	S	415.343	415.05
1946		O	CF_2	433.286	433.38
1947		O	CH_2	388.468	389.53
1948		O	CH_2CH_2	402.495	403.25
1949		O	S	406.505	407.15
1950		O	CF_2	424.448	425.46
1951		O	CH_2	364.396	365.49
1952		O	CH_2CH_2	378.423	379.2
1953		O	S	382.433	383.14
1954		O	CF_2	400.376	401.46
1955		O	CH_2	404.514	405.51
1956		O	CH_2CH_2	418.541	419.23
1957		O	S	422.551	423.19
1958		O	CF_2	440.494	441.49

1959	nPr	S	CH_2	310.464	311.48
1960		S	CH_2CH_2	324.491	325.22
1961		S	S	328.501	329.11
1962		S	CF_2	346.444	347.49
1963		S	CH_2	358.508	359.5
1964		S	CH_2CH_2	372.535	373.19
1965		S	S	376.545	377.16
1966		S	CF_2	394.488	395.46
1967		S	CH_2CH_2	386.562	387.22
1968		S	S	390.572	391.17
1969		S	CF_2	408.515	409.45

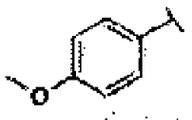
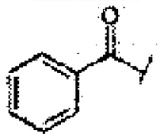
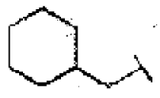
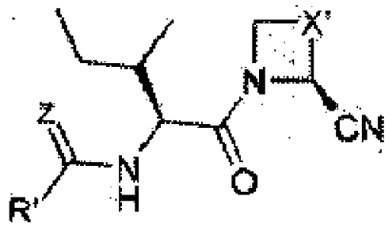
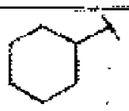
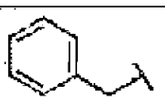
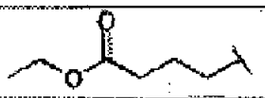
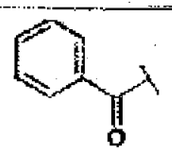
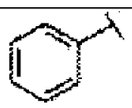
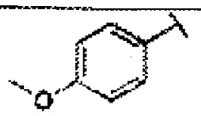
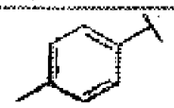
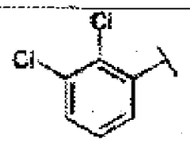
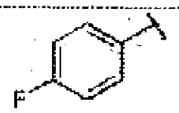
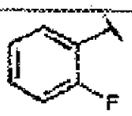
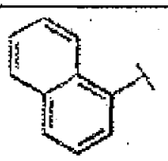
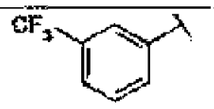
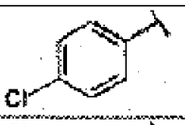
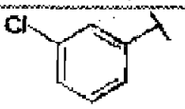
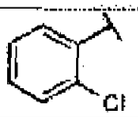
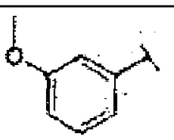
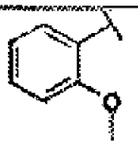
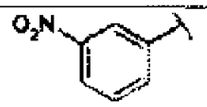
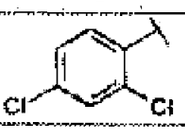
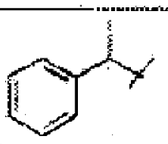
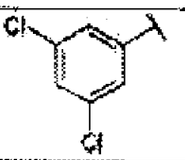
1970		S	CH_2	374.507	375.49
1971		S	CH_2CH_2	388.534	389.25
1972		S	S	392.544	393.15
1973		S	CF_2	410.487	411.43
1974		S	CH_2	372.491	373.47
1975		S	CH_2CH_2	386.518	387.2
1976		S	S	390.528	391.1
1977		S	CF_2	408.471	409.42
1978		S	CH_2	336.502	337.52
1979		S	CH_2CH_2	350.529	351.19
1980		S	S	354.539	355.16
1981		S	CF_2	372.482	373.48
1982		S	CH_2	364.556	365.59
1983		S	CH_2CH_2	378.583	379.24
1984		S	S	382.593	383.19
1985		S	CF_2	400.536	401.52

TABLA 11



Ejemplo No	R'	Z	X'	Peso Mol	[M+H]+
1986	Et	O	CH_2	266.345	267.53
1987		O	-CH=CH-	278.356	279.46
1988	iPr	O	CH_2	280.372	281.53
1989		O	-CH=CH-	292.383	293.49
1990	nHex	O	CH_2	322.453	323.53
1991		O	-CH=CH-	334.464	335.52
1992		O	CH_2	320.437	321.53
1993		O	-CH=CH-	332.448	333.49
1994		O	CH_2	328.416	329.48
1995		O	-CH=CH-	340.427	341.51
1996		O	CH_2	338.408	339.57
1997		O	-CH=CH-	350.419	351.5
1998		O	CH_2	342.399	343.59
1999		O	CH_2	314.389	315.48
2000		O	-CH=CH-	326.4	327.49
2001		O	CH_2	344.415	345.49
2002		O	-CH=CH-	356.426	357.49
2003		O	CH_2	328.416	329.49
2004		O	-CH=CH-	340.427	341.5
2005		O	CH_2	383.279	383.48
2006		O	-CH=CH-	395.29	395.4
2007		O	CH_2	332.379	333.48
2008		O	-CH=CH-	344.39	345.48
2009		O	CH_2	332.379	333.48
2010		O	-CH=CH-	344.39	345.47

2011		O	CH_2	364.449	365.53
2012		O	-CH=CH-	376.46	377.52
2013		O	CH_2	382.386	383.46
2014		O	-CH=CH-	394.397	395.48
2015		O	CH_2	348.834	349.45
2016		O	-CH=CH-	360.845	361.43
2017		O	CH_2	348.834	349.47
2018		O	-CH=CH-	360.845	361.43
2019		O	CH_2	348.834	349.46
2020		O	-CH=CH-	360.845	361.45
2021		O	CH_2	344.415	345.53
2022		O	-CH=CH-	356.426	357.5
2023		O	CH_2	344.415	345.53
2024		O	-CH=CH-	356.426	357.49
2025		O	CH_2	359.386	360.47
2026		O	-CH=CH-	371.397	372.47
2027		O	CH_2	383.279	383.42
2028		O	-CH=CH-	395.29	395.41

2029		O	CH_2	342.443	343.47
2030		O	-CH=CH-	354.454	355.49
2031		O	CH_2	383.279	383.43
2032		O	-CH=CH-	395.29	395.42

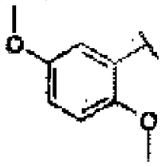
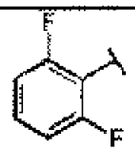
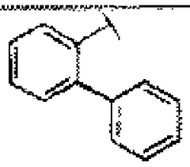
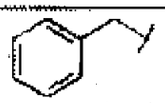
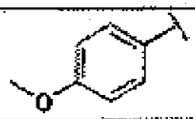
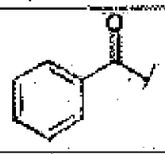
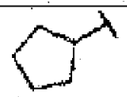
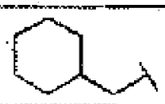
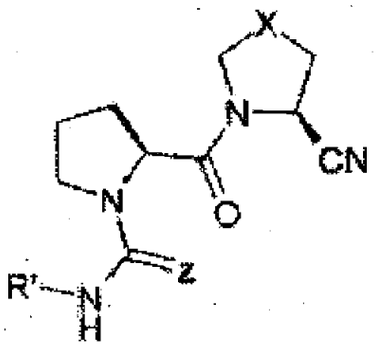
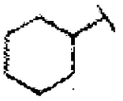
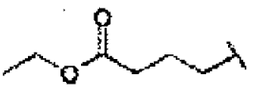
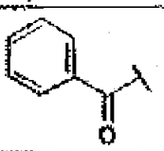
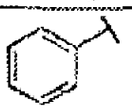
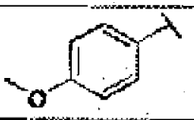
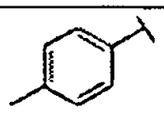
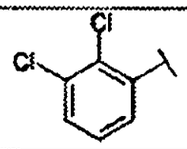
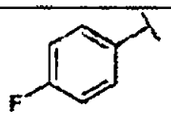
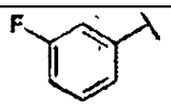
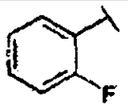
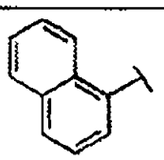
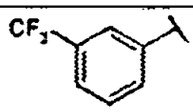
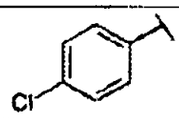
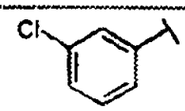
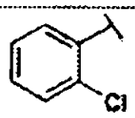
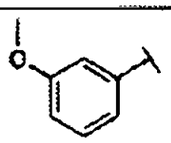
2033		O	CH_2	374.441	375.54
2034		O	-CH=CH-	386.452	387.54
2035		O	CH_2	350.369	351.46
2036		O	-CH=CH-	362.38	363.44
2037		O	CH_2	390.487	391.56
2038		O	-CH=CH-	402.498	403.51
2039	nPr	S	CH_2	296.437	297.49
2040		S	-CH=CH-	308.449	309.44
2041		S	CH_2	344.481	345.47
2042		S	-CH=CH-	356.492	357.47
2043		S	CH_2	358.508	359.49
2044		S	-CH=CH-	370.519	371.52
2045		S	CH_2	360.48	361.45
2046		S	-CH=CH-	372.491	373.47
2047		S	CH_2	358.464	359.49
2048		S	-CH=CH-	370.475	371.43
2049		S	CH_2	322.475	323.45
2050		S	-CH=CH-	334.486	335.46
2051		S	CH_2	350.529	351.57
2052		S	-CH=CH-	362.54	363.53

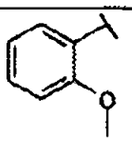
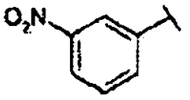
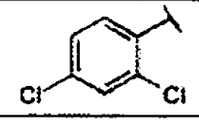
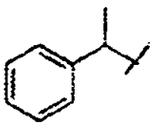
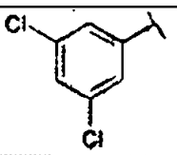
TABLA 12



Ejemplo No	R'	Z	X	Peso Mol	(M+H)+
2053	Et	O	CH_2	264.329	265.11
2054		O	CF_2	300.309	301.42
2055		O	CH_2CH_2	278.356	279.25
2056		O	CF_2	314.336	315.44
2057		O	CH_2CH_2	292.383	293.26
2058	nHex	O	CH_2	320.437	321.19
2059		O	CF_2	356.417	357.5
2060		O	CH_2CH_2	334.464	335.32
2061		O	CH_2	318.421	319.16
2062		O	CF_2	354.401	355.49
2063		O	CH_2CH_2	332.448	333.31
2064		O	CH_2	326.4	327.14
2065		O	CF_2	362.38	363.47
2066		O	CH_2CH_2	340.427	341.26
2067		O	CH_2	336.392	337.16
2068		O	CF_2	372.372	373.48
2069		O	CH_2CH_2	350.419	351.25
2070		O	CH_2	276.34	331.41
2071		O	CH_2	340.383	341.1
2072		O	CH_2CH_2	354.41	355.26
2073		O	CH_2	312.373	313.09
2074		O	CF_2	348.353	349.44
2075		O	CH_2CH_2	326.4	327.28
2076		O	CH_2	342.399	343.24
2077		O	CF_2	378.379	379.48
2078		O	CH_2CH_2	356.426	357.27

2079		O	CH_2	326.4	327.14
2080		O	CF_2	362.38	363.49
2081		O	CH_2CH_2	340.427	341.29
2082		O	CH_2	381.263	381.09
2083		O	CF_2	417.243	417.24
2084		O	CH_2CH_2	395.29	395.17

2085		O	CH_2	330.363	331.14
2086		O	CF_2	366.343	367.43
2087		O	CH_2CH_2	344.39	345.27
2088		O	CH_2	330.363	330.98
2089		O	CH_2CH_2	344.39	345.25
2090		O	CH_2	330.363	331.11
2091		O	CF_2	366.343	367.43
2092		O	CH_2CH_2	344.39	345.29
2093		O	CH_2	362.433	363.26
2094		O	CF_2	398.413	399.46
2095		O	CH_2CH_2	376.46	377.28
2096		O	CH_2	380.37	381.04
2097		O	CF_2	416.35	417.43
2098		O	CH_2CH_2	394.397	396.28
2099		O	CH_2	346.818	347.04
2100		O	CF_2	382.798	383.44
2101		O	CH_2CH_2	360.845	361.25
2102		O	CH_2	346.818	347.1
2103		O	CF_2	382.798	383.42
2104		O	CH_2CH_2	360.845	361.23
2105		O	CH_2	346.818	347.1
2106		O	CF_2	382.798	383.46
2107		O	CH_2CH_2	360.845	361.24
2108		O	CH_2	342.399	343.18
2109		O	CF_2	378.379	419.17
2110		O	CH_2CH_2	356.426	357.28

2111		O	CH_2	342.399	343.24
2112		O	CF_2	378.379	379.46
2113		O	CH_2CH_2	356.426	357.28
2114		O	CH_2	357.37	358.22
2115		O	CF_2	393.35	394.43
2116		O	CH_2CH_2	371.397	372.27
2117		O	CH_2	381.263	381.1
2118		O	CF_2	417.243	417.32
2119		O	CH_2CH_2	395.29	395.88
2120		O	CH_2	340.427	341.16
2121		O	CF_2	376.407	377.49
2122		O	CH_2CH_2	354.454	355.3
2123		O	CH_2	381.263	381.08
2124		O	CF_2	417.243	417.33
2125		O	CH_2CH_2	395.29	395.22

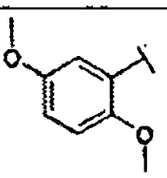
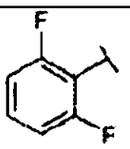
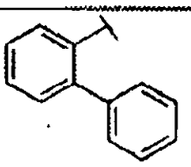
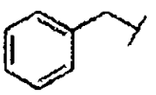
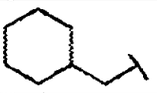
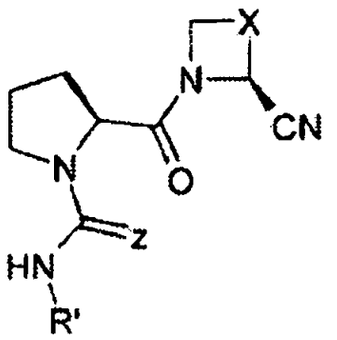
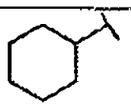
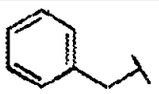
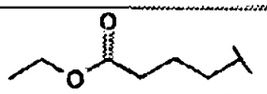
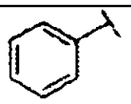
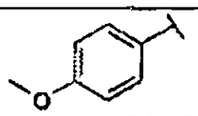
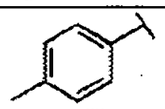
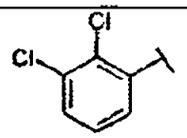
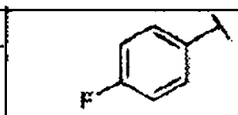
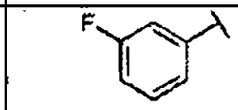
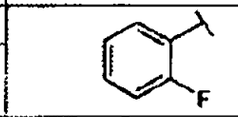
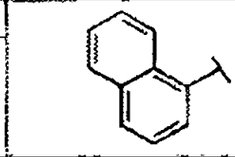
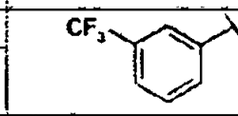
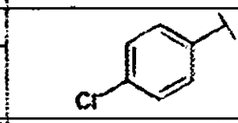
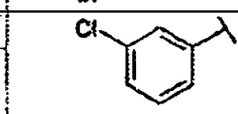
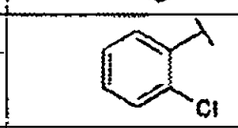
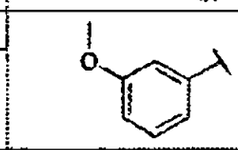
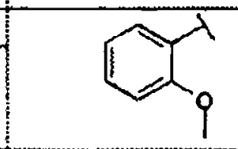
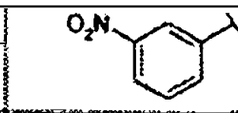
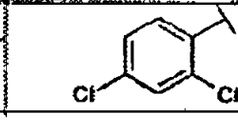
2126		O	CH_2	372.425	373.19
2127		O	CF_2	408.405	409.48
2128		O	CH_2CH_2	386.452	387.33
2129		O	CH_2	348.353	349.1
2130		O	CF_2	384.333	385.43
2131		O	CH_2CH_2	362.38	363.25
2132		O	CH_2	388.471	389.18
2133		O	CF_2	424.451	425.44
2134		O	CH_2CH_2	402.498	403.28
2135	nPr	S	CH_2	294.421	295.17
2136		S	CF_2	330.401	331.42
2137		S	CH_2	342.465	343.14
2138		S	CF_2	378.445	379.49
2139		S	CH_2CH_2	356.492	357.24
2140		S	CH_2	348.513	349.25

TABLA 13



Ejemplo No	R'	Z	X	Peso Mol	[M+H] +
2141	Et	O	-CH=CH-	262.313	263.49
2142	iPr	O	CH_2	264.329	265.53
2143		O	-CH=CH-	276.34	277.49
2144	nHex	O	CH_2	306.41	307.52
2145		O	-CH=CH-	318.421	319.49
2146		O	CH_2	304.394	305.48
2147		O	-CH=CH-	316.405	317.48
2148		O	CH_2	312.373	313.48
2149		O	-CH=CH-	324.384	325.46
2150		O	CH_2	322.365	323.49
2151		O	-CH=CH-	334.376	335.47
2152		O	CH_2	298.346	299.45
2153		O	-CH=CH-	310.357	311.44
2154		O	CH_2	328.372	329.46
2155		O	-CH=CH-	340.383	341.45
2156		O	CH_2	312.373	313.45
2157		O	-CH=CH-	324.384	325.45
2158		O	CH_2	367.236	367.43
2159		O	-CH=CH-	379.247	379.39

2160		O	CH_2	316.336	317.45
2161		O	-CH=CH-	328.347	329.44
2162		O	-CH=CH-	328.347	329.33
2163		O	CH_2	316.336	317.44
2164		O	-CH=CH-	328.347	329.45
2165		O	CH_2	348.406	349.46
2166		O	-CH=CH-	360.417	361.45
2167		O	CH_2	366.343	367.46
2168		O	-CH=CH-	378.354	379.45
2169		O	CH_2	332.791	333.42
2170		O	-CH=CH-	344.802	345.41
2171		O	CH_2	332.791	333.42
2172		O	-CH=CH-	344.802	345.39
2173		O	CH_2	332.791	333.42
2174		O	-CH=CH-	344.802	345.42
2175		O	CH_2	328.372	329.48
2176		O	-CH=CH-	340.383	341.46
2177		O	CH_2	328.372	329.46
2178		O	-CH=CH-	340.383	341.46

2179		O	CH_2	343.343	344.46
2180		O	-CH=CH-	355.354	356.44
2181		O	CH_2	367.236	367.36
2182		O	-CH=CH-	379.247	379.37

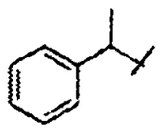
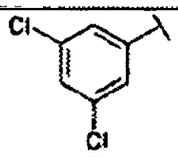
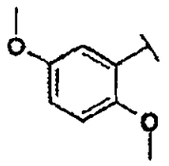
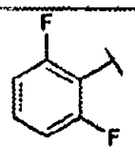
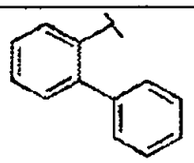
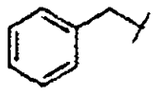
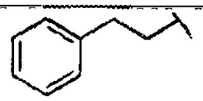
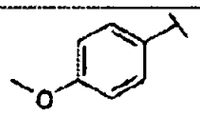
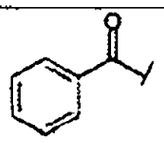
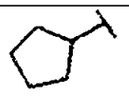
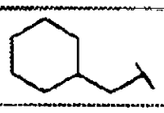
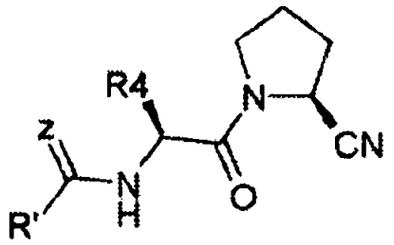
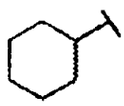
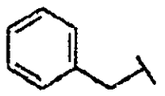
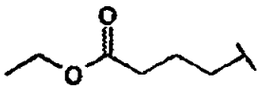
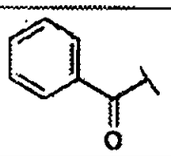
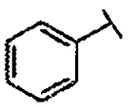
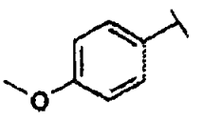
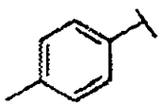
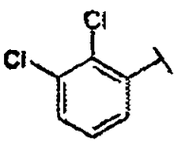
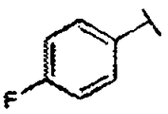
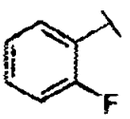
2183		O	CH_2	326.4	327.52
2184		O	-CH=CH-	338.411	339.5
2185		O	CH_2	367.236	367.41
2186		O	-CH=CH-	379.247	379.39
2187		O	CH_2	358.398	359.47
2188		O	-CH=CH-	370.409	371.5
2189		O	CH_2	334.326	335.42
2190		O	-CH=CH-	346.337	347.44
2191		O	CH_2	374.444	375.49
2192		O	-CH=CH-	386.455	387.51
2193	nPr	S	CH_2	280.394	281.47
2194		S	-CH=CH-	292.405	293.46
2195		S	CH_2	328.438	329.49
2196		S	-CH=CH-	340.449	341.45
2197		S	CH_2	342.465	343.47
2198		S	-CH=CH-	354.476	355.46
2199		S	CH_2	344.437	344.45
2200		S	-CH=CH-	356.448	357.48
2201		S	CH_2	342.421	343.45
2202		S	-CH=CH-	354.432	355.44
2203		S	CH_2	306.432	307.38
2204		S	-CH=CH-	318.443	319.47
2205		S	CH_2	334.486	335.52
2206		S	-CH=CH-	346.497	347.49

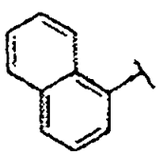
TABLA 14

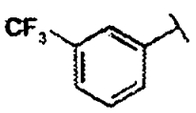
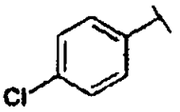
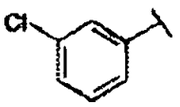
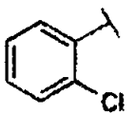
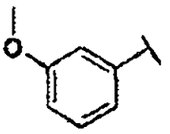


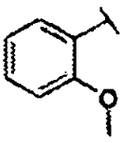
Ejemplo No	R'	Z	R4	Peso Mol	(M+H)+
2207	Et	O	iBu	280.372	281.62
2208		O	iPr	266.32	267.53
2209		O	Ph	300.362	301.07
2210		O	Me	238.291	239.54
2211		O	tBu	280.372	267.53
2212	iPr	O	iBu	294.399	295.55
2213		O	iPr	280.372	281.45
2214		O	Ph	314.389	315.03
2215		O	Me	252.318	253.54
2216		O	tBu	294.399	295.51
2217		O	Ch	320.437	321.57
2218	nHex	O	iBu	336.48	337.6
2219		O	iPr	322.453	323.56
2220		O	Ph	356.47	357.12
2221		O	Me	294.399	295.54
2222		O	nBu	336.48	337.58
2223		O	tBu	336.48	337.56
2224		O	Ch	362.518	363.64
2225		O	iBu	334.464	335.58
2226		O	iPr	320.437	321.55
2227		O	Ph	354.454	354.87
2228		O	Me	292.383	293.53
2229		O	Ch	360.502	361.6

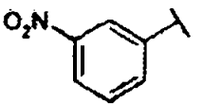
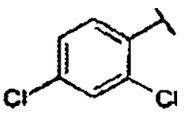
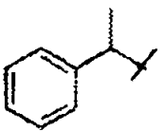
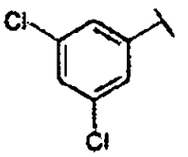
2230		O	iBu	342.443	343.55
2231		O	iPr	328.416	329.53
2232		O	Ph	362.433	363.16
2233		O	Me	300.362	301.51
2234		O	nBu	342.443	343.52
2235		O	tBu	342.443	343.53
2236		O	Ch	368.481	369.61
2237		O	iBu	352.435	353.57
2238		O	iPr	338.408	339.51
2239		O	Ph	372.425	373.12
2240		O	Me	310.354	311.51
2241		O	nBu	352.435	353.53
2242		O	tBu	352.435	353.52
2243		O	Ch	378.473	379.57
2244		O	tBu	356.426	357.49
2245		O	iBu	328.416	329.54
2246		O	iPr	314.389	315.49
2247		O	Ph	348.406	349.1
2248		O	Me	286.335	287.52
2249		O	nBu	328.416	329.5
2250		O	tBu	328.416	329.5
2251		O	Ch	354.454	354.87
2252		O	iBu	358.442	359.58
2253		O	iPr	344.415	345.48
2254		O	Ph	378.432	379.1
2255		O	Me	316.361	317.52
2256		O	nBu	358.442	359.51
2257		O	tBu	358.442	359.5
2258		O	Ch	384.48	385.59

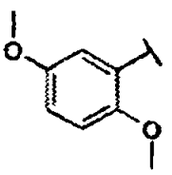
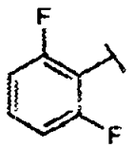
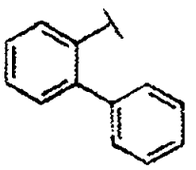
2259		O	iBu	342.443	343.56
2260		O	iPr	328.416	329.51
2261		O	Ph	362.433	363.1
2262		O	Me	300.362	301.5
2263		O	nBu	342.443	343.56
2264		O	tBu	342.443	343.52
2265		O	Ch	368.481	369.58
2266		O	iBu	397.306	397.51
2267		O	iPr	383.279	383.46
2268		O	Ph	417.296	417.06
2269		O	Me	355.225	355.42
2270		O	nBu	397.306	397.46
2271		O	tBu	397.306	397.45
2272		O	Ch	423.344	423.46
2273		O	iBu	346.406	347.55
2274		O	iPr	332.379	333.47
2275		O	Ph	366.396	367.11
2276		O	Me	304.325	305.5
2277		O	nBu	346.406	347.53
2278		O	tBu	346.406	347.5
2279		O	Ch	372.444	373.56
2280		O	iBu	346.406	347.54
2281		O	iPr	332.379	333.47
2282		O	Ph	366.396	367.15
2283		O	Me	304.325	305.49
2284		O	nBu	346.406	347.5
2285		O	tBu	346.406	347.46
2286		O	Ch	372.444	373.56

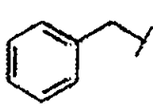
2287		O	iBu	378.476	379.59
2288		O	iPr	364.449	365.52
2289		O	Ph	398.466	399.13
2290		O	Me	336.395	337.49
2291		O	nBu	378.476	379.55
2292		O	tBu	378.476	379.5
2293		O	Ch	404.514	405.54

2294		O	iBu	396.413	397.55
2295		O	iPr	382.386	383.52
2296		O	Ph	416.403	417.13
2297		O	Me	354.332	355.47
2298		O	nBu	396.413	397.5
2299		O	tBu	396.413	397.48
2300		O	Ch	422.451	423.5
2301		O	iBu	362.861	363.49
2302		O	iPr	348.834	349.46
2303		O	Ph	382.851	383.13
2304		O	Me	320.78	321.46
2305		O	nBu	362.861	363.47
2306		O	tBu	362.861	363.45
2307		O	Ch	388.899	389.53
2308		O	iBu	362.861	363.52
2309		O	iPr	348.834	349.44
2310		O	Ph	382.851	383.16
2311		O	Me	320.78	321.46
2312		O	nBu	362.861	363.47
2313		O	tBu	362.861	363.48
2314		O	Ch	388.899	389.56
2315		O	iBu	362.861	363.5
2316		O	iPr	348.834	349.48
2317		O	Ph	382.851	383.11
2318		O	Me	320.78	321.43
2319		O	nBu	362.861	363.46
2320		O	tBu	362.861	363.46
2321		O	Ch	388.899	389.55
2322		O	iBu	358.442	359.59
2323		O	iPr	344.415	345.55
2324		O	Ph	378.432	379.11
2325		O	Me	316.361	317.5
2326		O	nBu	358.442	359.52
2327		O	tBu	358.442	359.52
2328		O	Ch	384.48	385.6

2329		O	iBu	358.442	359.55
2330		O	iPr	344.415	345.49
2331		O	Ph	378.432	379.16
2332		O	Me	316.361	317.5
2333		O	nBu	358.442	359.52
2334		O	Ch	384.48	385

2335		O	iBu	373.413	374.57
2336		O	iPr	359.386	360.5
2337		O	Ph	393.403	394.21
2338		O	Me	331.332	332.47
2339		O	nBu	373.413	374.52
2340		O	tBu	373.413	374.44
2341		O	Ch	399.451	400.56
2342		O	iBu	397.306	397.47
2343		O	iPr	383.279	383.44
2344		O	Ph	417.296	417.1
2345		O	Me	355.225	355.49
2346		O	nBu	397.306	397.46
2347		O	tBu	397.306	397.42
2348		O	Ch	423.344	423.41
2349		O	iBu	356.47	357.58
2350		O	iPr	342.443	343.53
2351		O	Ph	376.46	377.14
2352		O	Me	314.389	315.55
2353		O	nBu	356.47	357.54
2354		O	tBu	356.47	357.52
2355		O	Ch	382.508	383.58
2356		O	iBu	397.306	397.48
2357		O	iPr	383.279	383.43
2358		O	Ph	417.296	417.04
2359		O	Me	355.225	355.43
2360		O	nBu	397.306	397.43
2361		O	tBu	397.306	397.44
2362		O	Ch	423.344	423.44

2363		O	iBu	388.468	389.6
2364		O	iPr	374.441	375.57
2365		O	Ph	408.458	409.19
2366		O	Me	346.387	347.52
2367		O	nBu	388.468	388.95
2368		O	tBu	388.468	389.55
2369		O	Ch	414.506	415.58
2370		O	iBu	364.396	365.54
2371		O	iPr	350.369	351.48
2372		O	Ph	384.386	385.09
2373		O	Me	322.315	323.49
2374		O	nBu	364.396	365.51
2375		O	tBu	364.396	365.49
2376		O	Ch	390.434	391.57
2377		O	iBu	404.514	405.58
2378		O	iPr	390.487	391.56
2379		O	Ph	424.504	425.17
2380		O	Me	362.433	363.53
2381		O	nBu	404.514	405.56
2382		O	tBu	404.514	405.55
2383		O	Ch	430.552	431.57

2384	nPr	S	secBu	310.464	311.45
2385		S	iPr	296.437	297.52
2386		S	Ph	330.454	331.11
2387		S	tBu	310.464	311.45
2388		S	iBu	358.508	359.55
2389		S	iPr	344.481	345.47
2390		S	Ph	378.498	379.13
2391		S	Me	316.427	317.47
2392		S	nBu	358.508	359.5
2393		S	tBu	358.508	359.5
2394		S	Ch	384.546	385.24

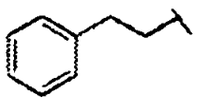
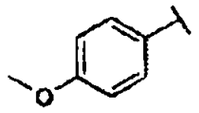
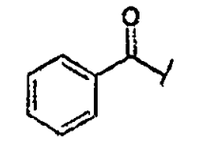
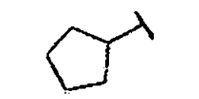
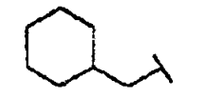
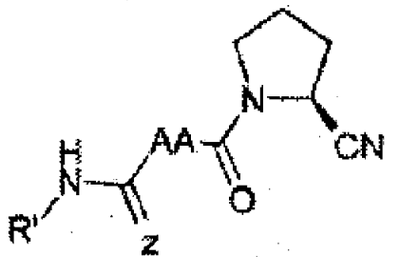
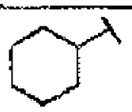
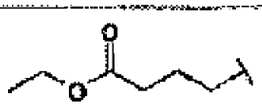
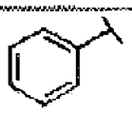
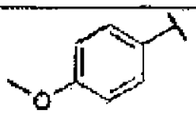
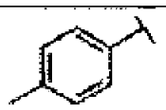
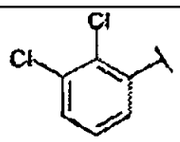
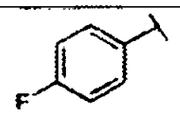
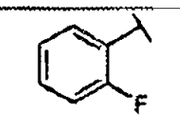
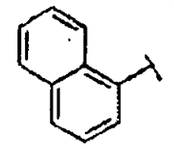
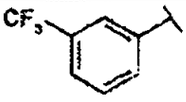
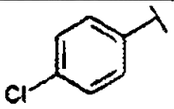
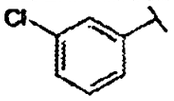
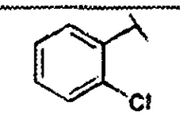
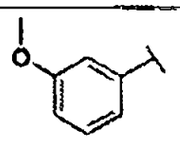
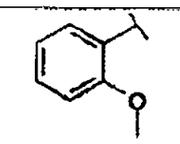
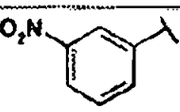
2395		S	iBu	372.535	373.6
2396		S	iPr	358.508	359.49
2397		S	Ph	392.525	393.17
2398		S	Me	330.454	331.5
2399		S	nBu	372.535	373.59
2400		S	tBu	372.535	373.51
2401		S	Ch	398.573	399.63
2402		S	iBu	374.507	375.57
2403		S	Ph	394.497	395.13
2404		S	tBu	374.507	375.51
2405		S	Ch	400.545	401.53
2406		S	iBu	372.491	373.5
2407		S	iPr	358.464	359.49
2408		S	Ph	392.481	393.14
2409		S	Me	330.41	331.52
2410		S	nBu	372.491	373.5
2411		S	tBu	372.491	373.49
2412		S	Ch	398.529	399.52
2413		S	iBu	336.502	337.58
2414		S	iPr	322.475	323.43
2415		S	Ph	356.492	357.11
2416		S	Me	294.421	295.51
2417		S	tBu	336.502	337.52
2418		S	Ch	362.54	363.6
2419		S	iBu	364.556	365.6
2420		S	iPr	350.529	351.46
2421		S	Ph	384.546	385.24
2422		S	Me	322.475	323.49
2423		S	tBu	364.556	345.49

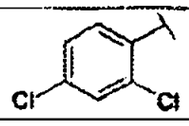
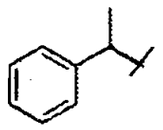
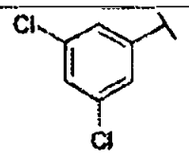
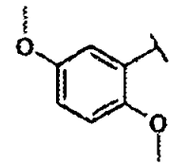
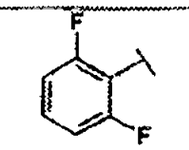
TABLA 15

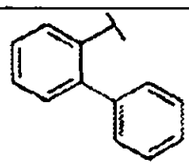
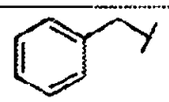
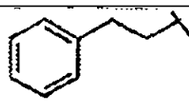
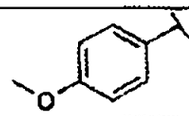
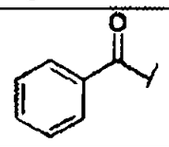
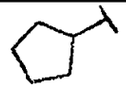


Ejemplo No	R'	Z	AA	Peso Mol	[M+H] +
2424	Et	O	Tic	326.4	327.54
2425	iPr	O	Tic	340.427	341.57
2426		O	Pic	292.383	293.58
2427		O	Oic	332.448	333.17
2428	nHex	O	Tic	382.508	383.58
2429		O	Oic	374.529	375.38
2430		O	Tic	380.492	381.62
2431		O	Pic	332.448	333.53
2432		O	Oic	372.513	373.21
2433		O	Tic	388.471	389.59
2434		O	Pic	340.427	341.57
2435		O	Oic	380.492	381.26
2436		O	Tic	398.463	399.56
2437		O	Pic	350.419	351.56
2438		O	Oic	390.484	391.26
2439		O	Tic	374.444	375.53
2440		O	Pic	326.4	327.5
2441		O	Oic	366.465	368.04
2442		O	Tic	404.47	405.52
2443		O	Pic	356.426	357.51
2444		O	Oic	396.491	397.24
2445		O	Tic	388.471	389.6
2446		O	Pic	340.427	341.52
2447		O	Oic	380.492	381.3

2448		O	Tic	443.334	443.43
2449		O	Oic	435.355	435.21
2450		O	Tic	392.434	393.69
2451		O	Pic	344.39	345.48
2452		O	Oic	384.455	385.26
2453		O	Tic	392.434	393.48
2454		O	Pic	344.39	345.46
2455		O	Oic	384.455	385.18

2456		O	Tic	424.504	425.49
2457		O	Oic	416.525	417.31
2458		O	Tic	442.441	443.48
2459		O	Pic	394.397	395.52
2460		O	Oic	434.462	435.25
2461		O	Tic	408.889	409.48
2462		O	Pic	360.845	361.4
2463		O	Oic	400.91	401.24
2464		O	Tic	408.889	409.5
2465		O	Pic	360.845	361.43
2466		O	Oic	400.91	401.23
2467		O	Tic	408.889	409.47
2468		O	Pic	360.845	361.4
2469		O	Oic	400.91	401.17
2470		O	Tic	404.47	405.54
2471		O	Pic	356.426	357.52
2472		O	Oic	396.491	397.24
2473		O	Tic	404.47	405.55
2474		O	Pic	356.426	357.52
2475		O	Oic	396.491	397.25
2476		O	Tic	419.441	420.48
2477		O	Pic	371.397	372.44
2478		O	Oic	411.462	412.26

2479		O	Tic	443.334	443.41
2480		O	Tic	402.498	403.53
2481		O	Pic	354.454	355.53
2482		O	Oic	394.519	395.28
2483		O	Tic	443.334	443.43
2484		O	Pic	395.29	395.46
2485		O	Oic	435.355	435.16
2486		O	Tic	434.496	435.51
2487		O	Pic	386.452	387.55
2488		O	Oic	426.517	427.25
2489		O	Oic	402.445	403.27

2490		O	Tic	450.542	451.59
2491		O	Pic	402.498	403.57
2492		O	Oic	442.563	443.22
2493	nPr	S	Pic	308.448	309.46
2494		S	Oic	348.513	349.21
2495		S	Pic	356.492	357.47
2496		S	Oic	396.557	397.24
2497		S	Pic	370.519	371.5
2498		S	Oic	410.584	411.27
2499		S	Oic	432.556	433.18
2500		S	Tic	418.519	419.49
2501		S	Oic	410.54	411.2
2502		S	Tic	382.53	383.58
2503		S	Oic	374.551	375.28

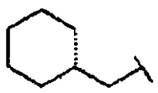
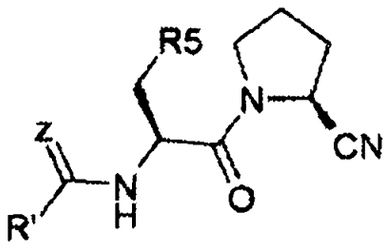
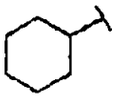
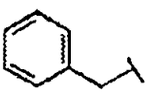
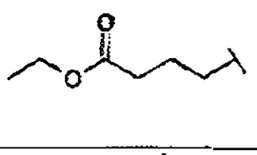
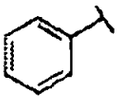
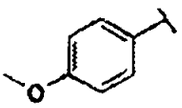
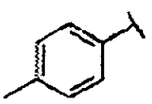
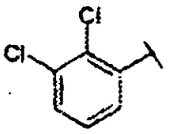
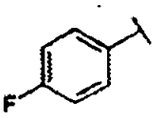
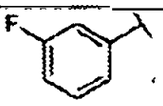
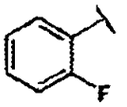
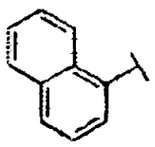
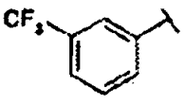
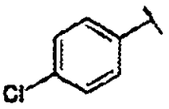
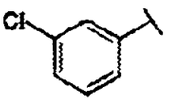
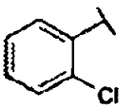
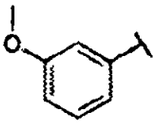
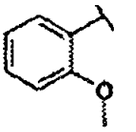
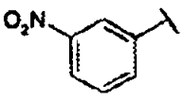
2504		S	Tic	410.584	411.57
2505		S	Pic	362.54	363.64
2506		S	Oic	402.605	403.28

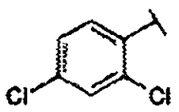
TABLA 16

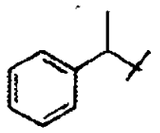
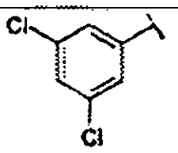
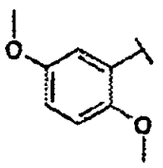
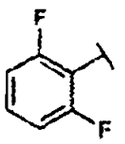
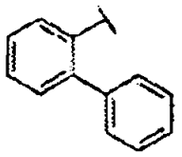
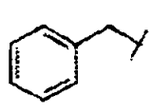


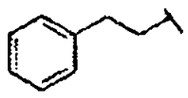
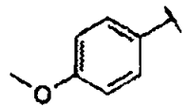
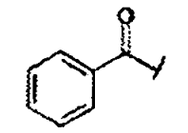
Ejemplo No	R'	Z	R5	Peso Mol	[M+H]+
2507	Et	O	Ph	314.389	315.09
2508		O	Ch	320.437	321.51
2509		O	OCH_2Ph	300.362	301.07
2510		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	386.452	387.18
2511	iPr	O	OCH_2Ph	314.389	315.03
2512		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	400.479	401.27
2513	nHex	O	Ph	370.497	371.33
2514		O	Ch	376.545	377.66
2515		O	OCH_2Ph	356.47	357.12
2516		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	442.56	443.23
2517		O	CO_2CH_3	352.435	353.56
2518		O	Ph	368.481	369.27
2519		O	Ch	374.529	375.69
2520		O	OCH_2Ph	354.454	354.87
2521		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	440.544	441.23
2522		O	CO_2CH_3	350.419	351.51
2523		O	Ph	376.46	377.19
2524		O	Ch	382.508	383.6
2525		O	OCH_2Ph	362.433	363.16
2526		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	448.523	449.26
2527		O	CO_2CH_3	358.398	359.51

2528		O	Ph	386.452	387.24
2529		O	Ch	392.5	393.61
2530		O	OCH_2Ph	372.425	373.12
2531		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	458.515	459.26
2532		O	CO_2CH_3	368.39	369.48
2533		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	398.463	399.19
2534		O	Ph	362.433	363.24
2535		O	Ch	368.481	369.27
2536		O	OCH_2Ph	348.406	349.1
2537		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	434.496	435.23
2538		O	CO_2CH_3	344.371	345.48
2539		O	Ph	392.459	393.19
2540		O	Ch	398.507	399.54
2541		O	OCH_2Ph	378.432	379.1
2542		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	464.522	465.23
2543		O	CO_2CH_3	374.397	375.51
2544		O	Ph	376.46	377.25
2545		O	Ch	382.508	383.6
2546		O	OCH_2Ph	362.433	363.1
2547		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	448.523	449.23
2548		O	CO_2CH_3	358.398	359.49
2549		O	Ph	431.323	431.02
2550		O	Ch	437.371	437.45
2551		O	OCH_2Ph	417.296	417.06
2552		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	503.386	503.18
2553		O	CO_2CH_3	413.261	413.39
2554		O	Ph	380.423	381.13
2555		O	Ch	386.471	387.59
2556		O	OCH_2Ph	366.396	367.11
2557		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	452.486	453.36
2558		O	CO_2CH_3	362.361	363.47
2559		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	452.486	453.2
2560		O	Ph	380.423	381.15
2561		O	Ch	386.471	387.57
2562		O	OCH_2Ph	366.396	367.15
2563		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	452.486	453.17

2564		O	Ph	412.493	413.21
2565		O	Ch	418.541	419.55
2566		O	OCH_2Ph	398.466	399.13
2567		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	484.556	485.24
2568		O	CO_2CH_3	394.431	395.52
2569		O	Ph	430.43	431.04
2570		O	Ch	436.478	437.51
2571		O	OCH_2Ph	416.403	417.13
2572		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	502.493	503.23
2573		O	CO_2CH_3	412.368	413.46
2574		O	Ph	396.878	397.24
2575		O	Ch	402.926	403.53
2576		O	OCH_2Ph	382.851	383.13
2577		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	468.941	469.16
2578		O	CO_2CH_3	378.816	378.84
2579		O	Ph	396.878	397.12
2580		O	Ch	402.926	403.46
2581		O	OCH_2Ph	382.851	383.16
2582		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	468.941	469.2
2583		O	CO_2CH_3	378.816	379.47
2584		O	Ph	396.878	397.11
2585		O	Ch	402.926	403.51
2586		O	OCH_2Ph	382.851	383.11
2587		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	468.941	469.11
2588		O	CO_2CH_3	378.816	379.48
2589		O	Ph	392.459	393.2
2590		O	Ch	398.507	399.59
2591		O	OCH_2Ph	378.432	379.11
2592		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	464.522	465.25
2593		O	CO_2CH_3	374.397	375.49
2594		O	Ph	392.459	393.25
2595		O	Ch	398.507	399.54
2596		O	OCH_2Ph	378.432	379.16
2597		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	464.522	465.23
2598		O	CO_2CH_3	374.397	375.51
2599		O	Ph	407.43	408.19
2600		O	Ch	413.478	414.54
2601		O	OCH_2Ph	393.403	394.21
2602		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	479.493	480.25
2603		O	CO_2CH_3	389.368	390.48

2604		O	Ph	431.323	431.01
2605		O	Ch	437.371	437.43
2606		O	OCH_2Ph	417.296	417.1
2607		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	503.386	503.15
2608		O	CO_2CH_3	413.261	413.37

2609		O	Ph	390.487	393.27
2610		O	Ch	396.535	397.59
2611		O	OCH_2Ph	376.46	377.14
2612		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	462.55	463.31
2613		O	CO_2CH_3	372.425	373.51
2614		O	Ch	437.371	437.46
2615		O	OCH_2Ph	417.296	417.04
2616		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	503.386	503.14
2617		O	CO_2CH_3	413.261	413.38
2618		O	Ph	422.485	423.28
2619		O	Ch	428.533	429.58
2620		O	OCH_2Ph	408.458	409.19
2621		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	494.548	495.24
2622		O	CO_2CH_3	404.423	404.91
2623		O	Ph	398.413	399.19
2624		O	Ch	404.461	405.53
2625		O	OCH_2Ph	384.386	385.09
2626		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	470.476	471.22
2627		O	CO_2CH_3	380.351	381.49
2628		O	Ph	438.531	439.24
2629		O	Ch	444.579	445.57
2630		O	OCH_2Ph	424.504	425.17
2631		O	$CH_2CO_2CH_2Ph$	510.594	511.28
2632		O	CO_2CH_3	420.469	421.46
2633	nPr	S	Ph	344.481	345.27
2634		S	Ch	350.529	351.15
2635		S	OCH_2Ph	330.454	331.11
2636		S	$CH_2CO_2CH_2Ph$	416.544	417.25
2637		S	CO_2CH_3	326.419	327.24
2638		S	Ph	392.525	393.28
2639		S	Ch	398.573	399.53
2640		S	OCH_2Ph	378.498	379.13
2641		S	$CH_2CO_2CH_2Ph$	464.588	465.18
2642		S	CO_2CH_3	374.463	375.44

2643		S	Ph	406.552	407.3
2644		S	Ch	412.6	413.53
2645		S	OCH_2Ph	392.525	393.17
2646		S	$CH_2CO_2CH_2Ph$	478.615	479.25
2647		S	CO_2CH_3	388.49	389.48
2648		S	Ph	408.524	409.21
2649		S	Ch	414.572	415.51
2650		S	OCH_2Ph	394.497	395.13
2651		S	$CH_2CO_2CH_2Ph$	480.587	481.38
2652		S	Ph	406.508	406.9
2653		S	Ch	412.556	413.6
2654		S	OCH_2Ph	392.481	393.14
2655		S	$CH_2CO_2CH_2Ph$	478.571	479.14
2656		S	CO_2CH_3	388.446	389.45

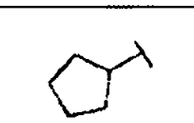
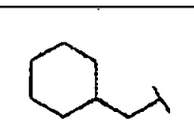
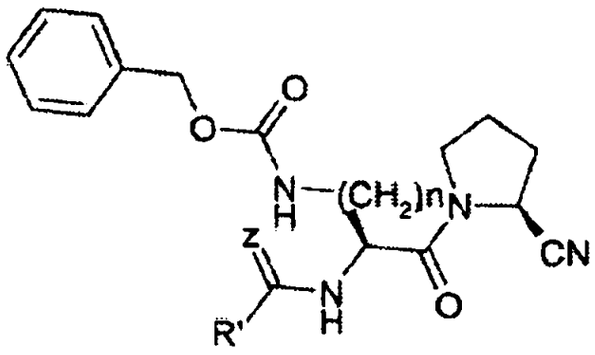
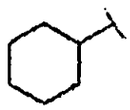
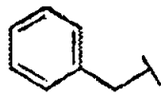
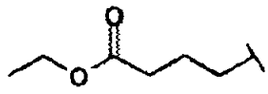
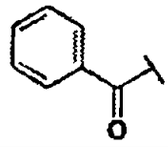
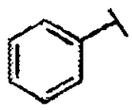
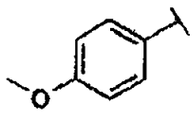
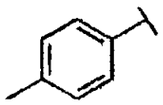
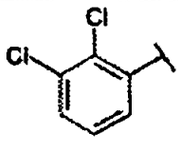
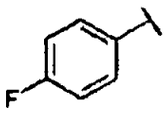
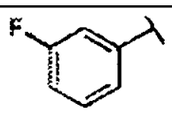
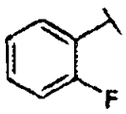
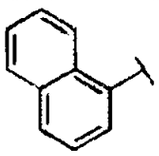
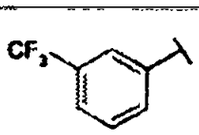
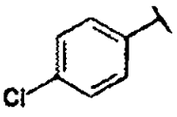
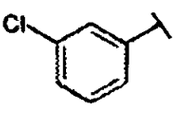
2657		S	Ph	370.519	371.04
2658		S	OCH_2Ph	356.492	357.11
2659		S	$CH_2CO_2CH_2Ph$	442.582	443.17
2660		S	CO_2CH_3	352.457	353.46
2661		S	Ph	398.573	399.53
2662		S	OCH_2Ph	384.546	385.24
2663		S	$CH_2CO_2CH_2Ph$	470.636	471.2
2664		S	CO_2CH_3	380.511	381.54

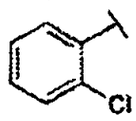
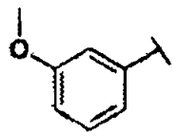
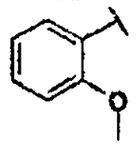
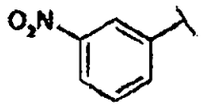
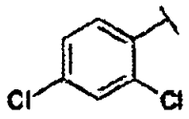
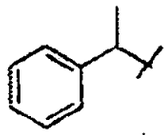
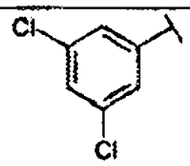
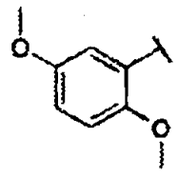
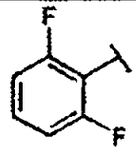
TABLA 17

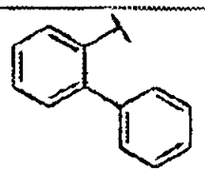


Ejemplo No	R'	Z	n	Peso Mol	[M+H]+
2665	Et	O	1	387.44	388.27
2666		O	3	415.494	416.24
2667		O	2	401.467	402.28
2668		O	4	429.521	430.25
2669	iPr	O	1	401.467	402.26
2670		O	3	429.521	430.26
2671		O	2	415.494	416.27
2672		O	4	443.548	444.23
2673	nHex	O	1	443.548	444.31
2674		O	3	471.602	472.34
2675		O	2	457.575	458.32
2676		O	4	485.629	486.37
2677		O	1	441.532	442.29
2678		O	3	469.586	470.27
2679		O	2	455.559	456.31
2680		O	4	483.613	484.29
2681		O	1	449.511	450.24
2682		O	3	477.565	478.31
2683		O	2	463.538	464.33
2684		O	4	491.592	492.24
2685		O	1	459.503	460.31
2686		O	3	487.557	488.24
2687		O	2	473.53	474.33
2688		O	4	501.584	502.26

2689		O	1	463.494	464.22
2690		O	2	477.521	478.23
2691		O	1	435.484	436.23
2692		O	3	463.538	464.21
2693		O	2	449.511	450.26
2694		O	4	477.565	478.3

2695		O	1	465.51	466.25
2696		O	3	493.564	494.27
2697		O	2	479.537	480.25
2698		O	4	507.591	508.22
2699		O	1	449.511	450.26
2700		O	3	477.565	478.27
2701		O	2	463.538	464.31
2702		O	4	491.592	492.23
2703		O	1	504.374	504.22
2704		O	3	532.428	532.19
2705		O	2	518.401	518.25
2706		O	4	546.455	546.24
2707		O	1	453.474	454.23
2708		O	3	481.528	482.2
2709		O	2	467.501	468.28
2710		O	4	495.555	496.21
2711		O	1	453.474	454.3
2712		O	2	467.501	468.25
2713		O	4	495.555	496.25
2714		O	1	453.474	454.23
2715		O	3	481.528	482.23
2716		O	2	467.501	468.24
2717		O	4	495.555	496.28
2718		O	1	485.544	486.22
2719		O	3	513.598	514.29
2720		O	2	499.571	500.26
2721		O	4	527.625	528.32
2722		O	1	503.481	504.27
2723		O	3	531.535	532.24
2724		O	2	517.508	518.26
2725		O	4	545.562	546.28
2726		O	1	469.929	470.19
2727		O	3	497.983	498.27
2728		O	2	483.956	484.18
2729		O	4	512.01	512.27
2730		O	1	469.929	470.19
2731		O	3	497.983	498.23
2732		O	2	483.956	484.26
2733		O	4	512.01	512.26

2734		O	1	469.929	470.27
2735		O	3	497.983	498.21
2736		O	2	483.956	484.26
2737		O	4	512.01	512.24
2738		O	1	465.51	466.24
2739		O	3	493.564	494.4
2740		O	2	479.537	480.32
2741		O	4	507.591	508.24
2742		O	1	465.51	466.26
2743		O	3	493.564	494.23
2744		O	2	479.537	480.26
2745		O	4	507.591	508.23
2746		O	1	480.481	481.22
2747		O	3	508.535	509.3
2748		O	2	494.508	495.28
2749		O	4	522.562	523.25
2750		O	1	504.374	504.17
2751		O	3	532.428	532.18
2752		O	2	518.401	518.19
2753		O	4	546.455	546.27
2754		O	1	463.538	464.25
2755		O	3	491.592	492.27
2756		O	2	477.565	478.28
2757		O	4	505.619	506.27
2758		O	1	504.374	504.23
2759		O	3	532.428	532.13
2760		O	2	518.401	518.2
2761		O	4	546.455	546.24
2762		O	1	495.536	496.29
2763		O	3	523.59	524.24
2764		O	2	509.563	510.28
2765		O	4	537.617	538.3
2766		O	1	471.464	472.21
2767		O	3	499.518	500.18
2768		O	2	485.491	486.29
2769		O	4	513.545	514.27

2770		O	1	511.582	512.3
2771		O	3	539.636	540.28
2772		O	2	525.609	526.31
2773		O	4	553.663	554.35
2774	nPr	S	1	417.532	418.23
2775		S	3	445.586	446.31
2776		S	2	431.559	432.22
2777		S	4	459.613	460.25

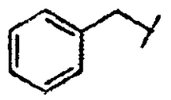
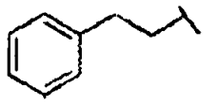
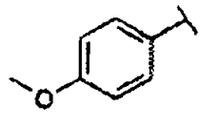
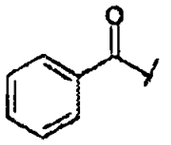
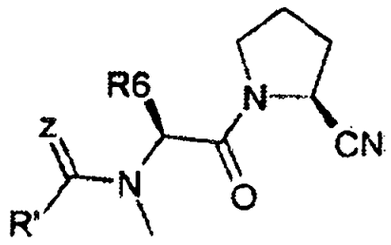
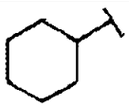
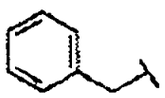
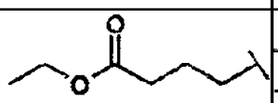
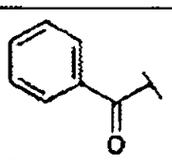
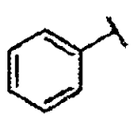
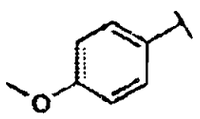
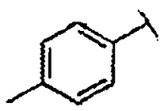
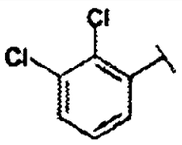
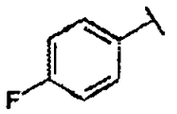
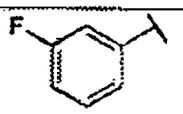
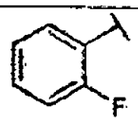
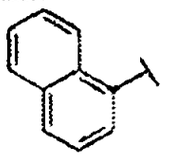
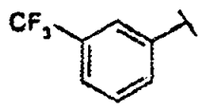
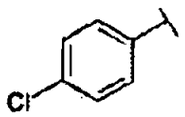
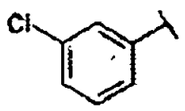
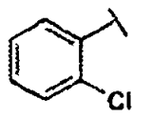
2778		S	1	465.576	466.21
2779		S	3	493.63	494.32
2780		S	2	479.603	480.25
2781		S	4	507.657	508.23
2782		S	1	479.603	480.23
2783		S	3	507.657	508.23
2784		S	2	493.63	494.3
2785		S	4	521.684	522.3
2786		S	1	481.575	482.21
2787		S	3	509.629	510.26
2788		S	2	495.602	496.22
2789		S	4	523.656	524.27
2790		S	1	479.559	480.23
2791		S	3	507.613	508.21
2792		S	2	493.586	494.25
2793		S	4	521.64	522.23

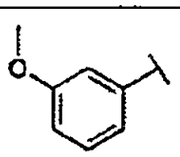
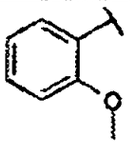
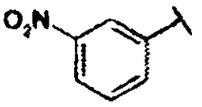
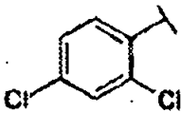
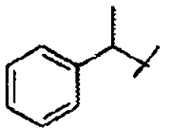
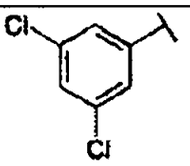
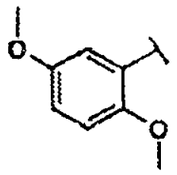
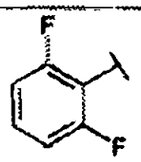
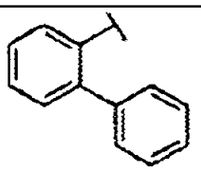
TABLA 18



Ejemplo No	R'	Z	R6	Peso Mol	[M+H]+
2794	Et	O	Me	252.318	253.51
2795		O	H	238.291	239.54
2796	iPr	O	Me	266.345	267.56
2797	nHex	O	Me	308.426	309.55
2798		O	H	294.399	295.58
2799		O	secBu	350.507	351.41
2800		O	CH_2Ph	384.524	385.67
2801		O	Me	306.41	307.53
2802		O	H	292.383	293.46
2803		O	CH_2Ph	382.508	383.59
2804		O	H	300.362	301.49
2805		O	secBu	356.47	357.3
2806		O	CH_2Ph	390.487	391.56
2807		O	Me	324.381	325.54
2808		O	H	310.354	311.54
2809		O	CH_2Ph	400.479	401.58
2810		O	secBu	370.453	371.32
2811		O	CH_2Ph	404.47	405.46
2812		O	Me	300.362	301.55
2813		O	H	286.335	287.5
2814		O	secBu	342.443	343.32
2815		O	CH_2Ph	376.46	377.53
2816		O	Me	330.388	331.55
2817		O	H	316.361	317.51
2818		O	secBu	372.469	373.33
2819		O	CH_2Ph	406.486	407.53
2820		O	Me	314.389	315.54
2821		O	H	300.362	301.49
2822		O	secBu	356.47	357.31
2823		O	CH_2Ph	390.487	391.55

2824		O	Me	369.252	369.41
2825		O	H	355.225	355.42
2826		O	secBu	411.333	411.18
2827		O	CH_2Ph	445.35	445.36
2828		O	Me	318.352	319.47
2829		O	H	304.325	305.5
2830		O	secBu	360.433	361.28
2831		O	CH_2Ph	394.45	395.52
2832		O	secBu	360.433	361.28
2833		O	Me	318.352	319.53
2834		O	H	304.325	305.5
2835		O	Me	350.422	351.53
2836		O	H	336.395	337.51
2837		O	secBu	392.503	393.35
2838		O	CH_2Ph	426.52	427.5
2839		O	Me	368.359	369.57
2840		O	H	354.332	355.46
2841		O	secBu	410.44	411.29
2842		O	CH_2Ph	444.457	445.51
2843		O	Me	334.807	335.51
2844		O	H	320.78	321.44
2845		O	secBu	376.888	377.24
2846		O	CH_2Ph	410.905	411.51
2847		O	Me	334.807	335.53
2848		O	H	320.78	321.47
2849		O	secBu	376.888	377.28
2850		O	CH_2Ph	410.905	411.47

2851		O	Me	334.807	335.36
2852		O	H	320.78	321.46
2853		O	secBu	376.888	377.22
2854		O	CH_2Ph	410.905	411.46

2855		O	Me	330.388	331.5
2856		O	H	316.361	317.48
2857		O	secBu	372.469	373.31
2858		O	CH_2Ph	406.486	407.52
2859		O	Me	330.388	331.52
2860		O	H	316.361	317.49
2861		O	secBu	372.469	373.33
2862		O	CH_2Ph	406.486	407.51
2863		O	Me	345.359	346.46
2864		O	H	331.332	332.48
2865		O	secBu	387.44	388.33
2866		O	CH_2Ph	421.457	422.41
2867		O	Me	369.252	369.38
2868		O	H	355.225	355.42
2869		O	secBu	411.333	411.12
2870		O	CH_2Ph	445.35	445.33
2871		O	Me	328.416	329.53
2872		O	H	314.389	315.51
2873		O	secBu	370.497	371.34
2874		O	CH_2Ph	404.514	405.52
2875		O	Me	369.252	369.47
2876		O	H	355.225	355.39
2877		O	secBu	411.333	411.26
2878		O	CH_2Ph	445.35	445.39
2879		O	Me	360.414	361.38
2880		O	H	346.387	347.54
2881		O	secBu	402.495	403.35
2882		O	CH_2Ph	436.512	437.41
2883		O	Me	336.342	337.45
2884		O	H	322.315	323.49
2885		O	secBu	378.423	379.25
2886		O	CH_2Ph	412.44	413.51
2887		O	Me	376.46	377.53
2888		O	H	362.433	363.51
2889		O	secBu	418.541	419.31
2890		O	CH_2Ph	452.558	453.54

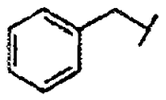
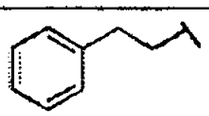
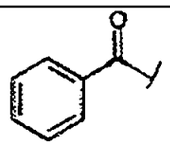
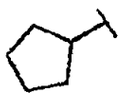
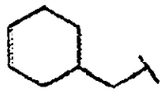
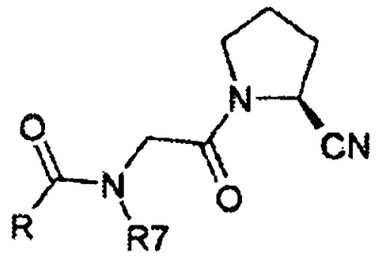
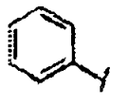
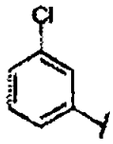
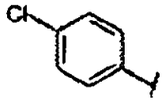
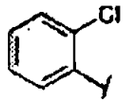
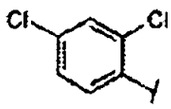
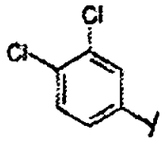
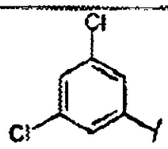
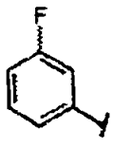
2891	nPr	S	Me	282.41	283.56
2892		S	secBu	324.491	325.23
2893		S	H	316.427	317.51
2894		S	secBu	372.535	373.33
2895		S	CH_2Ph	406.552	407.55
2896		S	H	330.454	331.51
2897		S	secBu	386.562	387.34
2898		S	CH_2Ph	420.579	421.53
2899		S	H	330.41	331.46
2900		S	secBu	386.518	387.3
2901		S	Me	308.448	309.52
2902		S	H	294.421	295.51
2903		S	secBu	350.529	351.31
2904		S	secBu	378.583	379.36

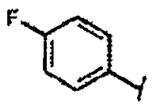
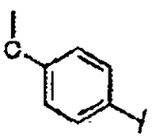
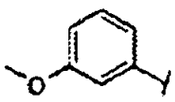
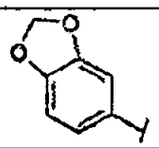
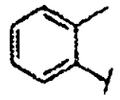
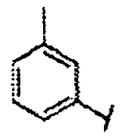
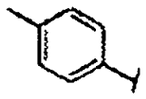
TABLA 19

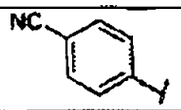
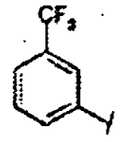


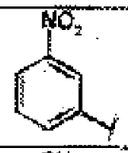
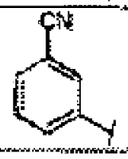
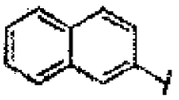
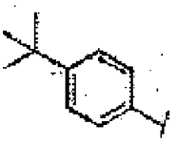
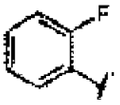
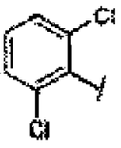
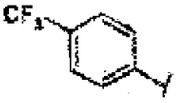
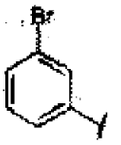
Ejemplo No	R	R7	Peso Mol	[M+H]+
2905	CH_3	H	195.222	196.17
2906		secBu	251.33	252.27
2907		CH_2Ph	285.347	286.24

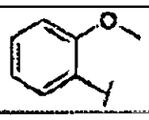
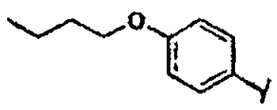
2908		H	257.293	258.18
2909		iPr	299.374	300.18
2910		secBu	313.401	314.25
2911		CH_2Ph	347.418	348.22
2912		H	291.738	292.12
2913		iPr	333.819	334.16
2914		secBu	347.846	348.23
2915		CH_2Ph	381.863	382.25
2916		H	291.738	292.13
2917		iPr	333.819	334.17
2918		secBu	347.846	348.21
2919		CH_2Ph	381.863	382.21

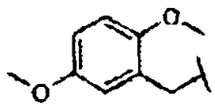
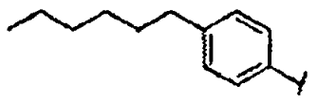
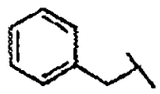
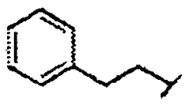
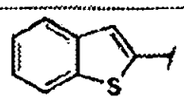
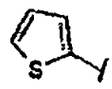
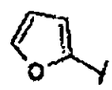
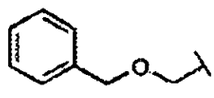
2920		H	291.738	292.11
2921		iPr	333.819	334.15
2922		secBu	347.846	348.19
2923		CH_2Ph	381.863	382.22
2924		H	326.183	326.1
2925		iPr	368.264	368.12
2926		secBu	382.291	382.21
2927		CH_2Ph	416.308	416.15
2928		H	326.183	326.07
2929		iPr	368.264	368.13
2930		secBu	382.291	382.2
2931		CH_2Ph	416.308	416.13
2932		iPr	368.264	368.13
2933		H	275.283	276.19
2934		iPr	317.364	318.21
2935		secBu	331.391	332.24
2936		CH_2Ph	365.408	366.24

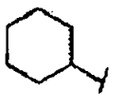
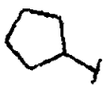
2937		H	275.283	276.19
2938		iPr	317.364	318.18
2939		secBu	331.391	332.23
2940		CH_2Ph	365.408	366.26
2941		H	287.319	288.17
2942		iPr	329.4	330.24
2943		secBu	343.427	344.25
2944		CH_2Ph	377.444	378.29
2945		H	287.319	288.2
2946		iPr	329.4	330.23
2947		secBu	343.427	344.25
2948		CH_2Ph	377.444	378.26
2949		CH_2Ph	391.427	391.33
2950		H	271.32	272.19
2951		iPr	313.401	314.2
2952		secBu	327.428	328.24
2953		CH_2Ph	361.445	362.26
2954		H	271.32	272.16
2955		iPr	313.401	314.22
2956		secBu	327.428	328.28
2957		CH_2Ph	361.445	362.24
2958		H	271.32	272.21
2959		iPr	313.401	314.22
2960		secBu	327.428	328.26
2961		CH_2Ph	361.445	362.28

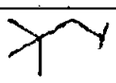
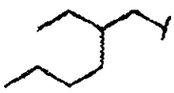
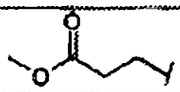
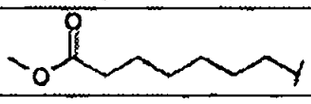
2962		secBu	338.411	339.07
2963		H	325.29	326.15
2964		iPr	367.371	368.2
2965		secBu	381.398	382.26
2966		CH_2Ph	415.415	416.21

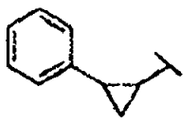
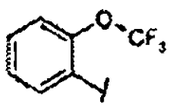
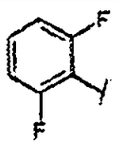
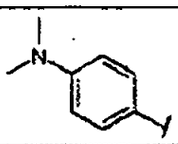
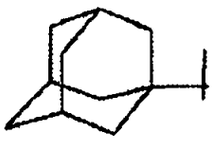
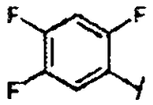
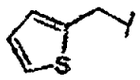
2967		H	302.29	303.13
2968		CH_2Ph	392.415	393.24
2969		H	282.303	284.13
2970		iPr	349.434	350.23
2971		secBu	363.461	364.29
2972		CH_2Ph	397.478	398.27
2973		H	307.353	308.18
2974		iPr	349.434	350.23
2975		secBu	363.461	364.26
2976		CH_2Ph	397.478	398.29
2977		H	313.401	314.23
2978		iPr	355.482	356.26
2979		secBu	369.509	370.33
2980		CH_2Ph	403.526	404.29
2981		H	275.283	276.15
2982		iPr	317.364	318.21
2983		secBu	331.391	332.24
2984		CH_2Ph	365.408	366.26
2985		H	326.183	328.12
2986		iPr	368.264	368.13
2987		secBu	382.291	382.18
2988		CH_2Ph	416.308	416.14
2989		H	325.29	326.19
2990		iPr	367.371	368.19
2991		secBu	381.398	382.25
2992		CH_2Ph	415.415	416.21
2993		H	336.194	336.07
2994		iPr	378.275	378.14
2995		secBu	392.302	392.19
2996		CH_2Ph	426.319	426.15

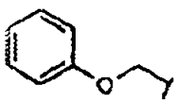
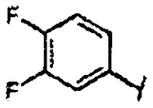
2997		iPr	329.4	330.25
2998		H	329.4	330.24
2999		iPr	371.481	372.24
3000		secBu	385.508	386.34
3001		CH_2Ph	419.525	420.28

3002		H	331.372	332.22
3003		iPr	373.453	374.25
3004		secBu	387.48	388.3
3005		CH_2Ph	421.497	422.25
3006		H	341.455	343.45
3007		iPr	383.536	384.33
3008		secBu	397.563	398.35
3009		CH_2Ph	431.58	432.3
3010		H	271.32	272.18
3011		iPr	313.401	314.2
3012		secBu	327.428	328.29
3013		CH_2Ph	361.445	362.26
3014		H	285.347	286.21
3015		iPr	327.428	328.25
3016		secBu	341.455	342.32
3017		CH_2Ph	375.472	376.3
3018		iPr	355.46	356.15
3019		H	263.319	264.14
3020		iPr	305.4	306.15
3021		secBu	319.427	320.21
3022		CH_2Ph	353.444	354.22
3023		H	247.254	248.14
3024		iPr	289.335	290.14
3025		secBu	303.362	304.24
3026		CH_2Ph	337.379	338.21
3027		H	301.346	302.2
3028		iPr	343.427	344.22
3029		secBu	357.454	358.3
3030		CH_2Ph	391.471	392.31

3031		H	263.341	264.19
3032		iPr	305.422	306.2
3033		secBu	319.449	320.32
3034		CH_2Ph	353.466	354.33
3035		H	249.314	250.18
3036		iPr	291.395	292.19
3037		CH_2Ph	339.439	340.25
3038		H	235.287	236.13
3039		iPr	277.368	278.17
3040		secBu	291.395	292.29
3041		CH_2Ph	325.412	326.26
3042		H	221.26	222.13
3043		iPr	263.341	264.18
3044		secBu	277.368	278.24
3045		CH_2Ph	311.385	312.23

3046		H	263.341	264.23
3047		iPr	305.422	306.24
3048		secBu	319.449	320.31
3049		CH_2Ph	353.466	354.3
3050		H	237.303	238.2
3051		iPr	279.384	280.21
3052		secBu	293.411	294.28
3053		CH_2Ph	327.428	328.29
3054		iPr	293.411	294.2
3055		iPr	293.411	294.2
3056		H	279.384	280.25
3057		iPr	321.465	322.27
3058		CH_2Ph	369.509	370.36
3059		iPr	309.366	310.2
3060		iPr	365.474	366.29

3061		H	297.358	298.18
3062		iPr	339.439	340.23
3063		secBu	353.466	354.3
3064		CH_2Ph	387.483	388.28
3065		H	341.289	342.15
3066		iPr	383.37	384.2
3067		secBu	397.397	398.25
3068		CH_2Ph	431.414	432.16
3069		H	293.273	294.16
3070		iPr	335.354	336.21
3071		secBu	349.381	350.19
3072		CH_2Ph	383.398	384.22
3073		H	300.362	301.18
3074		CH_2Ph	390.487	391.34
3075		H	315.417	316.26
3076		iPr	357.498	358.27
3077		secBu	371.525	372.32
3078		CH_2Ph	405.542	406.31
3079		H	311.263	312.13
3080		iPr	353.344	354.17
3081		secBu	367.371	368.24
3082		CH_2Ph	401.388	402.22
3083		H	277.346	278.15
3084		secBu	333.454	334.24
3085		CH_2Ph	367.471	368.23

3086		H	287.319	288.18
3087		iPr	329.4	330.22
3088		secBu	343.427	344.28
3089		CH_2Ph	377.444	378.27
3090		H	293.273	294.13
3091		iPr	335.354	336.2
3092		secBu	349.381	350.24
3093		CH_2Ph	383.398	384.22

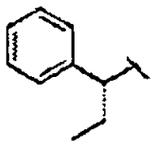
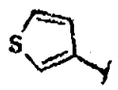
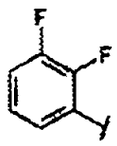
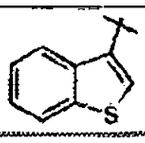
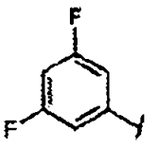
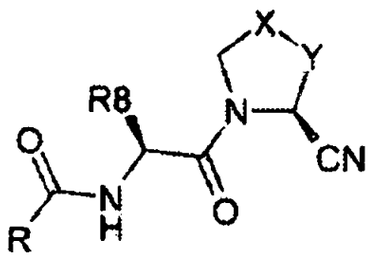
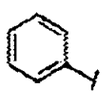
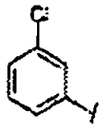
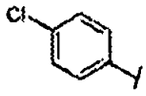
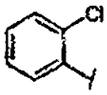
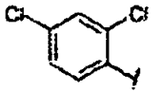
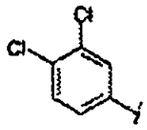
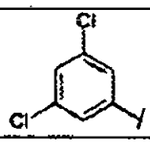
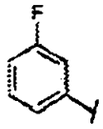
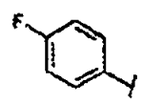
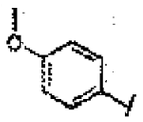
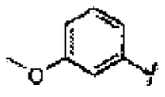
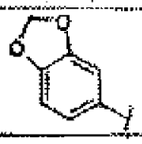
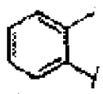
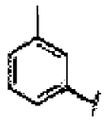
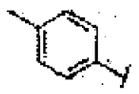
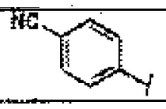
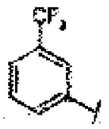
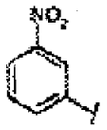
3094		H	299.374	300.21
3095		iPr	341.455	342.26
3096		secBu	355.482	356.28
3097		CH_2Ph	389.499	390.3
3098		H	263.319	264.12
3099		iPr	305.4	306.14
3100		secBu	319.427	320.21
3101		CH_2Ph	353.444	354.19
3102		H	293.273	294.15
3103		iPr	335.354	336.19
3104		secBu	349.381	350.21
3105		CH_2Ph	383.398	384.22
3106		iPr	355.46	356.16
3107		H	293.273	294.16
3108		iPr	335.354	336.17
3109		secBu	349.381	350.27
3110		CH_2Ph	383.398	384.27

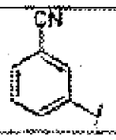
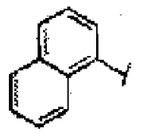
TABLA 20

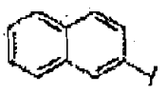
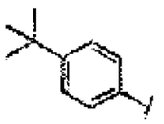
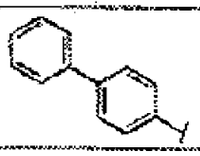
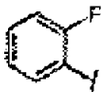
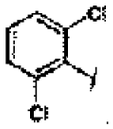
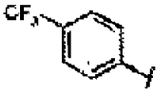
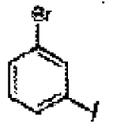


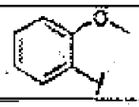
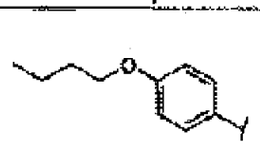
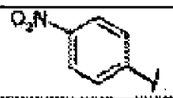
Ejemplo No	R	R8	X	Y	P Mol	[M+H]+
3111	CH_3	CH_2Ph	S	CH_2	303.384	304.27
3112		tBu	S	CH_2	269.367	270.24
3113		iPr	S	CH_2	255.34	256.26
3114		iPr	CF_2	CH_2	273.283	274.17
3115		iPr	-CH=CH-		235.287	236.1

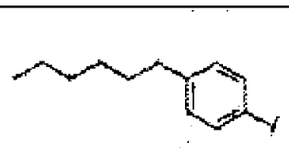
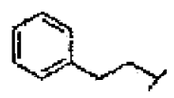
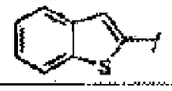
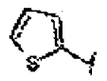
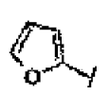
3116		CH_2Ph	S	CH_2	365.455	366.25
3117		tBu	S	CH_2	331.438	332.21
3118		iPr	S	CH_2	317.411	318.15
3119		iPr	CF_2	CH_2	335.354	336.2
3120		iPr	-CH=CH-		297.358	298.14
3121		CH_2Ph	S	CH_2	399.9	401.29
3122		iPr	S	CH_2	351.856	352.2
3123		iPr	CF_2	CH_2	369.799	370.16
3124		iPr	-CH=CH-		331.803	332.16
3125		CH_2Ph	S	CH_2	399.9	401.26
3126		tBu	S	CH_2	365.883	366.21
3127		iPr	S	CH_2	351.856	352.19
3128		iPr	CF_2	CH_2	369.799	370.15
3129		iPr	-CH=CH-		331.803	332.13
3130		CH_2Ph	S	CH_2	399.9	401.26
3131		tBu	S	CH_2	365.883	366.2
3132		iPr	S	CH_2	351.856	352.26
3133		iPr	CF_2	CH_2	369.799	370.18
3134		iPr	-CH=CH-		331.803	332.16
3135		CH_2Ph	S	CH_2	434.345	435.33
3136		iPr	S	CH_2	386.301	386.11
3137		iPr	CF_2	CH_2	404.244	404.12
3138		iPr	-CH=CH-		366.248	366.1
3139		CH_2Ph	S	CH_2	434.345	435.23
3140		tBu	S	CH_2	400.328	400.25
3141		iPr	S	CH_2	386.301	386.2
3142		iPr	CF_2	CH_2	404.244	404.14
3143		iPr	-CH=CH-		366.248	366.12
3144		CH_2Ph	S	CH_2	434.345	435.13
3145		iPr	S	CH_2	386.301	386.2
3146		CH_2Ph	S	CH_2	383.445	384.27
3147		tBu	S	CH_2	349.428	350.18
3148		iPr	S	CH_2	335.401	336.21
3149		iPr	CF_2	CH_2	353.344	354.16
3150		iPr	-CH=CH-		315.348	316.16
3151		CH_2Ph	S	CH_2	383.445	384.25
3152		iPr	S	CH_2	335.401	336.24
3153		iPr	CF_2	CH_2	353.344	354.23
3154		iPr	-CH=CH-		315.348	316.17

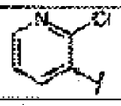
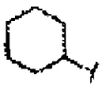
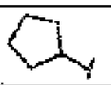
3155		CH_2Ph	S	CH_2	395.481	396.26
3156		tBu	S	CH_2	361.464	362.25
3157		iPr	S	CH_2	347.437	348.25
3158		iPr	CF_2	CH_2	365.38	366.21
3159		iPr	-CH=CH-		327.384	328.2
3160		CH_2Ph	S	CH_2	395.481	396.26
3161		tBu	S	CH_2	361.464	362.21
3162		iPr	S	CH_2	347.437	348.23
3163		iPr	CF_2	CH_2	365.38	366.22
3164		iPr	-CH=CH-		327.384	328.19
3165		CH_2Ph	S	CH_2	409.464	410.34
3166		CH_2Ph	S	CH_2	379.482	380.32
3167		tBu	S	CH_2	345.465	0
3168		iPr	S	CH_2	331.438	332.26
3169		iPr	CF_2	CH_2	349.381	350.26
3170		iPr	-CH=CH-		311.385	312.21
3171		CH_2Ph	S	CH_2	379.482	380.27
3172		tBu	S	CH_2	345.465	346.26
3173		iPr	S	CH_2	331.438	332.21
3174		iPr	CF_2	CH_2	349.381	350.2
3175		iPr	-CH=CH-		311.385	312.17
3176		CH_2Ph	S	CH_2	379.482	380.3
3177		tBu	S	CH_2	345.465	346.24
3178		iPr	S	CH_2	331.438	332.23
3179		iPr	CF_2	CH_2	349.381	350.22
3180		iPr	-CH=CH-		311.385	312.2
3181		CH_2Ph	S	CH_2	390.465	391.31
3182		iPr	-CH=CH-		322.368	322.26
3183		CH_2Ph	S	CH_2	433.452	434.16
3184		iPr	S	CH_2	385.408	386.23
3185		iPr	CF_2	CH_2	403.351	404.15
3186		iPr	-CH=CH-		365.355	366.18
3187		CH_2Ph	S	CH_2	410.452	410.3
3188		iPr	S	CH_2	362.408	363.22
3189		iPr	CF_2	CH_2	380.351	381.21
3190		iPr	-CH=CH-		342.355	343.21

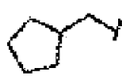
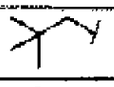
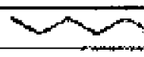
3191		CH_2Ph	S	CH_2	390.465	391.23
3192		CH_2Ph	S	CH_2	415.515	416.24
3193		iPr	S	CH_2	367.471	368.28
3194		iPr	CF_2	CH_2	385.414	386.24
3195		iPr	-CH=CH-		347.418	348.19

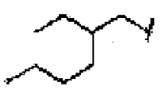
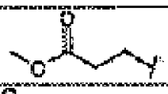
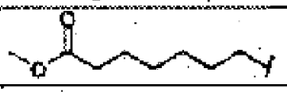
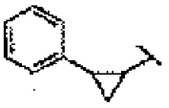
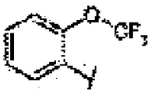
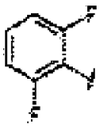
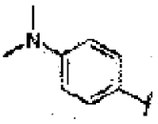
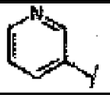
3196		CH_2Ph	S	CH_2	415.515	416.66
3197		tBu	S	CH_2	381.498	382.26
3198		iPr	S	CH_2	367.471	368.26
3199		iPr	CF_2	CH_2	385.414	386.23
3200		iPr	-CH=CH-		347.418	348.21
3201		CH_2Ph	S	CH_2	421.563	422.28
3202		tBu	S	CH_2	387.546	388.29
3203		iPr	S	CH_2	373.519	374.27
3204		iPr	CF_2	CH_2	391.462	392.29
3205		iPr	-CH=CH-		353.466	354.23
3206		CH_2Ph	S	CH_2	441.553	443.9
3207		CH_2Ph	S	CH_2	383.445	384.27
3208		iPr	CF_2	CH_2	353.344	354.17
3209		iPr	-CH=CH-		315.348	316.18
3210		CH_2Ph	S	CH_2	434.345	435.22
3211		tBu	S	CH_2	400.328	400.13
3212		iPr	S	CH_2	386.301	386.2
3213		iPr	CF_2	CH_2	404.244	404.13
3214		iPr	-CH=CH-		366.248	366.06
3215		CH_2Ph	S	CH_2	433.452	434.19
3216		tBu	S	CH_2	399.435	400.26
3217		iPr	S	CH_2	385.408	386.24
3218		iPr	CF_2	CH_2	403.351	404.17
3219		iPr	-CH=CH-		365.355	366.15
3220		CH_2Ph	S	CH_2	444.356	445.14
3221		tBu	S	CH_2	410.339	410.09
3222		iPr	S	CH_2	396.312	396.16
3223		iPr	CF_2	CH_2	414.255	414.09
3224		iPr	-CH=CH-		376.259	376.12

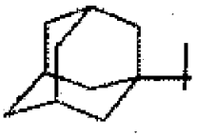
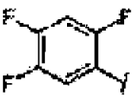
3225		CH_2Ph	S	CH_2	385.481	386.26
3226		CH_2Ph	S	CH_2	437.562	438.3
3227		iPr	S	CH_2	389.518	390.29
3228		iPr	CF_2	CH_2	407.461	408.26
3229		iPr	-CH=CH-		369.465	370.25
3230		CH_2Ph	S	CH_2	410.452	411.52
3231		CH_2Ph	S	CH_2	439.534	440.29
3232		tBu	S	CH_2	405.517	406.26
3233		iPr	CF_2	CH_2	409.433	410.23

3234		CH_2Ph	S	CH_2	449.617	450.34
3235		tBu	S	CH_2	415.6	416.32
3236		iPr	S	CH_2	401.573	402.3
3237		iPr	CF_2	CH_2	419.516	420.26
3238		iPr	-CH=CH-		381.52	382.29
3239		CH_2Ph	S	CH_2	379.482	380.28
3240		tBu	S	CH_2	345.465	346.24
3241		iPr	S	CH_2	331.438	332.23
3242		iPr	CF_2	CH_2	349.381	350.2
3243		iPr	-CH=CH-		311.385	312.18
3244		CH_2Ph	S	CH_2	393.509	394.31
3245		tBu	S	CH_2	359.492	360.23
3246		iPr	S	CH_2	345.465	346.27
3247		iPr	CF_2	CH_2	363.408	364.21
3248		iPr	-CH=CH-		325.412	326.23
3249		CH_2Ph	S	CH_2	421.541	422.18
3250		CH_2Ph	S	CH_2	371.481	372.24
3251		tBu	S	CH_2	337.464	338.17
3252		iPr	S	CH_2	323.437	324.19
3253		iPr	CF_2	CH_2	341.38	342.14
3254		iPr	-CH=CH-		303.384	304.1
3255		CH_2Ph	S	CH_2	355.416	356.22
3256		tBu	S	CH_2	321.399	322.19
3257		iPr	S	CH_2	307.372	308.27
3258		iPr	CF_2	CH_2	325.315	326.2
3259		iPr	-CH=CH-		287.319	288.13

3260		CH_2Ph	S	CH_2	400.888	401.19
3261		CH_2Ph	S	CH_2	409.508	410.23
3262		tBu	S	CH_2	375.491	376.29
3263		iPr	S	CH_2	361.464	362.26
3264		iPr	CF_2	CH_2	379.407	380.25
3265		iPr	-CH=CH-		341.411	342.21
3266		CH_2Ph	S	CH_2	371.503	372.32
3267		tBu	S	CH_2	337.486	338.16
3268		iPr	S	CH_2	323.459	324.25
3269		iPr	CF_2	CH_2	341.402	342.22
3270		iPr	-CH=CH-		303.406	304.21
3271		CH_2Ph	S	CH_2	357.476	356.27
3272		iPr	-CH=CH-		289.379	290.24
3273		CH_2Ph	S	CH_2	343.449	344.27
3274		tBu	S	CH_2	309.432	310.34
3275		iPr	S	CH_2	295.405	
3276		iPr	CF_2	CH_2	313.348	314.19
3277		iPr	-CH=CH-		275.352	276.2

3278		CH_2Ph	S	CH_2	329.422	330.23
3279		tBu	S	CH_2	295.405	296.24
3280		iPr	S	CH_2	281.378	282.26
3281		iPr	CF_2	CH_2	299.321	300.18
3282		iPr	-CH=CH-		261.325	262.15
3283		CH_2Ph	S	CH_2	371.503	372.32
3284		tBu	S	CH_2	337.486	338.29
3285		iPr	S	CH_2	323.459	324.28
3286		iPr	CF_2	CH_2	341.402	342.25
3287		iPr	-CH=CH-		303.406	304.19
3288		CH_2Ph	S	CH_2	346.465	346.29
3289		tBu	S	CH_2	311.448	312.23
3290		iPr	S	CH_2	297.421	298.23
3291		iPr	CF_2	CH_2	315.364	316.22
3292		iPr	-CH=CH-		277.368	278.22
3293		CH_2Ph	S	CH_2	359.492	360.29
3294		CH_2Ph	S	CH_2	359.492	360.3

3295		CH_2Ph	S	CH_2	387.546	388.35
3296		tBu	S	CH_2	353.529	354.32
3297		iPr	S	CH_2	338.502	340.36
3298		iPr	CF_2	CH_2	357.445	358.29
3299		iPr	-CH=CH-		319.449	320.27
3300		CH_2Ph	S	CH_2	375.447	376.25
3301		CH_2Ph	S	CH_2	431.555	432.31
3302		CH_2Ph	S	CH_2	405.52	406.26
3303		tBu	S	CH_2	371.503	372.24
3304		iPr	S	CH_2	357.476	358.26
3305		iPr	CF_2	CH_2	375.419	376.24
3306		iPr	-CH=CH-		337.423	338.21
3307		CH_2Ph	S	CH_2	449.451	450.25
3308		tBu	S	CH_2	415.434	416.19
3309		iPr	S	CH_2	401.407	402.23
3310		iPr	CF_2	CH_2	419.35	420.19
3311		iPr	-CH=CH-		381.354	382.17
3312		CH_2Ph	S	CH_2	401.435	402.22
3313		tBu	S	CH_2	367.418	368.18
3314		iPr	S	CH_2	353.391	354.22
3315		iPr	CF_2	CH_2	371.334	372.19
3316		iPr	-CH=CH-		333.338	334.14
3317		CH_2Ph	S	CH_2	408.524	409.29
3318		tBu	S	CH_2	374.507	375.28
3319		iPr	S	CH_2	360.48	361.28
3320		iPr	CF_2	CH_2	378.423	379.27
3321		CH_2Ph	S	CH_2	366.443	367.24

3322		CH_2Ph	S	CH_2	423.579	424.3
3323		tBu	S	CH_2	389.562	390.31
3324		iPr	CF_2	CH_2	393.476	394.3
3325		iPr	-CH=CH-		355.482	356.25
3326		CH_2Ph	S	CH_2	419.425	420.17
3327		tBu	S	CH_2	385.408	385.24
3328		iPr	S	CH_2	371.381	372.2
3329		iPr	CF_2	CH_2	389.324	390.22
3330		iPr	-CH=CH-		351.328	352.15

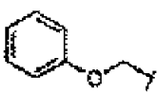
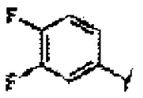
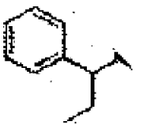
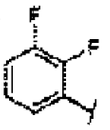
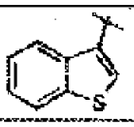
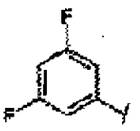
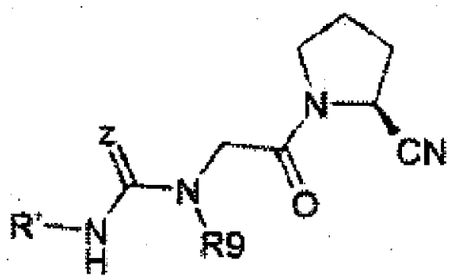
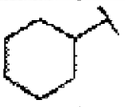
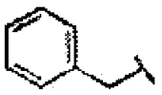
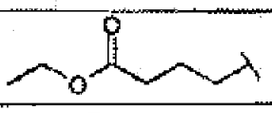
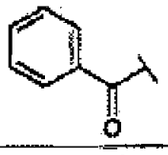
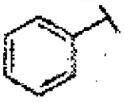
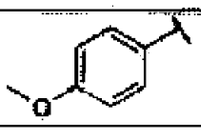
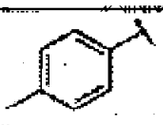
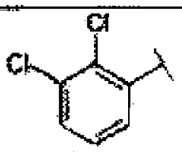
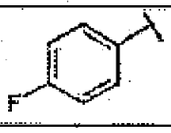
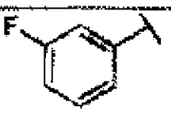
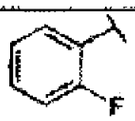
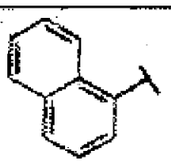
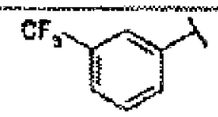
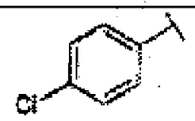
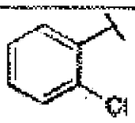
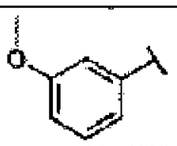
3331		CH_2Ph	S	CH_2	385.508	386.26
3332		tBu	S	CH_2	351.491	352.23
3333		iPr	S	CH_2	337.464	338.25
3334		iPr	CF_2	CH_2	355.407	356.18
3335		iPr	-CH=CH-		317.411	318.15
3336		CH_2Ph	S	CH_2	395.481	396.26
3337		tBu	S	CH_2	361.464	362.29
3338		iPr	S	CH_2	347.437	348.24
3339		iPr	CF_2	CH_2	365.38	366.19
3340		iPr	-CH=CH-		327.384	328.22
3341		CH_2Ph	S	CH_2	401.435	402.23
3342		tBu	S	CH_2	367.418	368.29
3343		iPr	S	CH_2	353.391	354.17
3344		iPr	CF_2	CH_2	371.334	372.16
3345		iPr	-CH=CH-		333.338	334.21
3346		CH_2Ph	S	CH_2	407.536	408.25
3347		tBu	S	CH_2	373.519	374.29
3348		iPr	S	CH_2	359.492	360.26
3349		iPr	CF_2	CH_2	377.435	378.27
3350		iPr	-CH=CH-		339.439	340.23
3351		CH_2Ph	S	CH_2	371.481	372.2
3352		tBu	S	CH_2	337.464	338.16
3353		iPr	S	CH_2	323.437	324.13
3354		iPr	CF_2	CH_2	341.38	342.16
3355		iPr	-CH=CH-		303.384	304.1
3356		CH_2Ph	S	CH_2	401.435	402.24
3357		tBu	S	CH_2	367.418	368.3
3358		iPr	S	CH_2	353.391	354.15
3359		iPr	CF_2	CH_2	371.334	372.16
3360		iPr	-CH=CH-		333.338	334.16
3361		CH_2Ph	S	CH_2	421.541	422.22
3362		tBu	S	CH_2	367.418	368.27
3363		iPr	S	CH_2	353.391	354.2
3364		iPr	CF_2	CH_2	371.334	372.24
3365		iPr	-CH=CH-		333.338	334.23

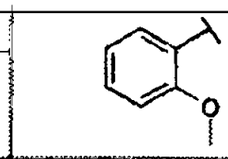
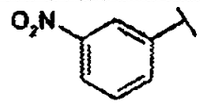
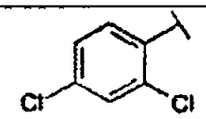
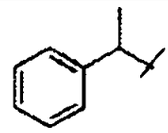
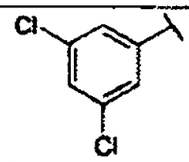
TABLA 21

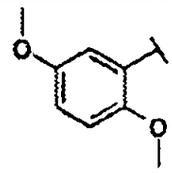
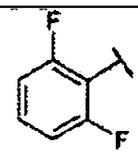
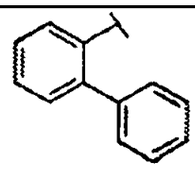
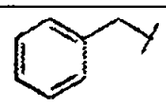
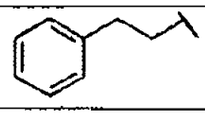


Ejemplo No	R'	Z	R9	P Mol	(M+H)+
3366	Et	O	H	224.264	225.13
3367		O	CH_2Ph	314.389	315.25
3368	iPr	O	H	238.291	239.21
3369		O	CH_2Ph	328.416	329.26
3370		O	secBu	294.399	295.27
3371	nHex	O	H	280.372	281.3
3372		O	CH_2Ph	370.497	371.31
3373		O	H	278.356	279.28
3374		O	CH_2Ph	368.481	369.32
3375		O	secBu	334.464	335.31
3376		O	H	286.335	287.23
3377		O	CH_2Ph	376.46	377.26
3378		O	secBu	342.443	343.26
3379		O	H	296.327	297.23
3380		O	CH_2Ph	386.452	387.29
3381		O	H	300.318	301.19
3382		O	CH_2Ph	390.443	391.26
3383		O	H	272.308	273.22
3384		O	CH_2Ph	362.433	363.23
3385		O	secBu	328.416	329.25
3386		O	H	302.334	303.23
3387		O	CH_2Ph	392.459	393.27

3388		O	H	286.335	287.25
3389		O	CH_2Ph	376.46	377.29
3390		O	secBu	342.443	343.29
3391		O	H	341.198	341.14
3392		O	CH_2Ph	431.323	431.19
3393		O	H	290.298	291.22
3394		O	CH_2Ph	380.423	381.25
3395		O	secBu	346.406	347.22

3396		O	H	290.298	291.21
3397		O	CH_2Ph	380.423	381.26
3398		O	H	290.298	291.19
3399		O	CH_2Ph	380.423	381.26
3400		O	H	322.368	323.22
3401		O	CH_2Ph	412.493	413.24
3402		O	secBu	378.476	379.33
3403		O	H	340.305	341.23
3404		O	CH_2Ph	430.43	431.2
3405		O	secBu	396.413	397.24
3406		O	H	306.753	307.16
3407		O	CH_2Ph	396.878	397.23
3408		O	secBu	362.861	363.26
3409		O	H	306.753	307.16
3410		O	CH_2Ph	396.878	397.22
3411		O	secBu	362.861	363.21
3412		O	H	306.753	307.18
3413		O	CH_2Ph	396.878	397.21
3414		O	secBu	362.861	363.21
3415		O	H	302.334	303.2
3416		O	CH_2Ph	392.459	393.28
3417		O	secBu	358.442	359.28

3418		O	H	302.334	303.21
3419		O	CH_2Ph	392.459	393.31
3420		O	H	317.305	318.21
3421		O	CH_2Ph	407.43	408.23
3422		O	secBu	373.413	374.26
3423		O	H	341.198	341.14
3424		O	CH_2Ph	431.323	431.15
3425		O	H	300.362	301.24
3426		O	CH_2Ph	390.487	391.3
3427		O	H	341.198	341.17
3428		O	CH_2Ph	431.323	431.15

3429		O	H	332.36	333.25
3430		O	CH_2Ph	422.485	423.23
3431		O	H	308.288	309.17
3432		O	CH_2Ph	398.413	399.24
3433		O	H	348.406	349.26
3434		O	CH_2Ph	438.531	439.25
3435		O	secBu	404.514	405.29
3436	nPr	S	H	254.356	255.23
3437		S	H	302.4	303.21
3438		S	H	316.427	317.21

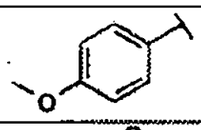
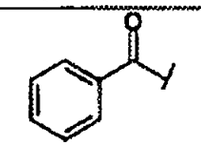
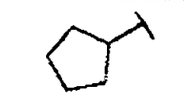
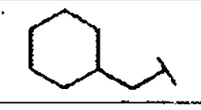
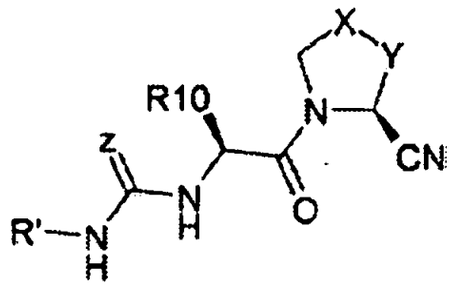
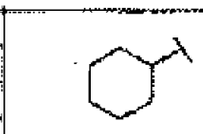
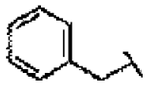
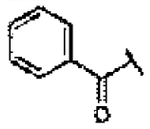
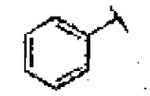
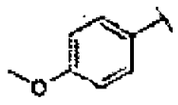
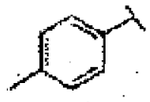
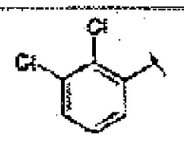
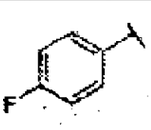
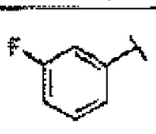
3439		S	H	318.399	319.22
3440		S	H	316.383	317.16
3441		S	CH_2Ph	406.508	407.19
3442		S	H	280.394	281.23
3443		S	CH_2Ph	370.519	371.25
3444		S	secBu	336.502	337.26
3445		S	H	308.448	309.23
3446		S	CH_2Ph	398.573	399.31

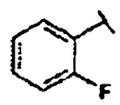
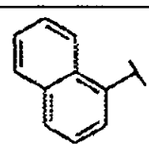
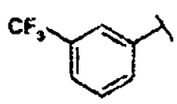
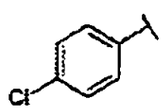
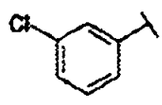
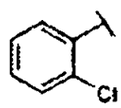
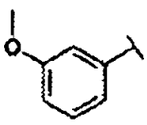
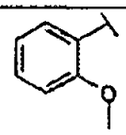
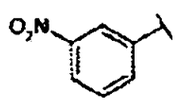
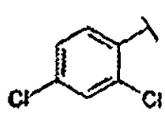
TABLA 22

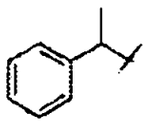
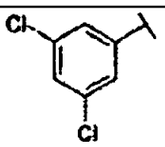


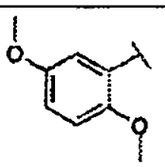
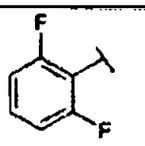
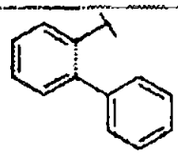
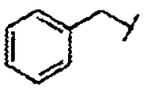
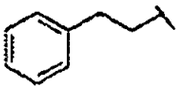
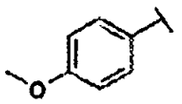
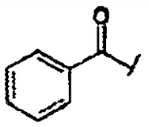
Ejemplo No	R'	Z	R10	X	Y	Peso Mol	[M+H]+
3447	Et	O	iPr	S	CH_2	284.382	285.24
3448		O	tBu	S	CH_2	298.409	299.26
3449		O	iPr	CH=CH		264.329	265.25

3450	iPr	O	iPr	S	CH_2	298.409	299.25
3451		O	iPr	CF_2	CH_2	316.352	317.22
3452		O	tBu	S	CH_2	312.436	313.26
3453		O	iPr	CH=CH		278.356	279.25
3454	nHex	O	iPr	S	CH_2	340.49	341.31
3455		O	iPr	CF_2	CH_2	358.433	359.28
3456		O	tBu	S	CH_2	354.517	355.33
3457		O	iPr	CH=CH		320.437	321.28

3458		O	iPr	S	CH_2	338.474	339.27
3459		O	iPr	CF_2	CH_2	356.417	357.28
3460		O	tBu	S	CH_2	352.501	353.31
3461		O	iPr	CH=CH		310.421	319.26
3462		O	iPr	S	CH_2	346.453	347.25
3463		O	iPr	CF_2	CH_2	364.396	365.27
3464		O	tBu	S	CH_2	360.48	361.29
3465		O	iPr	CH=CH		326.4	327.26
3466		O	iPr	S	CH_2	396.445	357.28
3467		O	iPr	CF_2	CH_2	374.388	375.26
3468		O	tBu	S	CH_2	370.472	371.3
3469		O	iPr	CH=CH		336.392	337.25
3470		O	iPr	CF_2	CH_2	378.379	379.23
3471		O	iPr	CH=CH		340.383	341.22
3472		O	iPr	S	CH_2	332.426	333.23
3473		O	iPr	CF_2	CH_2	350.369	351.22
3474		O	tBu	S	CH_2	346.453	347.26
3475		O	iPr	CH=CH		312.373	313.21
3476		O	iPr	S	CH_2	362.452	363.25
3477		O	iPr	CF_2	CH_2	380.395	381.23
3478		O	tBu	S	CH_2	376.479	377.28
3479		O	iPr	CH=CH		342.399	343.22
3480		O	iPr	S	CH_2	346.453	347.24
3481		O	iPr	CF_2	CH_2	364.396	365.23
3482		O	tBu	S	CH_2	360.48	361.29
3483		O	iPr	CH=CH		326.4	327.25
3484		O	iPr	S	CH_2	401.316	401.17
3485		O	iPr	CF_2	CH_2	419.259	419.14
3486		O	tBu	S	CH_2	415.343	415.17
3487		O	iPr	CH=CH		381.263	381.17
3488		O	iPr	S	CH_2	350.416	351.23
3489		O	iPr	CF_2	CH_2	368.359	369.24
3490		O	tBu	S	CH_2	364.443	365.25
3491		O	iPr	CH=CH		330.363	331.2
3492		O	iPr	S	CH_2	350.416	351.23
3493		O	iPr	CF_2	CH_2	368.359	369.2
3494		O	tBu	S	CH_2	364.443	365.26
3495		O	iPr	CH=CH		330.363	331.25

3496		O	iPr	S	CH_2	350.416	351.24
3497		O	iPr	CF_2	CH_2	368.359	369.24
3498		O	tBu	S	CH_2	364.443	365.25
3499		O	iPr	CH=CH		330.363	331.23
3500		O	iPr	S	CH_2	382.486	383.28
3501		O	iPr	CF_2	CH_2	400.429	401.24
3502		O	tBu	S	CH_2	396.513	397.29
3503		O	iPr	CH=CH		362.433	363.26
3504		O	iPr	S	CH_2	400.423	401.24
3505		O	iPr	CF_2	CH_2	418.366	419.19
3506		O	tBu	S	CH_2	414.45	415.24
3507		O	iPr	CH=CH		380.37	381.23
3508		O	iPr	S	CH_2	366.871	367.21
3509		O	iPr	CF_2	CH_2	384.814	385.21
3510		O	tBu	S	CH_2	380.898	381.24
3511		O	iPr	CH=CH		346.818	347.2
3512		O	iPr	S	CH_2	366.871	367.21
3513		O	iPr	CF_2	CH_2	384.814	385.2
3514		O	tBu	S	CH_2	380.898	381.24
3515		O	iPr	CH=CH		346.818	347.19
3516		O	iPr	S	CH_2	366.871	367.2
3517		O	iPr	CF_2	CH_2	384.814	385.2
3518		O	tBu	S	CH_2	380.898	381.23
3519		O	iPr	CH=CH		346.818	347.18
3520		O	iPr	S	CH_2	362.452	363.26
3521		O	iPr	CF_2	CH_2	380.395	381.25
3522		O	tBu	S	CH_2	376.479	377.28
3523		O	iPr	CH=CH		342.399	343.25
3524		O	iPr	S	CH_2	362.452	363.27
3525		O	tBu	S	CH_2	376.479	377.27
3526		O	iPr	CH=CH		342.399	343.27
3527		O	iPr	S	CH_2	377.423	378.25
3528		O	iPr	CF_2	CH_2	395.366	396.23
3529		O	tBu	S	CH_2	391.45	392.26
3530		O	iPr	CH=CH		357.37	358.25
3531		O	iPr	S	CH_2	401.316	401.15
3532		O	iPr	CF_2	CH_2	419.259	419.12
3533		O	tBu	S	CH_2	415.343	415.16
3534		O	iPr	CH=CH		381.263	381.14

3535		O	iPr	S	CH_2	360.48	361.26
3536		O	iPr	CF_2	CH_2	378.423	379.28
3537		O	tBu	S	CH_2	374.507	375.3
3538		O	iPr	CH=CH		340.427	341.25
3539		O	iPr	S	CH_2	401.316	401.2
3540		O	iPr	CF_2	CH_2	419.259	419.13
3541		O	tBu	S	CH_2	415.343	415.15
3542		O	iPr	CH=CH		381.263	381.18

3543		O	iPr	S	CH_2	392.478	393.28
3544		O	iPr	CF_2	CH_2	410.421	411.23
3545		O	tBu	S	CH_2	406.505	407.29
3546		O	iPr	CH=CH		372.425	373.26
3547		O	iPr	S	CH_2	368.406	369.25
3548		O	iPr	CF_2	CH_2	386.349	387.22
3549		O	tBu	S	CH_2	382.433	383.26
3550		O	iPr	CH=CH		348.353	349.19
3551		O	iPr	S	CH_2	408.524	409.27
3552		O	iPr	CF_2	CH_2	426.467	427.22
3553		O	tBu	S	CH_2	422.551	423.27
3554		O	iPr	CH=CH		388.471	389.28
3555	nPr	S	iPr	S	CH_2	314.474	315.22
3556		S	iPr	CF_2	CH_2	332.417	333.2
3557		S	tBu	S	CH_2	328.501	329.27
3558		S	iPr	CH=CH		294.421	295.19
3559		S	iPr	S	CH_2	362.518	363.26
3560		S	iPr	CF_2	CH_2	380.461	381.23
3561		S	tBu	S	CH_2	376.545	377.26
3562		S	iPr	CH=CH		342.465	343.22
3563		S	iPr	S	CH_2	376.545	377.27
3564		S	iPr	CF_2	CH_2	394.488	395.25
3565		S	tBu	S	CH_2	390.572	391.29
3566		S	iPr	CH=CH		356.492	357.23
3567		S	iPr	S	CH_2	378.517	379.28
3568		S	iPr	CF_2	CH_2	396.46	397.22
3569		S	tBu	S	CH_2	392.544	393.27
3570		S	iPr	CH=CH		358.464	359.22
3571		S	iPr	S	CH_2	376.501	377.21
3572		S	iPr	CF_2	CH_2	394.444	395.2
3573		S	tBu	S	CH_2	390.528	391.26
3574		S	iPr	CH=CH		356.448	357.2

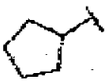
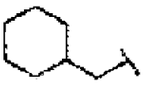
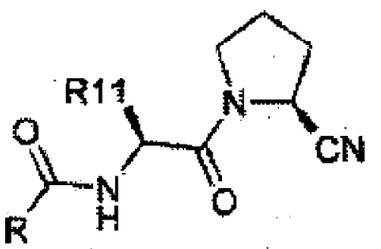
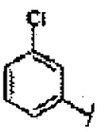
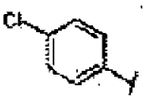
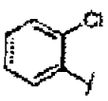
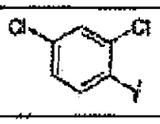
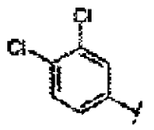
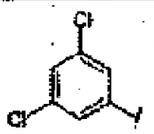
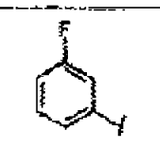
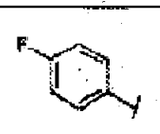
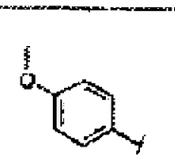
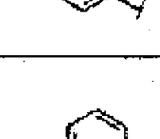
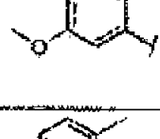
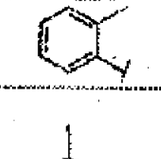
3575		S	iPr	S	CH_2	340.512	341.25
3576		S	iPr	CF_2	CH_2	358.455	359.24
3577		S	tBu	S	CH_2	354.539	355.26
3578		S	iPr	CH=CH		320.459	321.22
3579		S	iPr	S	CH_2	368.566	369.29
3580		S	iPr	CF_2	CH_2	386.509	387.28
3581		S	tBu	S	CH_2	382.593	383.32
3582		S	iPr	CH=CH		348.513	349.24

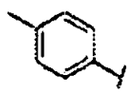
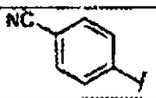
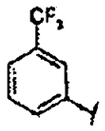
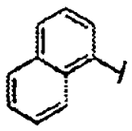
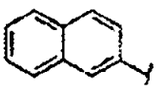
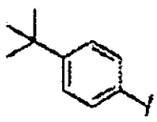
TABLA 23

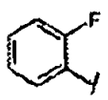
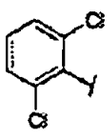


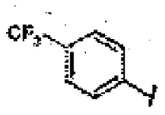
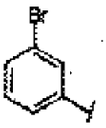
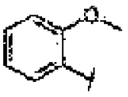
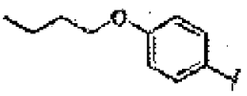
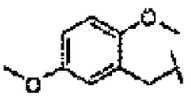
Ejemplo No	R	R11	P Mol	(M+H)+
3583	CH_3	$(CH_2)_4NHCOCH_3$	308.382	309.22
3584		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	340.446	341.22
3585		$(CH_2)_4NHCONH_2$	371.441	372.26
3586		$(CH_2)_3NHCONH_2$	357.414	358.25
3587		$(CH_2)_2CONH_2$	328.372	329.29
3588		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	402.517	403.25
3589		$(CH_2)_4NHCONH_2$	405.886	406.2
3590		$(CH_2)_3NHCONH_2$	391.859	392.19
3591		$(CH_2)_2CONH_2$	362.817	363.21
3592		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	436.962	437.2
3593		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	404.898	405.21
3594		$(CH_2)_4NHCONH_2$	405.886	406.23
3595		$(CH_2)_3NHCONH_2$	391.859	392.19
3596		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	436.962	437.21
3597		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	404.898	405.21
3698		$(CH_2)_4NHCONH_2$	405.886	406.22
3599		$(CH_2)_3NHCONH_2$	391.859	392.22
3600		$(CH_2)_2CONH_2$	362.817	363.18
3601		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	436.962	437.18

3602		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	439.343	439.16
3603		$(CH_2)_4NHCONH_2$	440.331	440.21
3604		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	471.407	471.17
3605		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	439.343	439.17
3606		$(CH_2)_4NHCONH_2$	440.331	440.18
3607		$(CH_2)_3NHCONH_2$	426.304	426.16
3608		$(CH_2)_2CONH_2$	397.262	397.16
3609		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	471.407	471.16
3610		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	439.343	439.18
3611		$(CH_2)_3NHCONH_2$	426.304	426.14
3612		$(CH_2)_2CONH_2$	397.262	397.19
3613		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	471.407	471.18
3614		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	388.443	389.25
3615		$(CH_2)_4NHCONH_2$	389.431	390.26
3616		$(CH_2)_3NHCONH_2$	375.404	376.22
3617		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	420.507	421.24
3618		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	388.443	389.25
3619		$(CH_2)_4NHCONH_2$	389.431	390.24
3620		$(CH_2)_3NHCONH_2$	375.404	376.23
3621		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	420.507	421.21

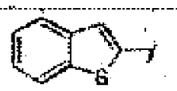
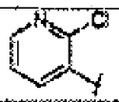
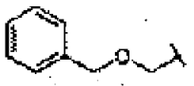
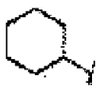
3622		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	400.478	401.26
3623		$(CH_2)_4NHCONH_2$	401.467	402.27
3624		$(CH_2)_3NHCONH_2$	387.44	388.25
3625		$(CH_2)_2CONH_2$	358.398	359.23
3626		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	432.543	433.24
3627		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	400.479	401.26
3628		$(CH_2)_4NHCONH_2$	401.467	402.29
3629		$(CH_2)_3NHCONH_2$	387.44	388.27
3630		$(CH_2)_2CONH_2$	358.398	359.25
3631		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	432.543	433.24
3632		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	384.48	385.28
3633		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	416.544	417.22
3634		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	384.48	385.28
3635		$(CH_2)_4NHCONH_2$	385.468	386.28
3636		$(CH_2)_3NHCONH_2$	371.441	372.29
3637		$(CH_2)_2CONH_2$	342.399	343.26
3638		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	416.544	417.24

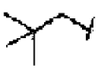
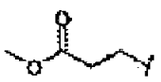
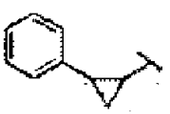
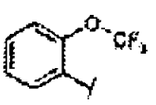
3639		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	384.48	385.27
3640		$(CH_2)_4NHCONH_2$	385.468	386.28
3641		$(CH_2)_3NHCONH_2$	371.441	372.24
3642		$(CH_2)_2CONH_2$	342.399	343.26
3643		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	416.544	417.25
3644		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	427.527	428.23
3645		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	438.45	439.25
3646		$(CH_2)_4NHCONH_2$	439.438	440.25
3647		$(CH_2)_3NHCONH_2$	425.411	426.21
3848		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	470.514	471.24
3649		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	420.513	421.25
3650		$(CH_2)_4NHCONH_2$	421.501	422.27
3651		$(CH_2)_3NHCONH_2$	407.474	408.25
3652		$(CH_2)_2CONH_2$	378.432	379.23
3653		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	452.577	453.29
3654		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	420.513	421.25
3655		$(CH_2)_4NHCONH_2$	421.501	422.3
3656		$(CH_2)_3NHCONH_2$	407.474	408.24
3657		$(CH_2)_2CONH_2$	378.432	379.25
3658		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	452.577	453.26
3659		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	426.561	427.33
3660		$(CH_2)_4NHCONH_2$	427.549	428.31
3661		$(CH_2)_3NHCONH_2$	413.522	414.3
3662		$(CH_2)_2CONH_2$	384.48	385.31
3663		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	458.625	459.34

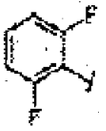
3664		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	388.443	389.27
3665		$(CH_2)_4NHCONH_2$	389.431	390.26
3666		$(CH_2)_3NHCONH_2$	375.404	376.22
3667		$(CH_2)_2CONH_2$	346.362	347.24
3668		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	420.507	421.21
3669		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	439.343	439.18
3670		$(CH_2)_4NHCONH_2$	440.331	440.19
3671		$(CH_2)_3NHCONH_2$	426.304	426.15
3672		$(CH_2)_2CONH_2$	397.262	397.14
3673		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	471.407	471.16

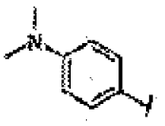
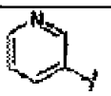
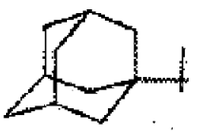
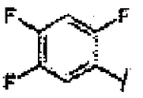
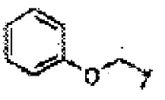
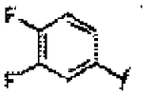
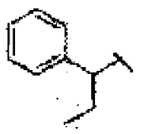
3674		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	438.45	439.24
3675		$(CH_2)_4NHCONH_2$	439.438	440.25
3676		$(CH_2)_3NHCONH_2$	425.411	426.21
3677		$(CH_2)_2CONH_2$	396.369	397.21
3678		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	470.514	471.23
3679		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	449.354	449.17
3680		$(CH_2)_4NHCONH_2$	450.342	450.21
3681		$(CH_2)_3NHCONH_2$	436.315	436.14
3682		$(CH_2)_2CONH_2$	407.273	407.15
3683		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	481.418	481.13
3684		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	400.479	401.26
3685		$(CH_2)_4NHCONH_2$	401.467	402.29
3686		$(CH_2)_3NHCONH_2$	387.44	388.23
3687		$(CH_2)_2CONH_2$	358.398	359.22
3688		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	432.543	433.23
3689		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	442.56	443.32
3690		$(CH_2)_4NHCONH_2$	443.548	444.36
3691		$(CH_2)_3NHCONH_2$	429.521	430.27
3692		$(CH_2)_2CONH_2$	400.479	401.27
3693		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	474.624	475.28
3694		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	444.532	445.29
3695		$(CH_2)_4NHCONH_2$	445.52	446.3
3696		$(CH_2)_3NHCONH_2$	431.493	432.27
3697		$(CH_2)_2CONH_2$	402.451	404.24
3698		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	476.596	477.28
3699		$(CH_2)_5NHCOCH_3$	454.615	455.37
3700		$(CH_2)_4NHCONH_2$	455.603	456.38
3701		$(CH_2)_3NHCONH_2$	441.576	442.33
3702		$(CH_2)_2CONH_2$	412.534	413.34
3703		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	486.679	487.33
3704		$(CH_2)_3NHCOCH_3$	384.48	385.26
3705		$(CH_2)_4NHCONH_2$	385.468	386.29
3706		$(CH_2)_3NHCONH_2$	371.441	372.23
3707		$(CH_2)_2CONH_2$	342.399	343.25
3708		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	416.544	417.24

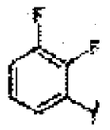
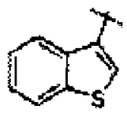
3709		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	398.507	399.29
3710		$(CH_2)_4NHCONH_2$	399.495	400.31
3711		$(CH_2)_3NHCONH_2$	385.468	386.28
3712		$(CH_2)_2CONH_2$	356.426	357.24
3713		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	430.571	431.26

3714		$(CH_2)_4NHCONH_2$	427.527	428.21
3715		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	458.603	459.25
3716		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	376.479	377.23
3717		$(CH_2)_4NHCONH_2$	377.467	378.21
3718		$(CH_2)_3NHCONH_2$	363.44	364.2
3719		$(CH_2)_2CONH_2$	334.396	335.26
3720		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	408.543	409.2
3721		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	360.414	361.24
3722		$(CH_2)_4NHCONH_2$	361.402	362.21
3723		$(CH_2)_3NHCONH_2$	347.375	348.24
3724		$(CH_2)_2CONH_2$	318.333	319.25
3725		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	392.478	393.21
3726		$(CH_2)_2CONH_2$	363.805	364.16
3727		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	414.506	415.27
3728		$(CH_2)_4NHCONH_2$	415.494	416.3
3729		$(CH_2)_3NHCONH_2$	401.467	402.25
3730		$(CH_2)_2CONH_2$	372.425	373.24
3731		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	446.57	447.28
3732		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	376.501	377.3
3733		$(CH_2)_4NHCONH_2$	377.489	378.34
3734		$(CH_2)_3NHCONH_2$	363.462	364.29
3735		$(CH_2)_2CONH_2$	334.42	335.26
3736		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	408.565	409.26
3737		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	362.474	363.28
3738		$(CH_2)_4NHCONH_2$	363.462	364.29
3739		$(CH_2)_3NHCONH_2$	349.435	350.25
3740		$(CH_2)_2CONH_2$	320.393	321.25
3741		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	394.538	395.28
3742		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	348.447	349.26
3743		$(CH_2)_4NHCONH_2$	349.435	350.29
3744		$(CH_2)_3NHCONH_2$	335.408	336.25
3745		$(CH_2)_2CONH_2$	306.366	307.23
3746		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	380.511	381.23
3747		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	334.42	335.27
3748		$(CH_2)_4NHCONH_2$	335.408	336.27
3749		$(CH_2)_3NHCONH_2$	321.381	322.24
3750		$(CH_2)_2CONH_2$	292.339	293.21
3751		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	366.484	367.21

3752		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	376.501	377.3
3753		$(CH_2)_4NHCONH_2$	377.489	378.3
3754		$(CH_2)_2CONH_2$	334.42	335.29
3755		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	408.565	409.26
3756		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	350.463	351.28
3757		$(CH_2)_4NHCONH_2$	351.451	352.29
3758		$(CH_2)_3NHCONH_2$	337.424	338.26
3759		$(CH_2)_2CONH_2$	308.382	309.24
3760		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	382.527	383.27
3761		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	364.49	365.3
3762		$(CH_2)_4NHCONH_2$	365.478	366.34
3763		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	396.554	397.28
3764		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	364.49	365.31
3765		$(CH_2)_4NHCONH_2$	365.478	366.32
3766		$(CH_2)_3NHCONH_2$	351.451	352.29
3767		$(CH_2)_2CONH_2$	322.409	323.32
3768		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	396.564	397.28
3769		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	392.544	393.33
3770		$(CH_2)_4NHCONH_2$	393.532	394.37
3771		$(CH_2)_3NHCONH_2$	379.505	380.31
3772		$(CH_2)_2CONH_2$	350.463	351.3
3773		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	424.608	425.3
3774		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	380.445	381.28
3775		$(CH_2)_4NHCONH_2$	381.433	382.26
3776		$(CH_2)_3NHCONH_2$	367.406	368.26
3777		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	412.509	413.23
3778		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	436.553	437.34
3779		$(CH_2)_4NHCONH_2$	437.541	438.33
3780		$(CH_2)_3NHCONH_2$	423.514	424.28
3781		$(CH_2)_2CONH_2$	394.472	395.32
3782		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	468.617	469.33
3783		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	410.518	411.27
3784		$(CH_2)_4NHCONH_2$	411.506	412.29
3785		$(CH_2)_3NHCONH_2$	397.479	398.26
3786		$(CH_2)_2CONH_2$	368.437	369.28
3787		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	442.582	443.26
3788		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	454.449	455.25
3789		$(CH_2)_4NHCONH_2$	455.437	456.26
3790		$(CH_2)_3NHCONH_2$	441.41	442.23
3791		$(CH_2)_2CONH_2$	412.368	413.2
3792		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	486.513	487.21

3793		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	406.433	407.22
3794		$(CH_2)_4NHCONH_2$	407.421	408.27
3795		$(CH_2)_3NHCONH_2$	393.394	394.2
3796		$(CH_2)_2CONH_2$	364.362	365.2
3797		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	438.497	439.23

3798		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	413.522	414.3
3799		$(CH_2)_4NHCONH_2$	414.51	415.31
3800		$(CH_2)_3NHCONH_2$	400.483	401.27
3801		$(CH_2)_2CONH_2$	371.441	372.28
3802		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	445.586	446.29
3803		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	371.441	372.27
3804		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	403.505	404.22
3805		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	428.577	429.33
3806		$(CH_2)_4NHCONH_2$	429.565	430.32
3807		$(CH_2)_3NHCONH_2$	415.538	416.32
3808		$(CH_2)_2CONH_2$	386.496	387.33
3809		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	460.641	461.33
3810		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	424.423	425.23
3811		$(CH_2)_4NHCONH_2$	425.411	426.23
3812		$(CH_2)_3NHCONH_2$	411.384	412.21
3813		$(CH_2)_2CONH_2$	382.342	383.23
3814		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	456.487	457.22
3815		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	400.479	401.26
3816		$(CH_2)_4NHCONH_2$	401.467	402.29
3817		$(CH_2)_3NHCONH_2$	387.44	388.25
3818		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	432.543	433.25
3819		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	406.433	407.24
3820		$(CH_2)_4NHCONH_2$	407.421	408.23
3821		$(CH_2)_3NHCONH_2$	393.394	394.21
3822		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	438.497	439.24
3823		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	412.534	413.3
3824		$(CH_2)_4NHCONH_2$	413.522	414.27
3825		$(CH_2)_3NHCONH_2$	399.495	400.27
3826		$(CH_2)_2CONH_2$	370.453	371.31
3827		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	444.598	445.31
3828		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	376.479	377.21
3829		$(CH_2)_4NHCONH_2$	377.467	378.25
3830		$(CH_2)_3NHCONH_2$	363.44	364.19
3831		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	408.543	409.18

3832		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	406.433	407.23
3833		$(CH_2)_4NHCONH_2$	407.421	408.23
3834		$(CH_2)_3NHCONH_2$	393.394	394.22
3835		$(CH_2)_2CONH_2$	364.352	365.18
3836		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	438.497	439.21
3837		$(CH_2)_4NHCONH_2$	427.527	428.25
3838		$(CH_2)_3NHCONH_2$	413.5	414.17
3839		$(CH_2)_2CONH_2$	384.468	385.22
3840		$C(CH_3)_2SCH_2NHCOCH_3$	458.603	459.24

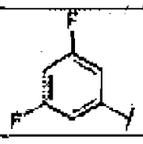
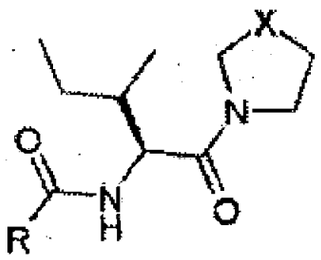
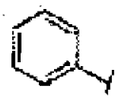
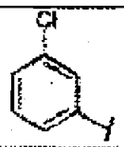
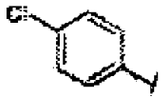
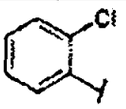
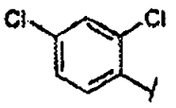
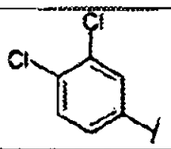
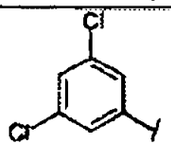
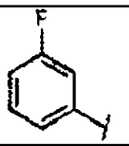
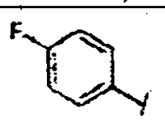
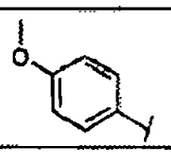
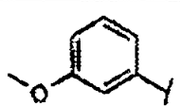
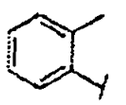
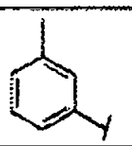
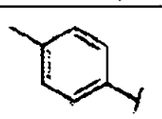
3841		$(CH_2)_4NHCOCH_3$	406.433	407.22
3842		$(CH_2)_4NHCONH_2$	407.421	408.27

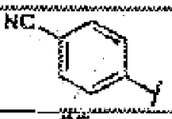
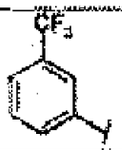
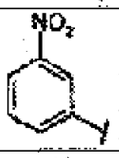
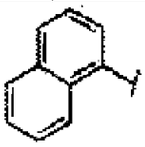
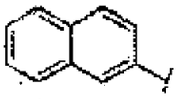
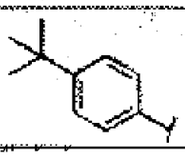
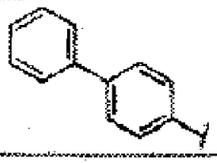
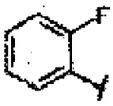
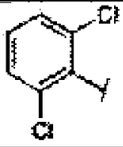
TABLA 24

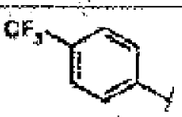
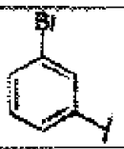


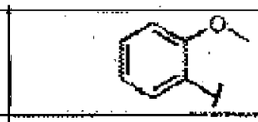
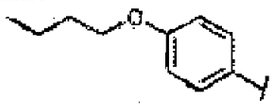
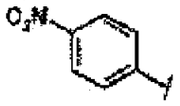
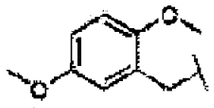
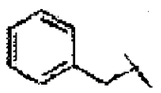
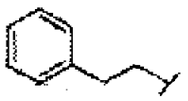
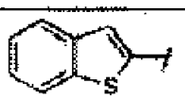
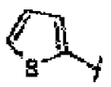
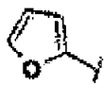
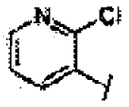
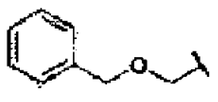
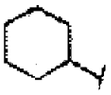
Ejemplo No	R	X	P Mol	[M+H]+
3843	CH_3	CH_2	226.32	227.23
3844		CF_2	262.3	263.27
3845		CH_2	288.391	289.29
3846		S	306.428	307.25
3847		CF_2	324.371	325.28
3848		CH_2	322.836	323.25
3849		S	340.873	341.22
3850		CF_2	358.816	359.22
3851		CH_2	322.836	323.24
3852		S	340.873	341.21
3853		CF_2	358.816	359.23

3854		CH_2	322.836	323.24
3855		S	340.873	341.21
3856		CF_2	358.816	359.24
3857		CH_2	357.281	357.21
3858		S	375.318	375.22
3859		CF_2	393.261	393.18
3860		CH_2	357.281	357.21
3861		S	375.318	375.17
3862		CF_2	393.261	393.23
3863		CH_2	357.281	357.23
3864		S	375.318	375.17
3865		CF_2	393.261	393.22
3866		CH_2	306.381	307.27
3867		S	324.418	325.24
3868		CF_2	342.361	343.27
3869		CH_2	306.381	307.28
3870		S	324.418	325.26
3871		CF_2	342.361	343.28

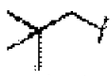
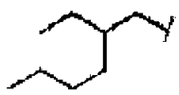
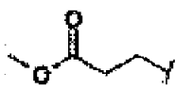
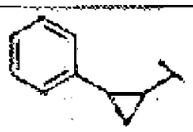
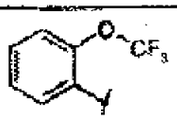
3872		CH_2	318.417	319.29
3873		S	336.454	337.28
3874		CF_2	354.397	355.3
3875		CH_2	318.417	319.3
3876		S	336.454	337.25
3877		CF_2	354.397	355.29
3878		CH_2	302.418	303.29
3879		S	320.455	321.28
3880		CF_2	338.398	339.3
3881		CH_2	302.418	303.3
3882		S	320.455	321.26
3883		CF_2	338.398	339.29
3884		CH_2	302.418	303.31
3885		S	320.455	321.27
3886		CF_2	338.398	339.28

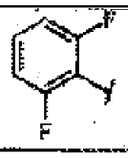
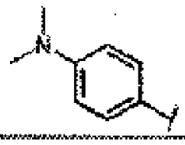
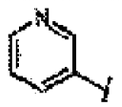
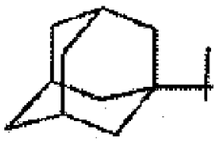
3887		CH_2	313.401	314.28
3888		CH_2	356.388	357.3
3889		S	374.425	375.26
3890		CF_2	392.368	393.27
3891		S	351.425	353.45
3892		CH_2	338.461	339.31
3893		S	356.488	357.25
3894		CF_2	374.431	375.33
3895		CH_2	338.461	339.31
3896		S	356.488	357.25
3897		CF_2	374.431	375.3
3898		CH_2	344.499	345.36
3899		S	362.536	363.32
3900		CF_2	380.479	381.36
3901		S	382.526	384.3
3902		CH_2	306.381	307.29
3903		S	324.418	325.25
3904		CF_2	342.361	343.29
3905		CH_2	357.281	357.23
3906		S	375.318	375.18
3907		CF_2	393.261	393.22

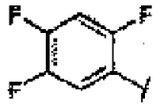
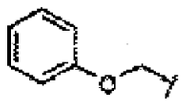
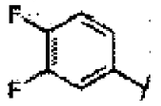
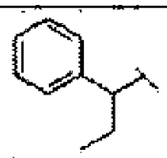
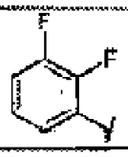
3908		CH_2	356.388	357.28
3909		S	374.425	375.29
3910		CF_2	392.368	393.3
3911		CH_2	367.292	367.22
3912		S	385.329	385.19
3913		CF_2	403.272	403.17

3914		S	336.454	337.26
3915		CH_2	360.498	361.36
3916		S	378.535	379.34
3917		CF_2	396.478	397.37
3918		CH_2	333.388	334.3
3919		S	351.425	352.17
3920		CF_2	369.368	370.25
3921		CH_2	362.47	363.33
3922		S	380.507	381.31
3923		CF_2	398.45	399.32
3924		CH_2	372.553	373.38
3925		S	390.59	391.4
3926		CF_2	406.533	409.38
3927		CH_2	302.416	303.32
3928		S	320.455	321.25
3929		CF_2	338.398	339.28
3930		CH_2	316.445	317.33
3931		S	334.482	335.25
3932		CF_2	352.425	353.32
3933		S	362.514	363.22
3934		CF_2	380.457	381.28
3935		CH_2	294.417	295.26
3936		S	312.454	313.21
3937		CF_2	330.397	331.24
3938		CH_2	278.352	279.28
3939		S	296.389	297.27
3940		CF_2	314.332	315.21
3941		CH_2	323.824	324.25
3942		S	341.861	342.17
3943		CF_2	359.804	360.29
3944		CH_2	332.444	333.32
3945		S	350.481	351.29
3946		CF_2	368.424	369.32
3947		CH_2	294.439	295.33
3948		S	312.476	313.27
3949		CF_2	330.419	331.33

3950		CH_2	280.412	281.34
3951		S	298.449	299.3
3952		CF_2	316.392	317.32

3953		CH_2	266.365	267.32
3954		S	284.422	285.26
3955		CF_2	302.365	303.26
3956		CH_2	252.356	253.31
3957		CF_2	288.338	289.3
3958		CH_2	294.439	295.33
3959		S	312.476	313.28
3960		CF_2	330.419	331.32
3961		CH_2	268.401	269.33
3962		CF_2	304.381	305.27
3963		CH_2	282.428	283.35
3964		S	300.465	301.27
3965		CF_2	318.408	319.32
3966		CH_2	282.428	283.35
3967		S	300.465	301.3
3968		CF_2	319.408	319.32
3969		CH_2	310.482	311.35
3970		S	328.519	329.33
3971		CF_2	346.462	347.35
3972		CH_2	298.383	299.3
3973		S	316.42	317.26
3974		CF_2	334.363	335.27
3975		CH_2	354.491	355.36
3976		S	372.528	373.33
3977		CF_2	390.471	391.37
3978		CH_2	328.456	329.33
3979		S	346.493	347.28
3980		CF_2	364.436	365.33
3981		CH_2	372.387	373.3
3982		S	390.424	391.26
3983		CF_2	408.367	409.25

3984		CH_2	324.371	325.28
3985		S	342.408	343.25
3986		CF_2	360.351	361.25
3987		CH_2	331.46	332.34
3988		S	349.497	350.32
3989		CF_2	367.44	368.34
3990		CH_2	289.379	290.29
3991		S	307.416	308.23
3992		CF_2	325.359	326.27
3993		CH_2	289.379	331.32
3994		CF_2	325.359	326.29
3995		CH_2	346.515	347.38
3996		S	364.552	365.33
3997		CF_2	382.495	383.37

3998		CH_2	342.361	343.25
3999		S	360.398	361.21
4000		CF_2	378.343	379.3
4001		CH_2	318.417	319.31
4002		S	336.454	337.28
4003		CF_2	354.397	355.3
4004		CH_2	324.371	325.28
4005		S	342.408	343.21
4006		CF_2	360.351	361.27
4007		CH_2	330.472	331.35
4008		S	348.509	349.31
4009		CF_2	366.452	367.36
4010		CH_2	294.417	295.26
4011		S	312.454	313.24
4012		CF_2	330.397	331.24
4013		CH_2	324.371	325.28
4014		S	342.408	343.24
4015		CF_2	360.351	361.26

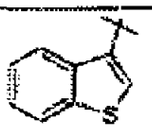
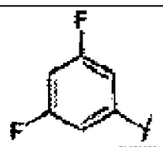
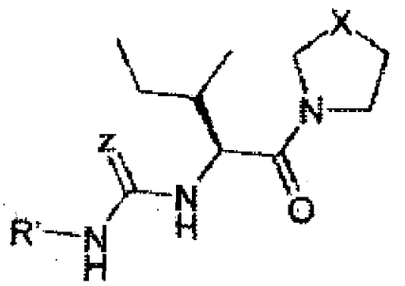
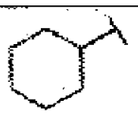
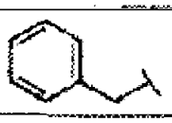
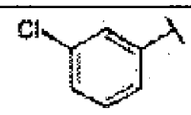
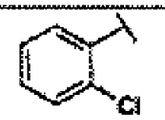
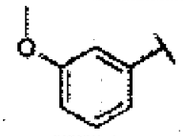
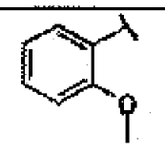
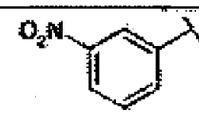
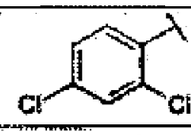
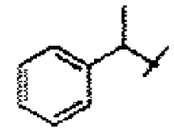
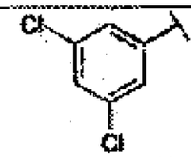
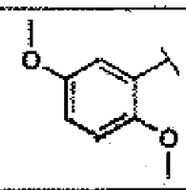
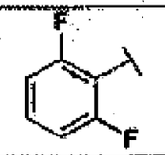
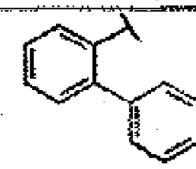
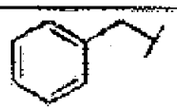
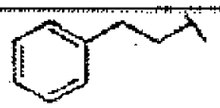
4016		CH_2	344.477	345.26
4017		S	362.514	363.23
4018		CF_2	380.457	381.27
4019		CH_2	324.371	325.27
4020		S	342.408	343.25
4021		CF_2	360.351	361.3

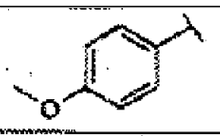
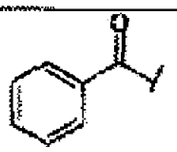
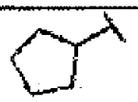
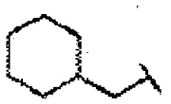
TABLA 25



Ejemplo No	R'	Z	X	P Mol	(M+H)+
4022	Et	O	CH_2	255.362	256.31
4023		O	S	273.399	274.29
4024		O	CF_2	291.342	292.19
4025	iPr	O	CH_2	269.389	270.36
4026		O	S	287.426	288.29
4027		O	CF_2	305.369	306.23
4028	nHex	O	CH_2	311.47	312.37
4029		O	S	329.507	330.34
4030		O	CF_2	347.45	348.31
4031		O	CH_2	309.454	310.37
4032		O	S	327.491	328.31
4033		O	CF_2	345.434	346.3
4034		O	CH_2	317.433	318.3
4035		O	CF_2	353.413	354.25

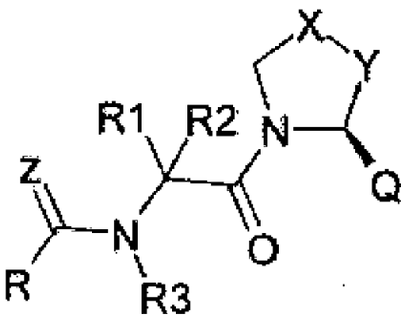
4070		O	CH_2	337.851	338.28
4071		O	S	355.888	356.24
4072		O	CF_2	373.831	374.22
4073		O	CH_2	337.851	338.27
4074		O	S	355.888	356.23
4075		O	CF_2	373.831	374.2
4076		O	CH_2	333.432	334.32
4077		O	S	351.469	352.29
4078		O	CF_2	369.412	370.27
4079		O	CH_2	333.432	334.33
4080		O	S	351.469	352.3
4081		O	CF_2	369.412	370.26
4082		O	CH_2	348.403	349.3
4083		O	S	366.44	367.27
4084		O	CF_2	384.383	385.25
4085		O	CH_2	372.296	372.25
4086		O	S	390.333	390.23
4087		O	CF_2	408.276	408.21
4088		O	CH_2	331.46	332.35
4089		O	S	349.497	350.3
4090		O	CF_2	367.44	368.29
4091		O	CH_2	372.296	372.26
4092		O	S	390.333	390.22
4093		O	CF_2	408.276	408.2
4094		O	CH_2	363.458	364.34
4095		O	S	381.495	382.32
4096		O	CF_2	399.438	400.3
4097		O	CH_2	339.386	340.3
4098		O	S	357.423	358.26
4099		O	CF_2	375.366	376.23
4100		O	CH_2	379.504	380.38
4101		O	S	397.541	398.32
4102		O	CF_2	415.484	416.3

4103	nPr	S	CH_2	285.454	286.29
4104		S	S	303.491	304.31
4105		S	CH_2	333.498	334.3
4106		S	CF_2	369.478	370.24
4107		S	CH_2	347.525	348.3
4108		S	CF_2	383.505	384.25

4109		S	CH_2	349.497	350.27
4110		S	S	367.534	368.2
4111		S	CF_2	385.477	386.27
4112		S	CH_2	347.481	348.3
4113		S	S	365.518	366.23
4114		S	CF_2	383.461	384.2
4115		S	S	329.529	330.27
4116		S	CF_2	347.472	348.27
4117		S	CH_2	339.546	340.35
4118		S	S	357.583	358.29
4119		S	CF_2	375.526	376.3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la formula general 1, o un compuesto que es un tautómero o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,



1

en donde:

X se selecciona entre CH_2, S, CF_2, CHF, S(O), SO_2, CH_2CH_2 y un enlace covalente, y Y es CH_2; o X y Y son juntos CH=CH;

Q se selecciona entre CN, H, $B(OH)_2$ y COX^1;

X^1 se selecciona entre H, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), heteroaril alquilo (C_1-C_4), $CH_2NR^4R^5$ y CH_2OR^6;

Z se selecciona entre O y S; cuando Z es oxígeno, R se selecciona de H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), heteroaril alquilo (C_1-C_4), arilOalquilo(C_1-C_4), aril alquilo(C_1-C_4)Oalquilo(C_1-C_4), NR^4R^5, alquilo(C_1- C_4) $CONR^4R^5$ y alquilo(C_1-C_4)CO_2R^6; y cuando Z es azufre, R es NR^4R^5;

R^1 se selecciona entre H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-

C_4), heteroaril alquilo (C_1-C_4), $(CH_2)_aNHW^1$, $(CH_2)_bCOW^2$, $(CH_2)_cCOW^3$, $CH(Me)OW^4$, $(CH_2)_d$-C_6H_4-W^5, $C(Me)_2S(CH_2)_eNHW^1$ y $(CH_2)_eSW^6$;

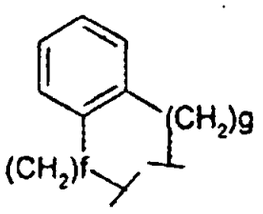
R^2 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_4);

R^3 se selecciona entre H, alquilo, aril alquilo (C_1-C_4) y $-(CH_2)_nNH-C_5H_3N-W^7$; o

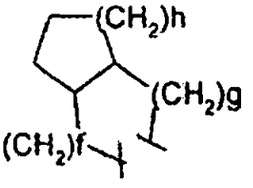
R^1 y R^3 son juntos $-(CH_2)_p-$; o

R^1 y R^2 son juntos $-(CH_2)_q-$; o

R^1 y R^3 forman juntos un grupo de acuerdo con la formula general **2** o formula general **3**



2



3

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4) y heteroaril alquilo (C_1-C_4); o R^4 y R^5 son juntos $-(CH2)_m-$;

R^6 se selecciona entre H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), y heteroaril alquilo (C_1-C_4);

W^1 se selecciona entre H, COW^6, CO_2W^6 y SO_2W^6;
W^2 se selecciona entre OH, NH_2, OW^6 y NR^4R^5;

W^3 se selecciona entre H y W^6;
W^4 se selecciona entre H y W^6;
W^5 se selecciona entre H, OH, y OMe;
W^6 se selecciona entre alquilo, bencilo, arilo y heteroarilo;
W^7 se selecciona entre H, F, Cl, NO_2 y CN;
a se selecciona entre 2, 3, 4 y 5;
b se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;
c se selecciona entre 1 y 2;
d se selecciona entre 1 y 2;
e se selecciona entre 1, 2 y 3;
f y g se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2 y 3, de forma que la suma de f y g se selecciona entre 1, 2 y 3;
h se selecciona entre 1 y 2;
m se selecciona entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7;
n se selecciona entre 2, 3 y 4;
p se selecciona entre 3 y 4; y
q se selecciona entre 3, 4, 5 y 6.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, sujeto a al menos una de las condiciones que:

cuando Q = CN; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H; y R^1 y R^3 juntos son $(CH_2)_p$, en donde p = 3, entonces R no se debe seleccionar entre $(CH_2)_2CONR^7R^8$, $(CH_2)_3CONR^7R^8$, $CH_2CH(CH_3)CH_2CONR^7R^8$, y arilo sustituido con $CONR^7R^8$; en donde R^7 y R^8 juntos forman un anillo de C de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

cuando Q = CN; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H; R^1 = isobutilo y R^3 = H, entonces R y C=Z juntos no deben seleccionarse entre los L-alfa-amino ácidos alanina y arginina;

cuando Q = CN; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H; y R^1 = -$(CH_2)_aNHW_1$ donde a = 3 o 4 y W^1 = $(CO)CH_3$ o $(CO)OCH_2Ph$, R^3 = H, entonces R no se debe seleccionar entre metilo y fenilo;

cuando Q = $B(OH)_2$; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H; y R^1 = -$(CH_2)_aNHW^1$ donde a = 4 y W^1= $(CO)CH_3$, R^3 = H, entonces R no debe ser metilo;

cuando Q = CHO; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H; y R = $(CH_2)_3Ph$ y R^3 = H, entonces R^1 no debe ser seleccionado entre alquilo (C_1-C_6) y fenil alquilo (C_1);

cuando Q = CHO; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H y R^3 junto con R^1 son -$(CH_2)_p$-, en donde p = 3, entonces R no debe ser un fenil alquilo (C_1-C_4);

cuando Q = CHO; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H; y R^1 = bencilo y R^3 = H, entonces R no debe ser 3-(PhO)Ph;

cuando Q = CHO; Z = 0; X = S y Y = CH_2; R^2 = H; y R^1 = iBu y R^3 = H, o cuando R^3 junto con R^1 son -$(CH_2)_p$-, donde p = 3, entonces R no debe ser $(CH_2)_3$Fenilo;

cuando Q = CHO; Z = 0; X y Y = CH_2; R^3 junto con R^1 son -$(CH_2)_p$-, donde p = 3, entonces R no debe ser $(CH_2)_3Ph$;

cuando Q = CHO o $C(=O)CH_2OH$; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H; y R^1 y R^3 juntos son $(CH_2)_p$, en donde p = 3, entonces R no debe ser seleccionado entre arilo sustituido con $CONR^7R^8$; en donde R^7 y R^8 forman juntos un anillo C de 5 miembros opcionalmente sustituido; y

cuando Q = H; Z = 0; X = S y Y = CH_2; R^3 junto con R^1 son -$(CH_2)_p$-, donde p = 3, entonces R no debe ser $CH_2CHR^9CH_2$Arilo, en donde R^9 es alquilo (C_1-C_4).

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, sometido a al menos una de las condiciones que:

cuando Q = CN; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H; y R^3 = H, entonces R y C=Z juntos no deben ser seleccionados entre los L-alfa-amino ácidos naturales;

cuando Q = $B(OH)_2$; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H; y R^3 = H, entonces R y C=Z juntos no deben ser seleccionados entre los L-alfa-amino ácidos naturales; y

cuando Q = CHO; Z = 0; X y Y = CH_2; R^2 = H; y R^1 = bencilo, iPr e iBu y R^3 = H, o cuando R^3 junto con R^1 son -$(CH_2)_p$-, donde p = 3, entonces R no debe ser $(CH_2)_3$OArilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, sometido a al menos una de las condiciones que:

R y C=Z juntos no deben ser seleccionados entre los L-alfa-amino ácidos naturales;

R no debe ser seleccionado entre $(CH_2)_3$Ph y $CH_2CHR^9CH_2$Arilo; y

R no debe ser seleccionado entre $(CH_2)_2CONR^7R^8$, $(CH_2)_3CONR^7R^8$, $CH_2CH(CH_3)CH_2CONR^7R^8$, y arilo sustitituido con $CONR^7R^8$; en donde R^7 y R^8 forman juntos un anillo C de 4, 5, o 6 miembros opcionalmente sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, sometido a todas las condiciones de la reivindicación 2, 3 o 4.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^2 es H.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^1 no es H, y el centro estereogénico entre R^1 y R^2 tiene una configuración S.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X es CH_2.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y es CH_2.

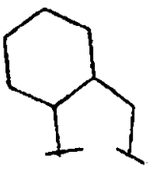
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Z es oxígeno.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^3 es H o alquilo.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^1 es H, alquilo, arilo, o aril alquilo (C_1-C_4).

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^1 y R^3 juntos son $-(CH_2)_p-$, en donde p es 3 o 4.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^1 y R^3 juntos formar un grupo de acuerdo con la formula general **4**, que corresponde a la formula general **3** en donde f es 0, g es 1 y h es 2.



4

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q es CN.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde Y es CH_2, y X se selecciona entre S, CH_2, CF_2, CH_2CH_2 y CHF.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde X y Y se seleccionan entre -CH=CH- y un enlace covalente.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q es $B(OH)_2$.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q es $C(=O)X^1$.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde X^1 se selecciona entre H, alquilo, fluoroalquilo, arilo, aril alquilo (C_1-C_4), heteroarilo, y heteroaril alquilo (C_1-C_4).

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde X^1 se selecciona de $CH_2NR^4R^5$; en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4) y heteroaril alquilo (C_1-C_4); o R^4 y R^5 juntos son $-(CH_2)_m-$.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde X^1 se selecciona de CH_2OR^6, en donde R^6 se selecciona entre H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C_1-C_4), y heteroaril alquilo (C_1-C_4).

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Reivindicaciones 1 - 14, en donde Q es H.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde X se selecciona entre CH_2, S, CF_2, CHF.

25. Un compuesto, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado de:

(2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(etilcarbamoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(4-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(pivaloilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-1-(isopropilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-1-(3-clorobenzoil)-pirrolidin-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-4-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2S)-2-(2-feniletiltiocarbamoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-1-(propiltiocarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-(2-(N-(2-metoxibenzoil)-N-(2-metilpropil)amino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

(2S)-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-5-amino-pentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

(2S)-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-6-amino-hexanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

(4R)-1-((2 S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo;

(2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilbutanoil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo;

(2S)-1-((2S)-2-(etilcarbamoilamino)-3-metilbutanoil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo;

(2S)-1-((2S)-1-(etilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo;

(2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carbonitrilo;

(2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)piperidin-2-carbonitrilo;

(2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)azetidin-2-carbonitrilo;

(4R)-1-((2 S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo-S-óxido;

(4R)-1-((2 S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)tiazolidin-4-carbonitrilo-S,S-dióxido;

1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidina;

1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)-3,3-difluoropirrolidida;

1-(2 S)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carbonil)-3-tiazolidida;

1-((2 S)-1-(isopropilcarbamoil)pirrolidin-2-carbonil)pirrolidida;

Ácido (2R)-1-((2S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-borónico;

Ácido (2R)-1-((2 S)-2-(etilcarbamoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-borónico;

(2S)-2-formil-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidida;

(2S)-2-acetil-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidida;

(2S)-2-propionil-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidida;

(2S)-1-(2-(1-naftoilamino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

(2S)-1-((2 S)-2-(4-metilbenzoil)octahidroindol-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(4-metoxibenzoilamino)-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-1-benzoilpiperidin-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(pivaloilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(N-ciclohexanoil-N-metilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-(metiloxicarbonil)propanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(4-clorobenzoilamino)-4-(benciloxicarbonil)butanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(4-metoxibenzoilamino)-5-(benciloxicarbonilamino)pentanoil) pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(3-metoxibenzoilamino)-6-(benciloxicarbonilamino)hexanoil) pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(benzoilamino)-3-benciloxipropanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(ciclohexanoilamino)-2-fenilacetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-4-(benciloxicarbonilamino)butanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-(benciloxicarbonilamino)propanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(N-ciclohexanoil-N-metilamino)-propanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-5-N-(acetilamino)-3,3-dimetil-4-tiopentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(N-(2-metoxibenzoil)-N-metilamino)-3-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-(2-(N-bencil-N-(2-metoxibenzoil)amino)acetil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-(2-(2-metoxibenzoilamino)-2-metilpropanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(etilcarbamoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;

(2S)-1-((2 S)-2-(isopropilcarbamoilamino)propanoil)-pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(etilcarbamoil)octahidroindol-2-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(N-etilcarbamoil-N-metilamino)-4-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(bencilcarbamoilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(isopropilcarbamoilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(ciclohexilcarbamoilamino)-4-metilpentanoil)pirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-1-((2 S)-2-(etilcarbamoilamino)-3-metilpentanoil)-3,4-dehidropirrolidin-2-carbonitrilo;
(2S)-2-formil-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina;
(2S)-2-formil-1-((2 S)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carbonil)pirrolidina;
(2S)-2-formil-1-((2 S)-1-(etilcarbamoil)octahidroindol-2-carbonil)pirrolidina;
(2S)-2-formil-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoil)-octahidroindol-2-carbonil)pirrolidina; y
(2S)-2-formil-1-((2 S)-2-(2-metoxibenzoilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso como un medicamento.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con reivindicación 27, formulada para administración oral, preferiblemente como una tableta, una cápsula o un sobre.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, para el tratamiento del cáncer o cirrosis del hígado.

30. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, 28 o 29, para el tratamiento de condiciones en las cuales ocurre remodelamiento de tejido o matriz.

31. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, para el tratamiento de tumores malignos y benignos, crecimiento de tejido ectópico, curación de heridas o fibrosis de órgano o cirrosis.

32. La composición farmacéutica de acuerdo con reivindicación 27, 28 o 29, para la inhibición de la metástasis.

33. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, para el tratamiento de trastornos de célula sanguínea, preferiblemente anemia y neutropenia inducida por quimioterapia.

34. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 25 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer o cirrosis de hígado.

35. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 25 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones en las cuales ocurre remodelamiento de tejido y matriz.

36. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 para el tratamiento de un medicamento para el tratamiento de una condición seleccionada entre tumores malignos y benignos, crecimiento de tejido ectópico, curación de heridas, y fibrosis de órgano y cirrosis.

37. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 25 para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la metástasis.

38. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 25 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de célula sanguínea, preferiblemente anemia y neutropenia induvida por quimioterapia.

39. Un método de tratamiento del cáncer o cirrosis de hígado, que comprende la administración a una persona en necesidad de tal tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

40. Un método de tratamiento de condiciones en las cuales ocurre remodelamiento de tejido y matriz, que comprende la administración a una persona en necesidad de tal tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

41. Un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 40, de una condición seleccionada entre tumores malignos y benignos, crecimiento de tejido ectópico, curación de heridas, y fibrosis de órgano y cirrosis.

42. Un método para la inhibición de la metástasis, que comprende la administración a una persona en necesidad de tal tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

43. Un método de tratamiento de trastornos de célula sanguínea, preferiblemente anemia y neutropenia inducida por quimioterapia, que

300

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-032304- -00000-0000

Fecha: 2008-04-01 16:33:35 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 299

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [X] 67
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Claudia M Neira Cortes
Firma Responsable

Fecha_____

Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

301

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 32304
	Solicitud internacional	PCT/IB2006/003512
	Fecha inicio fase nacional	02/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6256

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

3. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

302

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:8 32304

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 MAYO 2008
adpal1